|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
| **Код продукта:** | DT-RVR (B01765) |
| **МНН:** | Ривароксабан |
| **Торговое название** | Р-РИВАРОКСАБАН |
| **Лекарственная форма:** | таблетки, покрытые пленочной оболочкой |
| **Показание:** | Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; лечение и профилактика тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА); профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА; профилактика инсульта, системной тромбоэмболии, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин. |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | CB01765160 |
| **Номер версии:** | 2.0 |
| **Дата версии:** | 28 июля 2021 г. |
| **Заменяет предыдущую версию номер:** | Не применимо. |
| **Дата предыдущей версии:** | Не применимо. |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | АО «Р-Фарм», Россия  Юридический адрес: 123154, Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38.  Эл. почта: info@rpharm.ru |
| **Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию:** | **Никольская Мария Викторовна**  Руководитель отдела медицинской документации ДДКР Медицинской дирекции АО «Р-Фарм»  Адрес: Россия, 123154, Москва, Ленинский проспект, 111, к1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, моб.: +7 (921) 327-35-73.  Эл. почта: mv.nikolskaya@rpharm.ru |
| Информация, указанная в данном документе, является конфиденциальной и предназначена для исследователей, членов этических комитетов, а также сотрудников органов здравоохранения. Запрещено передавать данную информацию третьим лицам без предварительного разрешения компании АО «Р-Фарм», кроме тех случаев, когда это необходимо для получения согласия пациентов на участие в исследовании. | |

# СОДЕРЖАНИЕ

[СОДЕРЖАНИЕ 2](#_Toc109834184)

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 4](#_Toc109834185)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 5](#_Toc109834186)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 7](#_Toc109834187)

[РЕЗЮМЕ 8](#_Toc109834188)

[1. ВВЕДЕНИЕ 11](#_Toc109834189)

[1.1. Химическое название 11](#_Toc109834190)

[1.2. Международное непатентованное название 11](#_Toc109834191)

[1.3. Торговое название 11](#_Toc109834192)

[1.4. Активные ингредиенты 11](#_Toc109834193)

[1.5. Фармакологическая группа 11](#_Toc109834194)

[1.6. Код по АТХ 11](#_Toc109834195)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 11](#_Toc109834196)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 11](#_Toc109834197)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 12](#_Toc109834198)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 13](#_Toc109834199)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 14](#_Toc109834200)

[Список литературы 15](#_Toc109834201)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 16](#_Toc109834202)

[2.1 Описание свойств исследуемого препарата 16](#_Toc109834203)

[2.1.1 Химическая формула 16](#_Toc109834204)

[2.1.2 Структурная формула 16](#_Toc109834205)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 16](#_Toc109834206)

[2.2 Лекарственная форма 16](#_Toc109834207)

[2.2.1 Название лекарственной формы 16](#_Toc109834208)

[2.2.2 Описание лекарственной формы 16](#_Toc109834209)

[2.2.3 Состав лекарственной формы 17](#_Toc109834210)

[2.2.4 Форма выпуска 23](#_Toc109834211)

[2.3 Правила хранения и обращения 24](#_Toc109834212)

[2.3.1 Условия хранения и транспортировки 24](#_Toc109834213)

[2.3.2 Срок годности 24](#_Toc109834214)

[2.3.3 Правила по обращению с препаратом 24](#_Toc109834215)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 25](#_Toc109834216)

[Введение 25](#_Toc109834217)

[3.1 Доклиническая фармакология 25](#_Toc109834218)

[3.1.1. Механизм действия 25](#_Toc109834219)

[3.1.3. Доклиническая фармакодинамика in vivo 27](#_Toc109834220)

[3.1.4. Вторичная фармакодинамика 28](#_Toc109834221)

[3.1.5. Фармакологическая безопасность 29](#_Toc109834222)

[3.1.6. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 30](#_Toc109834223)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 31](#_Toc109834224)

[3.2.1. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 34](#_Toc109834225)

[3.3. Токсикологические исследования 34](#_Toc109834226)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 34](#_Toc109834227)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 34](#_Toc109834228)

[3.3.3. Генотоксичность 36](#_Toc109834229)

[3.3.4. Канцерогенность 37](#_Toc109834230)

[3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 37](#_Toc109834231)

[3.3.6. Местная переносимость 38](#_Toc109834232)

[Список литературы 38](#_Toc109834233)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 40](#_Toc109834234)

[Введение и резюме 40](#_Toc109834235)

[4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека 42](#_Toc109834236)

[4.1.1. Фармакокинетика 42](#_Toc109834237)

[4.1.2. Фармакодинамика 47](#_Toc109834238)

[4.2. Безопасность и эффективность 50](#_Toc109834239)

[4.2.1. Эффективность и безопасность применения ривароксабана в рамках регистрационных исследований 50](#_Toc109834240)

[4.2.1.1. Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения 50](#_Toc109834241)

[4.2.2. Эффективность и безопасность ривароксабана в рамках пострегистрационного опыта применения 61](#_Toc109834242)

[4.2.2. Безопасность ривароксабана в рамках регистрационных исследований и постмаркетингового применения 66](#_Toc109834243)

[Список литературы 71](#_Toc109834244)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 75](#_Toc109834245)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 75](#_Toc109834246)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 76](#_Toc109834247)

[5.3. Инструкции для исследователя 81](#_Toc109834248)

[5.3.1. Показания к применению 81](#_Toc109834249)

[5.3.2. Противопоказания 81](#_Toc109834250)

[5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 83](#_Toc109834251)

[5.3.4. Способ применения и дозы 83](#_Toc109834252)

[5.3.5. Побочное действие 85](#_Toc109834253)

[5.3.6. Передозировка 90](#_Toc109834254)

[5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 91](#_Toc109834255)

[5.3.8. Особые указания 93](#_Toc109834256)

[5.3.9 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 97](#_Toc109834257)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 98](#_Toc109834258)

[ПРИЛОЖЕНИЯ 100](#_Toc109834259)

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

к версии № 1.0 от 27 июля 2022 г. Брошюры исследователя по препарату Р-РИВАРОКСАБАН (МНН: ривароксабан, производитель: АО «Р-Фарм», Россия), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 20 мг, внутренний код молекулы B01765, являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Ксарелто® (МНН: ривароксабан, производитель: Байер АГ, Германия), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 и 20 мг.

**Заявляемые показания:**

***Для дозировок 15 мг и 20 мг:***

* 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.

***Для дозировки 10 мг:***

* 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.

***Для дозировки 2,5 мг:***

* Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиенопиридинами – клопидогрелом или тиклопидином;
* профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ИБС или заболеванием периферических артерий (ЗПА) - в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой.

Я, нижеподписавшийся, одобряю Брошюру исследователя и гарантирую, что, ознакомившись с ней, Исследователь получит исчерпывающую, объективную и взвешенную информацию о свойствах и характеристиках действующего вещества в составе исследуемого препарата/ препарата сравнения, о результатах основных доклинических и клинических исследований, проведенных в рамках программы регистрации оригинального препарата, а также об актуальных рекомендациях по применению оригинального препарата и связанных рисках.

Информация, содержащаяся в данной Брошюре исследователя, соответствует текущей оценке риска и пользы исследуемого(ых) препарата(ов). Брошюра была подвергнута критической проверке и была одобрена уполномоченными сотрудниками компании-Спонсора.

|  |  |
| --- | --- |
| **Представитель Спонсора:**  Филон Ольга Владимировна  Директор Департамента доклинической и клинической разработки Медицинской дирекции АО «Р-Фарм» | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Подпись  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Дата |

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| **AUC** | area under curve/площадь под кривой «концентрация-время» |
| **BCRP** | breast cancer resistance protein/белок устойчивости рака молочной железы |
| **Cmax** | максимальная концентрация лекарственного вещества в крови |
| **CO2** | оксид углерода IV |
| **CYP** | цитохром |
| **dp/dt** | скорость нарастания давления в левом желудочке в ранней фазе систолы |
| **ED50** | effective Dose 50/доза, обеспечивающая 50% максимального эффекта |
| **FDA** | управление по контролю за качеством продуктов и медикаментов |
| **fu** | фракция несвязанного ривароксабана |
| **GLDH** | glutamate dehydrogenase/глутаматдегидрогеназа |
| **IgA** | иммуноглобулин A |
| **IgG** | иммуноглобулин G |
| **Ki** | константа ингибирования |
| **LDH** | lactate dehydrogenase/лактатдегидрогеназа |
| **MTD** | maximum tolerance dose/максимальная переносимая доза |
| **NOAEL** | no observed adverse effect level/максимальная доза, не вызывающая обнаруживаемого вредного воздействия |
| **O2** | молекулярный кислород |
| **Pgp** | protein gen product/белковый гликопротеин |
| **pH** | водородный показатель |
| **PQ** | интервал между волной R и интервал QRS сердечного ритма на электрокардиограмме |
| **QRS** | желудочковый комплекс, который регистрируется во время возбуждения желудочков сердца на электрокардиограмме |
| **QT** | расстояние от начала комплекса QRS до завершения зубца T на электрокардиограмме |
| **T1/2** | период полувыведения |
| **Tmax** | время достижения максимальной концентрации |
| **Vss** | объем распределения в стационарном состоянии |
| **АЛТ** | аланинаминотрансфераза |
| **ВТЭ** | венозная тромбоэмболия |
| **ГИТ** | вызванная гепарином тромбоцитопения |
| **ЖКТ** | желудочно-кишечный тракт |
| **ТГВ** | тромбоз глубоких вен |
| **ТФ** | тканевой фактор |
| **ТЭЛА** | тромбоэмболия легочной артерии |
| **ФП** | фибрилляция предсердий |
| **ЭКГ** | электрокардиограмма |
| **CHADS2** | шкала оценки риска инсульта у больных фибрилляцией/трепетанием предсердий |
| **SD** | стандартное отклонение |
| **АВК** | антагонист витамина К |
| **ВИЧ** | вирус иммунодефицита человека |
| **ВЧК** | внутричерепное кровоизлияние |
| **ДИ** | доверительный интервал |
| **ИМ** | инфаркт миокарда |
| **ИМ** | инфаркт миокарда |
| **КлКп** | клиренс креатинина |
| **ЛП** | левое предсердие |
| **МКД** | межквартальный диапазон |
| **МНО** | международное нормализованное отношение |
| **НОАК** | новые оральные антикоагулянты |
| **НПВП** | нестероидный противовоспалительный препарат |
| **НЯ** | нежелательные явления |
| **ОР** | относительный риск |
| **ПНМК** | переходящее нарушение мозгового кровообращения |
| **ССЗ** | сердечно-сосудистые заболевания |
| **США** | Соединенные Штаты Америки |
| **ТППО** | таблетки, покрытые пленочной оболочкой |
| **ТГВ** | тромбоз глубоких вен |
| **ТИА** | транзиторная ишемическая атака |
| **ТЭЛА** | тромбоэмболия легочной артерии |
| **УЛП** | ушко левого предсердия |
| **ФП** | фибрилляция предсердий |
| **ЧП-ЭхоКГ** | чреспищеводная эхокардиография |
| **ЭСБКК** | эмболия сосудов большого круга кровообращения |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Версия** | **Дата** | **Описание изменений** |
| 1.0 | 29-дек-2020 г. | Исходные версия. |
| 2.0 | 28-июл-2022 г. | Внесена информация об изменении масштаба промышленных серий ГЛФ и данные о новом исследовании биоэквивалентности. |

# РЕЗЮМЕ

Ривароксабан — это прямой ингибитор Ха фактора, который применяют 1 раз в сутки, внутрь. Препарат применяется с 2008 г. и зарегистрирован на сегодня более чем в 120 странах мира. В России препарат зарегистрирован и используется с 2009 г. В ноябре 2011 года ривароксабан был одобрен FDA (управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов), как препарат, снижающий риск инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной ФП. В том же году ривароксабан получил дальнейшее одобрение Европейского Медицинского Агентства (ЕМА) как препарат для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий, а также для лечения ТГВ и профилактики рецидива ТГВ и ТЭЛА после острого ТГВ у взрослых пациентов.

В настоящее время в России список уже утвержденных показаний ривароксабана для разных дозировок включает профилактику инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, первичной профилактики венозной тромбоэмболии после больших ортопедических операций на нижних конечностях, профилактику рецидивов ТГВ или ТЭЛА после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА, лечение ТГВ и ТЭЛА, профилактику смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома.

Ривароксабан непосредственно воздействует на фактор Ха, фермент, который играет ведущую роль в процессе свёртывания крови. Ингибирование фактора Ха предотвращает превращение протромбина в тромбин, таким образом предупреждая формирование сгустков крови. Данные клинических исследований свидетельствуют, что воздействие ривароксабана на фактор Ха обеспечивает гарантированный антикоагулянтный эффект и не требует текущего контроля свёртываемости.

Препарат быстро абсорбируется после приема внутрь. Абсолютная биодоступность ривароксабана после приема дозы 10 мг высокая (80–100%) независимо от приема пищи. В дозах 15/20 мг биодоступность при приеме натощак падает. В связи со сниженной степенью всасывания при приеме 20 мг натощак наблюдалась биодоступность 66%. Однако, при приеме 20 мг, во время еды отмечалось увеличение средней AUC на 39% по сравнению с приемом натощак, показывая практически полное всасывание и высокую биодоступность.

Связывание с белками плазмы высокое (92-95%). Ривароксабан метаболизируется, главным образом, в печени, и лишь одна треть вещества выводится почками. Вследствие этого у пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью максимальная сывороточная концентрация ривароксабана повышается на 25-30%.

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. Проведенные исследования показали, что ривароксабан не образует значимых активных циркулирующих метаболитов.

Согласно данным, полученным *in vitro*, ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков Pgp (Р-гликопротеина) и BCRP (белка устойчивости рака молочной железы). Неизмененный ривароксабан является единственным активным соединением в плазме крови человека, основные или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены.

Ривароксабан выводится двумя путями. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким клиренсом. При выведении ривароксабана из плазмы конечный период полувыведения составляет от 5 до 9 часов у молодых пациентов и от 11 до 13 часов у пожилых пациентов.

В исследованиях фазы I у здоровых добровольцев, получившим многократные повторные дозы ривароксабана, ингибирование активности фактора Ха тесно коррелировало с концентрацией ривароксабана в плазме. Максимальное ингибирование фактора Ха в неизменённом виде было аналогичным таковому, выявленному в первый день лечения в пределах 1-4 ч после приёма.

Регистрационные клинические исследования эффективности и безопасности ривароксабана (Ксарелто®) были проведены у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения и получающих ривароксабан для лечения и профилактики рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

Действие ривароксабана и его побочные эффекты хорошо изучены. В крупном исследовании ROCKET AF с участием более 14000 пациента, ривароксабан ожидаемо продемонстрировал выраженную эффективность в профилактике инсультов и системных эмболий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Основным потенциальным риском применения ривароксабана является риск развития больших и малых значимых кровотечений. В ряде исследований было показано, что прием ривароксабана не повышает риск развития клинических значимых кровотечений по сравнению с применением других антикоагулянтов, а в ряде случаев (по сравнению с антагонистами витамина К) снижает этот риск. Другими нежелательными явлениями, выявляемыми наиболее часто, при приеме ривароксабана пациентами были: анемия, головокружение, кровоизлияние в глаз, снижение артериального давления, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное), боль в области ЖКТ и животе, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, кожный зуд, боль в конечностях, нарушение функции почек, лихорадка, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонус, а также повышение печеночных трансаминаз. При приеме здоровыми добровольцами в исследованиях биоэквивалентности ривароксабан продемонстрировал хорошую переносимость.

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что ривароксабан имеет хорошо изученный профиль безопасности и обладает высокой эффективностью в качестве антикоагулянта, а также успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата.

Р-РИВАРОКСАБАН (внутреннее название – DT-RVR) - воспроизведенный препарат ривароксабана, разработанный АО «Р-Фарм», Россия (дочерним подразделением ГК «Р-Фарм» - ООО «Технология лекарств»). Он полностью соответствует по качественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировкам (2,5 мг, 10 мг, 15 мг и 20 мг; для проведения исследования биоэквивалентности были выбраны 2 дозировки – 10 и 20 мг) референтному препарату ривароксабана Ксарелто® (владелец РУ - Байер АГ, Германия), имея минимальные отличия в количественном составе вспомогательных веществ.

Препарат DT-RVR первоначально был разработан для размещения производства на площадке Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов" (РУДН), Россия. С использованием ГЛФ, произведенной на данной площадке было проведено клиническое исследование биоэквивалентности по протоколу № TL-RVR-t-01 «Открытое рандомизированное перекрёстное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата TL-RVR-t, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 20 мг, (ООО «Технология лекарств», Россия) в сравнении с референтным препаратом Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 20 мг (Байер АГ, Германия) у здоровых добровольцев». Далее было осуществлено значимое масштабирование технологии с размещением производства на площадке АО «Р-Фарм», Россия (г. Ярославль). В связи с тем, что масштабирование промышленных серий ГЛФ было осуществлено более чем в 10 раз, по сравнению с первоначальным размером серий, запланировано настоящее исследование биоэквивалентности. DT-RVR, таблетки, покрытые пленочной оболочкой в дозировках 10 мг и 20 мг при проведении теста сравнительной кинетики растворения подтвердил свое соответствие референтному препарату Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в дозировкам 10 мг и 20 мг, соответственно, в 3-х средах; а, следовательно может быть рекомендован для проведения исследования биоэквивалентности.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата ривароксабана позволит снизить цену современной терапии инсульта и тромбоэмболий и повысить её доступность.

# 1. ВВЕДЕНИЕ

## 1.1. Химическое название

(S)-5-Хлор-N-{[2-оксо-3-[4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенил]оксазолидин-5-ил]метил}тиофен-2-карбоксамид

## 1.2. Международное непатентованное название

Ривароксабан.

## 1.3. Торговое название

Р-РИВАРОКСАБАН (ранее - РИВАРОКСАБАН)

Внутреннее название и код продукта - DT-RVR (B01765), ранее – TL-RVR-t.

## 1.4. Активные ингредиенты

Действующее вещество - Ривароксабан.

## 1.5. Фармакологическая группа

Антикоагулянт - прямой ингибитор фактора Xa.

## 1.6. Код по АТХ

B01AF01

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

### 1.7.1. Общие сведения о заболевании

Фибрилляяция предсердий (ФП) — разновидность наджелудочковой тахиаритмии с хаотической электрической активностью предсердий с частотой импульсов 350—700 в минуту, что исключает возможность их координированного сокращения. Это один из наиболее распространённых видов аритмий. Нарушение гемодинамики и тромбоэмболические осложнения, связанные с ФП, приводят к значительному повышению заболеваемости, смертности и стоимости медицинского обслуживания. Хроническое течение ФП приводит к увеличению риска смерти примерно в 1,5—2 раза. При ФП в левом предсердии образуются тромбы, которые могут с током крови попадать в сосуды головного мозга, вызывая ишемический инсульт. Частота развития данного осложнения у пациентов с ФП неревматической этиологии в среднем составляет 6 % в год.

По данным на 2010 г. у 33 500 000 людей в мире был диагностирован данный вид аритмии. При этом фибрилляция предсердий является причиной развития около 25% ишемических инсультов, и её наличие у человека увеличивает в 5 раз частоту развития кардиоэмболического инсульта и системных тромбоэмболий.

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) — патологическое состояние, характеризующиеся образованием тромбов в глубоких венах, чаще всего нижних конечностей. Данное заболевание встречается у 10-20 % населения. Распространённость среди популяции: от 50 до 160 случаев на 100 000 населения. При отсутствии лечения является причиной 3-15 % смертей от тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА). ТЭЛА — относительно распространённая жизнеугрожающая сердечно-сосудистая патология (примерно 1 случай на тысячу населения в год). В США ТЭЛА наблюдают примерно у 650 000 человек, которая приводит к 350 000 смертям в год. ТЭЛА чаще возникает у пациентов пожилого возраста. Источником тромбов при ТЭЛА чаще служат вены нижних конечностей (тромбоз вен нижних конечностей), намного реже — вены верхних конечностей и правые отделы сердца. Вероятность венозного тромбоза повышается у беременных женщин, у женщин, длительное время принимавших пероральные контрацептивы, у больных тромбофилией.

Клинические последствия фибрилляция предсердий в виде системной эмболии и возникновения инсультов [1-3], а также тромбоз нижних конечностей [4-5], являющийся наиболее частой причиной ТЭЛА, связаны с образованием тромбов, поэтому профилактика тромбообразования является одним из основных направлений профилактики тромбозов при данных заболеваниях. При этом, основными классами антикоагулянтов, используемыми для профилактики и лечения тромбозов, являются препараты класса гепаринов (нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины), антагонисты витамина К, а также прямые пероральные антикоагулянты.

### 1.7.2. Существующие варианты терапии

*Гепарины*

Механизм действия гепаринов основан на специфическом связывании с антитромбином, приводящем к его активации с последующим связыванием и необратимой инактивацией фактора Xa. За счет этого, гепарины способны быстро и эффективно снижать свертываемость крови, что приводить как к снижению тромбообразования, так и к постепенному рассасыванию образовавшихся тромбов. Гепарины за счет высокой эффективности и быстрой биодоступности при парентеральном введении являются антикоагулянтом выбора при лечении острых состояний, связанных с тромбозом. Основным серьезным нежелательным явлением (НЯ при использовании гепаринов является риск возникновения гепарин-индуцированной тромбоцитопении, который в свою очередь может приводить к тромбообразованию. При этом данный риск значительно снижен в случае низкомолекулярных гепаринов по сравнению с нефракционированным гепарином. Тем не менее, в случае длительного использования в целях профилактики осложнений, связанных с избыточной свёртываемостью крови, оптимальным является использование пероральных антикоагулянтов (антагонистов витамина К и прямых пероральных антикоагулянтов)

*Антагонисты витамина К*

Варфарин является наиболее часто используемым антикоагулянтом этого класса. Варфарин подавляет витамин K-зависимый синтез биологически активных форм кальций-зависимых факторов свёртывания крови II, VII, IX и X, а также белки С, S и Z в печени. Также варфарин может воздействовать на другие белки, не участвующие в свёртывании крови, такие как остеокальцина или протеин Gla.

Варфарин используется в виде таблеток. Заметный фармакологический эффект наступает не сразу, а в течение 3-5 суток приема данного препарата. Таким образом, необходим плавный переход с гепариновых антикоагулянтов на варфарин при контроле свертываемости крови.

Варфарин взаимодействует со многими широко используемыми препаратами и метаболизм варфарина сильно различается у пациентов. Сообщается, что некоторые пищевые продукты также взаимодействуют с варфарином. Помимо метаболических взаимодействий, препараты, хорошо связывающиеся с белками, могут вытеснять варфарин из сывороточного альбумина и вызывать увеличение международного нормализованного отношения (МНО). Это приводит к сложности подбора правильной дозировки и подчёркивает необходимость мониторинга МНО.

*Прямые пероральные антикоагулянты.*

Прямые пероральные коагулянты представлены 3 препаратами: дабигатрана этексилат, апиксабан и ривароксабан. При этом дабигатрана этексилат селективно связывает тромбин, в то время как апиксабан и ривароксабан – фактор Xa. Прямые пероральные коагулянты обладают всеми преимуществами варфарина в плане длительного профилактического применения для контроля свертываемости крови. Однако, их существенными преимуществами перед варфарином являются быстрое начало действия, менее выраженное взаимодействие с другими лекарствами и пищевыми продуктами, а также отсутствие необходимости постоянного мониторинга МНО.

### 1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии

Ривароксабан — это прямой ингибитор Ха фактора, который применяют 1 раз в сутки, внутрь. Препарат применяется с 2008 г. и зарегистрирован на сегодня более чем в 120 странах мира. В России препарат зарегистрирован и используется с 2009 г. В ноябре 2011 года ривароксабан был одобрен FDA (управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов), как препарат, снижающий риск инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной ФП. В том же году ривароксабан получил дальнейшее одобрение Европейского Медицинского Агентства (ЕМА) как препарат для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий, а также для лечения ТГВ и профилактики рецидива ТГВ и ТЭЛА после острого ТГВ у взрослых пациентов.

В настоящее время в России список уже утвержденных показаний ривароксабана для разных дозировок включает профилактику инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, первичной профилактики венозной тромбоэмболии после больших ортопедических операций на нижних конечностях, профилактику рецидивов ТГВ или ТЭЛА после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА, лечение ТГВ и ТЭЛА, профилактику смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома.

Ривароксабан непосредственно воздействует на фактор Ха, фермент, который играет ведущую роль в процессе свёртывания крови. Ингибирование фактора Ха предотвращает превращение протромбина в тромбин, таким образом предупреждая формирование сгустков крови. Данные клинических исследований свидетельствуют, что воздействие ривароксабана на фактор Ха обеспечивает гарантированный антикоагулянтный эффект и не требует текущего контроля свёртываемости.

Ривароксабан имеет хороший профиль безопасности и переносимости. К 2008 г профиль безопасности ривароксабана изучен на популяции приблизительно из 13 000 пациентов и здоровых добровольцев в рамках завершенных исследований фаз I, II и III. Во всех исследованиях частота развития побочных реакций была низкой и сопоставима при назначении ривароксабана и активного контроля.

Р-РИВАРОКСАБАН (внутреннее название – DT-RVR) - воспроизведенный препарат ривароксабана, разработанный АО «Р-Фарм», Россия (дочерним подразделением ГК «Р-Фарм» - ООО «Технология лекарств»). Он полностью соответствует по качественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировкам (2,5 мг, 10 мг, 15 мг и 20 мг; для проведения исследования биоэквивалентности были выбраны 2 дозировки – 10 и 20 мг) референтному препарату ривароксабана Ксарелто® (владелец РУ - Байер АГ, Германия), имея минимальные отличия в количественном составе вспомогательных веществ.

Препарат DT-RVR первоначально был разработан для размещения производства на площадке Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов" (РУДН), Россия. С использованием ГЛФ, произведенной на данной площадке было проведено клиническое исследование биоэквивалентности по протоколу № TL-RVR-t-01 «Открытое рандомизированное перекрёстное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата TL-RVR-t, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 20 мг, (ООО «Технология лекарств», Россия) в сравнении с референтным препаратом Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 20 мг (Байер АГ, Германия) у здоровых добровольцев». Далее было осуществлено значимое масштабирование технологии с размещением производства на площадке АО «Р-Фарм», Россия (г. Ярославль). В связи с тем, что масштабирование промышленных серий ГЛФ было осуществлено более чем в 10 раз, по сравнению с первоначальным размером серий, запланировано настоящее исследование биоэквивалентности.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата ривароксабана позволит снизить цену современной терапии инсульта и тромбоэмболий и повысить её доступность.

## Ожидаемые показания к применению

***Для дозировок 15 мг и 20 мг:***

* 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.

***Для дозировки 10 мг:***

* 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.

***Для дозировки 2,5 мг:***

* Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиенопиридинами – клопидогрелом или тиклопидином;
* профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ИБС или заболеванием периферических артерий (ЗПА) - в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой.

## Список литературы

1. Н. А. Козиолова, Е. А. Полянская, М. В. Суровцева, П. Г. Караваев. Неклапанная фибрилляция предсердий и диабетическая нефропатия: эпидемиология, прогноз и выбор антикоагулянтной терапии. *Кардиология*. 2018;58(4):81-95.
2. Крюков Н.Н., Саютина Е.В., Осадчук А.М., Осадчук М.А. Профилактика инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий: как сделать правильный выбор прямых пероральных антикоагулянтов? *Российский кардиологический журнал*. 2019;(1):94-102.
3. Paulus Kirchhof et al. Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальных хирургов (EACTS).
4. Явелов И.С. Антикоагулянты в лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочных артерий. *Атеротромбоз*. 2014;(2):34-42.
5. Кузнецов М.Р., Леонтьев С.Г., Несходимов Л.А., Толстихин В.Ю., Хотинский А.А. Длительность антикоагулянтной терапии при венозных тромбоэмболических осложнениях. АНГИОЛОГИЯ И СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ» 2016 • ТОМ 22 • №1
6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг (РУ №ЛП-002318). https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=e53200a2-2a4e-49d3-8f1c-e49c0949518b&t=
7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг (РУ № ЛСР-009820/09). <https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=39094520-c5a3-44c4-95d5-a2490de1ddce&t>=
8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 и 20 мг (РУ № ЛП-001457). https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=86110a5f-e2b5-4923-b23f-6fda9bd19d5c&t=

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

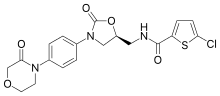
## 2.1 Описание свойств исследуемого препарата

### 2.1.1 Химическая формула

C19H18N3O5SCl

### 2.1.2 Структурная формула

**Рисунок 2.1.** Структурная формула ривароксабана.



**2.5. Молекулярная масса:**

429,90 г/моль.

### 2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства

Ривароксабан слабо растворим в органических растворителях (например, ацетоне, полиэтиленгликоле 400) и практически нерастворим в воде и водных средах (растворимость в интервале рН 1-9 при 25°С составляет 5-7 мг/л). Коэффициент распределения в системе октанол / вода (log Po/w ) составляет 1,5.

## 2.2 Лекарственная форма

### 2.2.1 Название лекарственной формы

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

### 2.2.2 Описание лекарственной формы

Лекарственный препарат Р-РИВАРОКСАБАН (внутренний код - DT-RVR, B01765), планируется выпускать в четырех дозировках, содержащих ривароксабан (2,5 мг, 10 мг, 15 мг и 20 мг).

***Для дозировок 10 мг, 15 мг, 20 мг:*** таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой розового с коричневатым оттенком цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до почти белого цвета.

***Для дозировки 2,5 мг:*** таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого с коричневатым оттенком цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до почти белого цвета.

### 2.2.3 Состав лекарственной формы

**Таблица 2-1.** Состав готовой лекарственной формы препарата DT-RVR во всех дозировках.

| **Компонент** | **Для дозировки** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **2,5 мг** | **10 мг** | **15 мг** | **20 мг** |
| *Действующее вещество:* | | | | |
| Ривароксабан | 2,5 мг | 10,0 мг | 15,0 мг | 20,0 мг |
| *Вспомогательные вещества:* | | | | |
| Целлюлоза микрокристаллическая 101 | 40,0 мг | 40,0 мг | 60,0 мг | 80,0 мг |
| Лактозы моногидрат | 50,3 мг | 42,8 мг | 64,2 мг | 85,6 мг |
| Кроскармеллоза натрия | 3,0 мг | 3,0 мг | 4,5 мг | 6,0 мг |
| Гипромеллоза | 3,0 мг | 3,0 мг | 4,5 мг | 6,0 мг |
| Магния стеарат | 0,7 мг | 0,7 мг | 1,05 мг | 1,4 мг |
| Натрия лаурилсульфат | 0,5 мг | 0,5 мг | 0,75 мг | 1,0 мг |
| *Пленочная оболочка:* | | | | |
| Опадрай II 85F220031, желтый  [поливиниловый спирт – 40,0 %; титана диоксид – 20,2 %; макрогол 4000 – 20,2 %; тальк – 14,8 %; краситель железа оксид желтый – 4,8 %] | 3,00 мг | - | - | - |
| Опадрай II 85F240084, розовый [поливиниловый спирт – 40,0 %; титана диоксид – 21,8 %; макрогол 4000 – 20,2 %; тальк – 14,8 %; краситель железа оксид желтый – 2,0 %; краситель железа оксид красный – 1,2 %] | - | 3,0 мг | 4,5 мг | 6,0 мг |

Препарат Р-РИВАРОКСАБАН (код продукта - DT-RVR), разработанный АО «Р-Фарм», Россия, полностью соответствует по качественному составу вспомогательных веществ референтному препарату Ксарелто® (Байер АГ, Германия), однако отличается по их количественному составу.

В планируемом клиническом исследовании биоэквивалентности будут использоваться дозировки 10 мл и 20 мг. Сопоставление составов DT-RVR (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Ксарелто® (Байер АГ, Германия) представлено в табл. 2-2. ниже.

**Таблица 2-2.** Сопоставление составов препарата DT-RVR (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Ксарелто® (Байер АГ, Германия) в дозировках 10 мг и 20 мг.

| **Компонент** | **Дозировка** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **10 мг** | | **20 мг** | |
| **DT-RVR** | **Ксарелто®** | **DT-RVR** | **Ксарелто®** |
| *Действующее вещество:* |  |  |  |  |
| Ривароксабан | 10,0 мг | 10,0 мг | 20,0 мг | 20,0 мг |
| *Вспомогательные вещества:* |  |  |  |  |
| Целлюлоза микрокристаллическая | 40,0 мг | 40,0 мг | 80,0 мг | 35,0 мг |
| Лактозы моногидрат | 42,8 мг | 27,9 мг | 85,6 мг | 22,9 мг |
| Кроскармеллоза натрия | 3,0 мг | 3,0 мг | 6,0 мг | 3,0 мг |
| Гипромеллоза | 3,0 мг | 3,0 мг | 6,0 мг | 3,0 мг |
| Магния стеарат | 0,7 мг | 0,6 мг | 1,4 мг | 0,6 мг |
| Натрия лаурилсульфат | 0,5 мг | 0,5 мг | 1,0 мг | 0,5 мг |
| *Пленочная оболочка:* |  |  |  |  |
| Краситель железа оксид красный, гипромеллоза 15 сР, макрогол 3350, титана диоксид | - | 2,5 мг | - | 1,0 мг |
| Опадрай II 85F240084, розовый [поливиниловый спирт – 40,0 %; титана диоксид – 21,8 %; макрогол 4000 – 20,2 %; тальк – 14,8 %; краситель железа оксид желтый – 2,0 %; краситель железа оксид красный – 1,2 %] | 3,0 мг | - | 6,0 мг | - |

Для доказательства эквивалентности препарата DT-RVR были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Ксарелто® (Байер АГ, Германия) в дозировке 10 мг (в трех модельных средах с рН 1,2; 4,5, 6,8, а также в среде с добавлением лаурилсульфата (ацетатный буфер с рН 4,5 содержащий 0,2 % натрия лаурилсульфата) и в дозировке 20 мг (в трех модельных средах с рН 1,2; 4,5, 6,8, а также в среде с добавлением лаурилсульфата (ацетатный буфер с рН 4,5 содержащий 0,4 % натрия лаурилсульфата). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-RVR эквивалентна кинетике растворения референтного препарата в обеих дозировках (фактор подобия F2 более 50 для всех сред растворения), что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов. Результаты теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) для каждой дозировки приведены ниже.

**Таблица 2-3.** Результаты теста сравнительной кинетики растворения препарата DT-RVR в сравнении с препаратом Ксарелто® в дозировке 10 мг.

| **Среда**  **растворения** | **Время. мин** | **Количество высвободившегося основного**  **вещества, %** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **Ривароксабан**  **тппо 10 мг, с. 020722** | **Ксарелто тппо 10 мг**  **с. BXJPX04** |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,5, содержащий 0,2 % натрия лаурилсульфата | 10 | 66,86 | 76,63 |
| 15 | 76,22 | 87,30 |
| 20 | 81,57 | 90,71 |
| 30 | 87,21 | 93,81 |
| 45 | 91,01 | 95,08 |
| 60 | 92,88 | 95,21 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***51,48*** | |
| 0,1 М хлороводородная кислота | 10 | 33,34 | 44,29 |
| 15 | 39,42 | 49,87 |
| 20 | 44,85 | 54,48 |
| 30 | 51,92 | 60,10 |
| 45 | 58,72 | 66,86 |
| 60 | 63,24 | 71,24 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***51,45*** | |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,5 | 10 | 43,53 | 55,30 |
| 15 | 51,67 | 62,82 |
| 20 | 57,24 | 66,28 |
| 30 | 62,22 | 70,21 |
| 45 | 67,77 | 73,66 |
| 60 | 71,59 | 75,85 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***52,71*** | |
| Фосфатный буферный раствор рН 6,8 | 10 | 42,35 | 47,89 |
| 15 | 48,18 | 53,76 |
| 20 | 52,61 | 57,70 |
| 30 | 57,35 | 62,07 |
| 45 | 62,11 | 65,26 |
| 60 | 65,15 | 67,23 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***66,59*** | |
| **Примечание:**  тппо – таблетки, покрытые пленочной оболочкой | | | |

**Рисунок 2-1.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-RVR и Ксарелто® в дозировке 10 мг в ацетатном буферном растворе, содержащем 0,2 % натрия лаурилсульфата.

**Рисунок 2-2.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-RVR и Ксарелто® в дозировке 10 мг в 0,1 М хлороводородной кислоте.

**Рисунок 2-3.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-RVR и Ксарелто® в дозировке 10 мг в ацетатном буферном растворе рН 4,5.

**Рисунок 2-4.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-RVR и Ксарелто® в дозировке 10 мг в фосфатном буферном растворе рН 6,8.

**Таблица 2-4.** Результаты теста сравнительной кинетики растворения препарата DT-RVR в сравнении с препаратом Ксарелто® в дозировке 20 мг.

| **Среда**  **растворения** | **Время. мин** | **Количество высвободившегося основного**  **вещества, %** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **Ривароксабан**  **тппо 20 мг, с. 010722** | **Ксарелто тппо 20 мг**  **с. BXJNP21** |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,5, содержащий 0,4 % натрия лаурилсульфата | 10 | 74,52 | 80,45 |
| 15 | 85,53 | 92,65 |
| 20 | 90,23 | 96,22 |
| 30 | 93,85 | 98,74 |
| 45 | 96,08 | 99,61 |
| 60 | 96,46 | 100,04 |
| **Эквивалентно без математической обработки** | | | |
| 0,1 М хлороводородная кислота | 10 | 21,61 | 28,20 |
| 15 | 25,81 | 31,01 |
| 20 | 28,00 | 34,92 |
| 30 | 30,35 | 37,35 |
| 45 | 32,09 | 39,48 |
| 60 | 32,94 | 40,96 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***57,8*** | |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,5 | 10 | 35,51 | 37,28 |
| 15 | 41,24 | 42,26 |
| 20 | 43,83 | 44,42 |
| 30 | 46,68 | 46,21 |
| 45 | 48,18 | 47,36 |
| 60 | 49,02 | 48,10 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***92,2*** | |
| Фосфатный буферный раствор рН 6,8 | 10 | 24,85 | 32,62 |
| 15 | 27,41 | 34,18 |
| 20 | 28,67 | 36,65 |
| 30 | 29,99 | 38,83 |
| 45 | 30,96 | 40,19 |
| 60 | 31,36 | 41,39 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***53,4*** | |
| **Примечание:**  тппо – таблетки, покрытые пленочной оболочкой | | | |

**Рисунок 2-5.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-RVR и Ксарелто® в дозировке 20 мг в ацетатном буферном растворе, содержащем 0,4 % натрия лаурилсульфата.

**Рисунок 2-6.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-RVR и Ксарелто® в дозировке 20 мг в 0,1 М хлороводородной кислоте.

**Рисунок 2-7.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-RVR и Ксарелто® в дозировке 20 мг в ацетатном буферном растворе рН 4,5.

**Рисунок 2-8.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-RVR и Ксарелто® в дозировке 20 мг в фосфатном буферном растворе рН 6,8.

### 2.2.4 Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг.

По 10 таблеток (для дозировок 10 мг, 20 мг) или по 14 таблеток (для дозировки 20 мг) в контурную ячейковую упаковку из пленки, комбинированной (поливинилхлорид (ПВД)/поливинилиденхлорид (ПВДХ)) и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 10, 30 или 100 таблеток (для дозировки 10 мг) или по 14, 28 или 100 таблеток (для дозировки 20 мг) в банку полимерную (из полиэтилена или полипропилена) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полиэтилена или полипропилена) с контролем первого вскрытия. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящуюся этикетку.

Каждую банку или 1 или 3 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток (для дозировки 10 мг) или 10 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток (для дозировок 10 мг, 20 мг) или 1 контурная ячейковая упаковка по 14 таблеток (для дозировки 20 мг) или 2 контурные ячейковые упаковки по 14 таблеток (для дозировки 20 мг) помещают в пачку из картона коробочного.

## 2.3 Правила хранения и обращения

### 2.3.1 Условия хранения и транспортировки

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25°С.

### 2.3.2 Срок годности

2 года.

### 2.3.3 Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании.

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение

Ривароксабан - это прямой специфический селективный ингибитор Ха фактора, который выступает в качестве ключевого в коагуляционном каскаде. Фактор Ха катализирует преобразование протромбина в тромбин. Ривароксабан не оказывает прямого действия на тромбин, а регулирует образование тромбина посредством ингибирования фактора Ха. В отличие от непрямых ингибиторов фактора Ха, ривароксабан напрямую угнетает как свободный, так и связанный с фибрином фактор Ха и протромбиназый комплекс.

После перорального введения ривароксабан быстро всасывается, хорошо связывается с белками плазмы. Неизменённый ривароксабан является основным компонентом в плазме – 88% от общей радиоактивности, М-1 ‑ основной метаболит, который составляет 8% от общей радиоактивности, два других метаболита ‑ М-2 и М-3 составляют менее 3% от общей радиоактивности. После перорального и внутривенного введения ривароксабан выводится в основном с фекалиями (≈65,5%) и мочой (28,1%).

Ривароксабан не влияет на сердечно-сосудистую функцию,   
электрокардиограмму (ЭКГ), дыхание, кислотно-щелочной баланс, гематокрит у собак. Однократная пероральная доза ривароксабана не влияет на поведенческое состояние и температуру тела у крыс. Не влияет на количество эритроцитов, лейкоцитов или тромбоцитов, значения гемоглобина и гематокрита у крыс. Параметры коагуляции, такие как протромбиновое и тромбиновое время являются дозозависимыми. Ривароксабан не влияет на уровень глюкозы натощак или после приема пищи, а также на уровень холестерина или триглицеридов. Также был сделан вывод, что ривароксабан не влияет на моторику желудочно-кишечного тракта.

В исследованиях при однократном введении ривароксабан оказался малотоксичным соединением. В исследованиях при многократном введении основное воздействие наблюдалось на почки, печень, надпочечники и селезенку. При этом соотношение экспозиций к экспозициям, наблюдаемым у человека при приеме в терапевтической дозе, составляло более 10.

У ривароксабана не было выявлено генотоксичности и канцерогенности. В исследованиях репродуктивной токсичности наблюдались тканевые кровотечения у крыс, а также мертворожденность, а у потомства пониженная активность, что говорит о нежелательности применения у беременных и детей.

## 3.1 Доклиническая фармакология

### 3.1.1. Механизм действия

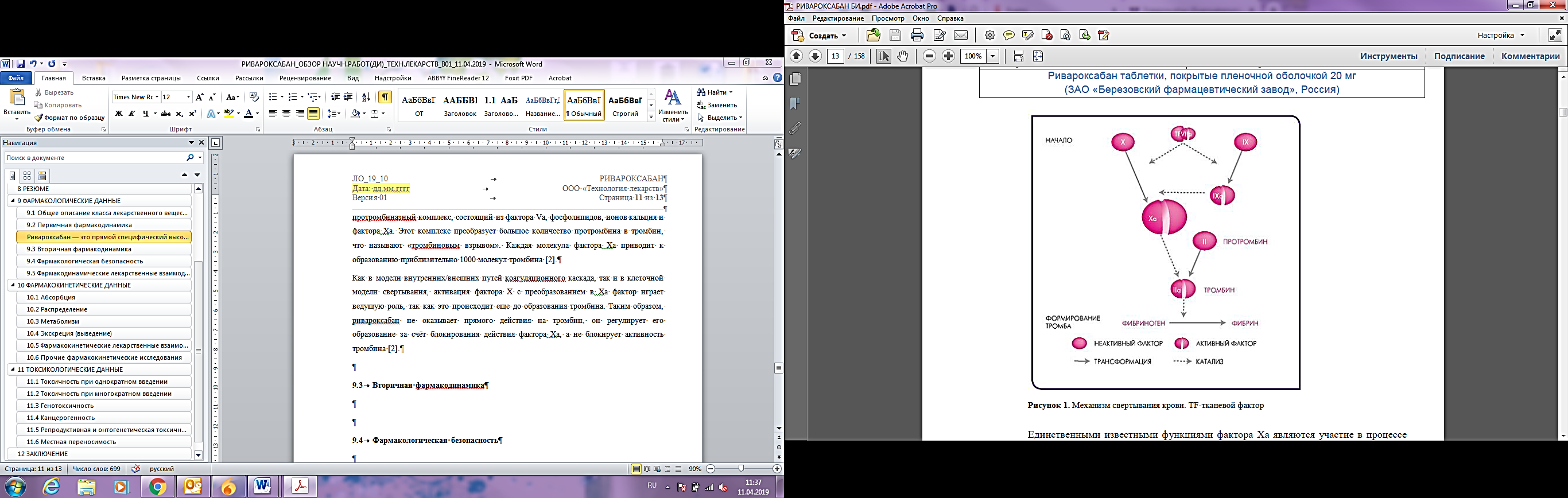
Ривароксабан является прямым специфическим высокоселективным ингибитором фактора Ха, фермента, который в коагуляционном каскаде выступает в качестве ключевой точки (Рисунок 3-1.). В течение многих лет концепцию свертывания крови представляли в виде каскада с двумя четкими точками пуска: внутреннего и внешнего путей. Однако, эволюция знаний о белках и клетках, вовлеченных в процесс свертывания крови, привела к созданию клеточной модели свертывания, которая базируется на представлении о взаимодействии клеточной активности и белков свертывания, и приводит в результате к формированию тромба [10].

Модель вторичного гомеостаза включает три фазы:

* инициации, или стартового сигнала (образуется комплекс «тканевой фактор (ТФ)/фактор VIIа» на поверхности субэндотелия в месте повреждения, что сопровождается продукцией тромбина);
* усиление процесса (под воздействием тромбина активируется целый ряд коагуляционных факторов);
* распространение процесса (формируются теназный (VIIIа/IXа) и протромбиназный (Vа/Xа/кальций/фактор III тромбоцитов) комплексы, что провоцирует так называемый тромбиновый взрыв и образование стабильного сгустка фибрина) [7].

Как в модели внутренних/внешних путей коагуляционного каскада, так и в клеточной модели свертывания, активация фактора Х с преобразованием в Ха фактор играет ведущую роль, так как это происходит еще до образования тромбина. Таким образом, ривароксабан не оказывает прямого действия на тромбин, он регулирует его образование за счёт блокирования действия фактора Ха, а не блокирует активность тромбина [10].

**Рисунок 3-1.** Механизм свертывания крови. ТФ-тканевой фактор.



Единственными известными функциями фактора Ха являются участие в процессах коагуляции и воспаления. В отличие от этого тромбин обладает антикоагулянтными и противовоспалительными свойствами, принимает участие в фибринолизе (опосредованно активируя протеин C через систему тромбин-тромбомодулин) в дополнение к его прокоагулянтной и провоспалительной активности [13]. Поэтому теоретически нарушение тромбиновой функции с большей степенью вероятности, чем ингибирование фактора Ха, может вызывать спрогнозированные плейотропные эффекты, выходящие за пределы коагуляционных [13].

Поскольку одна молекула фактора Ха вызывает образование приблизительно 1000 молекул тромбина, ингибирование фактора Ха теоретически обеспечивает более мощный способ контроля образования фибрина, чем инактивация тромбина. Ингибирование фактора Ха снижает образование тромбина, а не его каталитическую активность, и поэтому ожидается, что оно (ингибирование) не будет модулировать регуляторные функции тромбина в контроле гемостаза, в том числе пролиферацию клеток и активирование тромбоцитов [10].

Ривароксабан ингибирует как свободный, так и связанный с фибрином фактор Ха, а также протромбиназный комплекс. В этом его отличие от непрямого ингибитора фактора Ха фондапаринукса, который подавляет активность фактора Ха путем связывания с антитромбином и усиления его действия, и не может подавлять связанный Ха фактор в протромбиновом комплексе. Обеспечивает ли такое действие ривароксабана более широкое ингибирование фактора Ха — это вопрос, требующий более подробного изучения. Молекула ривароксабана по размеру намного меньше комплекса фондапаринукс-антитромбин, что может иметь клинические преимущества, поскольку ривароксабан может проникать в тромб более эффективно, чем фондапаринукс, связанный с молекулой антитромбина [4].

В исследованиях *in vitro* установлено, что он является мощным конкурентным ингибитором фактора Ха с Ki=0,4 нмоль/л [11, 8, 2]. Он высоко селективен к фактору Ха и обладает ингибирующим эффектом более чем в 10 000 раз превосходящим таковой у соответствующих сериновых протеаз [11, 8].

По данным исследований *in vivo*, у животных с установленной ВТЭ (венозной тромбоэмболией), ривароксабан ингибирует активность фактора Ха при его применении в дозах, которые не повышают время кровотечения в значительной   
мере [11, 8].

**3.1.3.** **Доклиническая фармакодинамика *in vivo***

***Антитромботическое действие ривароксабана***

Антитромботический эффект ривароксабана продемонстрирован *in vivo* на моделях венозного и артериального тромбоза у крыс [8]. На модели венозного стаза у крыс под влиянием ривароксабана (введенного с профилактической целью) отмечено дозозависимое уменьшение формирования тромба, продолжительность кровотечения на фоне применения антикоагулянта не увеличивалась. Следовательно, ривароксабану свойственен благоприятный баланс между активностью антикоагулянта и риском возникновения кровотечения [11].

При предварительном внутривенном введении ривароксабана (0,03, 0,10 и 0,30 мг/кг) отмечено дозозависимое уменьшение объем тромба, ED50 (доза, обеспечивающая 50% максимального эффекта) составила 0,1 мг/кг [11].

Ривароксабан дозозависимо ингибировал активность фактора Ха и увеличивал протромбиновое время, что способствовало уменьшению объема тромба [8].

Антитромботическая эффективность введенного внутрь ривароксабана также изучена на двух моделях экспериментального тромбоза у кроликов, установлена потенциальная эффективность его как при профилактике, так и при лечении венозного тромбоза. В профилактической модели ривароксабан способствовал существенному дозозависимому уменьшению формирования тромба. На модели лечения с применением ривароксабана отмечено замедление увеличения тромба, аналогичное таковому при использовании фондапаринукса. При назначении ривароксабана внутрь не увеличивалась длительность кровотечения [2].

При применении ривароксабана внутрь установлен дозозависимый антитромботический эффект на моделях артериального тромбоза после его введения внутрь и внутривенно крысам и кроликами [8].

Ривароксабан дозозависимо ингибировал частоту артериального тромбоза на модели артерио-венозного шунта у кроликов [8].

Ривароксабан в дозе 3,0 мг/кг почти полностью ингибировал формирование тромба, в то время как под влиянием фондапаринукса скорость формирования тромба уменьшалась максимум на 59%. Поэтому прямое ингибирование фактора Ха ривароксабаном может быть предпочтительнее непрямого антитромбин-зависимого ингибирования в предотвращении артериального тромбоза [8].

На модели у мышей установлено, что внутривенное введение ривароксабана предотвращало тромбоэмболическую смерть, индуцированную инъекцией тканевого фактора [9]. При применении ривароксабана дозозависимо снижалась вероятность тромбоэмболической смерти: ED50 составляла 0,32±0,05 мг/кг; выжили при этом 97% животных, которым ввели 1 мг/кг, в то время как при введении фондапаринукса в дозе 3 и 10 мг/кг, выжили соответственно 17 и 20% мышей [9].

Было проведено исследование, целью которого было изучение клинических, рентгенологических и гистологических эффектов эноксапарина, фондапаринукса и ривароксабана на экспериментальной модели переломов бедренной кости [5]. Тридцать два самца крыс линии Sprague Dawley были рандомизированы в четыре группы: контрольную, эноксапарина, фондапаринукса и ривароксабана. С помощью остеотома под общим наркозом у каждой крысы был смоделирован закрытый перелом левой бедренной кости. Контрольная группа получала физиологический раствор по 1 мл/сут подкожно, вторая группа - эноксапарин 100 анти-Ха МЕ/кг/сут подкожно, третья - фондапаринукс 0,2 мг/кг/сут подкожно, четвертая - ривароксабан 3 мг/кг/сут перорально в течение 21 дня.

Не было обнаружено различий между группами по клиническим, рентгенологическим и гистологическим результатам заживления переломов (р=0,849, р=0,731 и р=0,395 соответственно). Таким образом, эноксапарин, фондапаринукс и ривароксабан, используемые для профилактики венозной тромбоэмболии, не оказывают негативного влияния на заживление переломов и поэтому могут безопасно применяться в таких случаях [5].

**3.1.4.** **Вторичная фармакодинамика**

Ривароксабан содержит оксазолидоновый фрагмент, этот фрагмент также присутствует в оксазолидиноновых антибиотиках, например, в антибиотике линезолид. Линезолид обладает токсичностью посредством ингибирования синтеза митохондриального белка. Было проведено исследование, целью которого было установить, обладает ли ривароксабан аналогичной к линезолиду токсичностью. В ходе исследования *in vitro*, было показано, что ривароксабан не влияет на рост ингибирующей активности в отношении трех грамположительных видов бактерий. Все основные метаболиты ривароксабана сохраняют оксазолидоновый фрагмент. Как и неизменённый ривароксабан, они не обладают бактериостатической активности. Было показано, что ривароксабан *in vitro* не влияет на синтез белка в митохондриях печени крыс. Влияние на синтез митохондриального белка было изучено с использованием митохондрий, выделенных из сердца и печени крыс, которым ежедневно вводили ривароксабан в дозе 60 мг/кг в течение четырех недель. В отличие от линезолида, многократное введение ривароксабана не влияло на уровень белка и на ферментативную активность. Был сделан вывод, что ривароксабан не является ингибитором синтеза митохондриального белка [1].

В тесте *in vitro* с использованием сыворотки пациентов с ГИТ было показано, что ривароксабан не активирует тромбоциты и вместо того, чтобы мобилизовать фактор тромбоцитов 4, способен уменьшить высвобождение фактора тромбоцитов 4. Был сделан вывод, что ривароксабан является потенциальным вариантом профилактики и лечения тромбоза у пациентов с ГИТ [1].

**3.1.5. Фармакологическая безопасность**

**Влияние ривароксабана на сердечно-сосудистую и респираторную системы собак**

Влияние ривароксабана на сердечно-сосудистую и респираторную функции было исследовано у анестезированных собак породи Beagle с искусственной вентиляцией легких после однократного внутривенного введения 3, 10 и 30 мг/кг ривароксабана [[3]](#bookmark95). Было определено влияние ривароксабана на сердечный ритм, сердечный выброс, давление в левом желудочка, повышение давления в левом желудочке (dP/dt), конечное диастолическое давление левого желудочка. Также были зарегистрированы длительность интервалов PQ, QT и QRS. Частота дыхания, максимальное давление фаз вдоха и выдоха измерялись с помощью датчика давления. Измеряли также артериальный рН, парциальное давление О2 и СО2, плазменные концентрации натрия и калия, гематокрит.

При внутривенном введении ривароксабана собакам в дозе до 30 мг/кг не выявлено влияния на сердечно-сосудистую функцию, ЭКГ, дыхание, кислотно-щелочной баланс, гематокрит и содержание электролитов. После внутривенного введения ривароксабана собакам плазменная экспозиция увеличивалась с увеличением дозы. Tmax (время достижения максимальной концентрации) составило 1 час при низкой дозе и 2-4 часа - при высокой дозе, а максимальные концентрации в плазме (Cmax) при высокой дозе составили до 8,5 мкг/л [3].

**Влияние ривароксабана на центральную нервную систему крыс**

Оценивалось влияние ривароксабана на поведенческое и физиологическое состояния, поведение в «открытом поле» и температуру тела после введения через зонд ривароксабана крысам в дозе 3, 10 или 30 мг/кг однократно. Животных наблюдали с 30­минутными интервалами для измерения температуры тела и через 30, 60 и 120 минут после дозирования - для определения поведенческого и физиологического состояния. Однократная пероральная доза ривароксабана не влияла на поведенческие функции, поведение в «открытом поле» и температуру тела животных. У одного из шести животных, получавших низкую дозу ривароксабана (3 мг/кг), наблюдался тремор, который не был связан с введением лекарственного вещества [3].

**Влияние ривароксабана на функцию почек, гематологию, уровень глюкозы в крови и липидный метаболизм у крыс**

При введении ривароксабана в дозе до 30 мг/кг перорально, не обнаружено влияния на объем мочи или выведение калия и хлоридов с мочой. Незначительное увеличение выведения натрия наблюдалось у животных при введении ривароксабана во всех испытанных дозах по сравнению с животными контрольной группы (0,10±0,06, 0,14±0,13, 0,19±0,06 и 0,16±0,07 ммоль/кг/2 ч в контрольной группе и группах низкой, средней и высокой дозы, соответственно) [3].

Ривароксабан не влиял на количество эритроцитов, лейкоцитов или тромбоцитов, значения гемоглобина и гематокрита. Параметры коагуляции, такие как протромбиновое и тромбиновое время, были дозозависимыми. Ривароксабан не влиял на уровень глюкозы натощак или после приема пищи, а также на уровень холестерина или триглицеридов [3].

**Антидот ривароксабана**

Рекомбинантный активированный фактор свертывания VIIa (rFVIIa) и концентрат протромбинового комплекса частично нормализуют показатели коагулограммы на фоне действия ривароксабана, но не купируют индуцируемое им кровотечение.

Было проведено исследование, целью которого было определить эффективность rFVIIa и концентрата протромбинового комплекса для купирования антикоагулянтного эффекта ривароксабана у кроликов [6]. На первом этапе авторы определили минимальную дозу ривароксабана, необходимую для индукции клинически значимой коагулопатии с возникновением повышенной кровоточивости при стандартизированном разрезе печени и селезенки. Затем было выполнено рандомизированное контролируемое исследование эффективности прокоагулянтов для купирования повышенной кровоточивости, вызываемой ривароксабаном. 48 кроликов в состоянии наркоза на фоне искусственной вентиляции легких рандомизировали в одну из четырех групп: контрольную (солевой раствор), применения ривароксабана (5 мг/кг массы тела), использования rFVIIa (ривароксабан и rFVIIa в дозе 150 мкг/кг массы тела), назначения концентрата протромбинового комплекса (ривароксабан и концентрат протромбинового комплекса в дозе 40 ед/кг массы тела). Перед назначением препаратов у животных хирургическим путем имитировали стеноз и тромбоз сонной артерии. Регистрировали время кровотечения (ухо) после погружения в жидкость, время свертывания, активность анти-Xa, показатели тромбоэластограммы, тест образования тромбина. Оценивали величину общей кровопотери в течение 15 минут после нанесения разреза печени и селезенки.

Ривароксабан приводил к увеличению общей кровопотери (17 г [8-32] vs 7 г [5-18] в группе контроля (медиана [размах], p=0,0004), длительности кровотечения из уха, времени свертывания, времени свертывания по тромбоэластограмме, уменьшал образование тромбина. Напротив, назначение rFVIIa приводило к уменьшению длительности кровотечения из уха (92 с [65-115] vs 140 [75-190], p<0,02), но не оказывало влияния на величину кровопотери. Назначение концентрата протромбинового комплекса приводило к уменьшению активированного частичного тромбопластинового времени и времени свертывания по тромбоэластограмме. При этом, ни rFVIIa, ни концентрат протромбинового комплекса не приводят к реверсии кровотечения, вызванного ривароксабаном [6].

**3.1.6. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

Оценка возможного взаимодействия между ривароксабаном и противовоспалительными препаратами, такими как, ацетилсалициловая кислота, диклофенак и напроксен, была изучена на крысах. Не было обнаружено никакого явного аддитивного воздействия на время кровотечения из хвоста, при применении ривароксабана в сочетании с ацетилсалициловой кислотой и диклофенаком. Тем не менее, было показано, что ривароксабан при введении в низкой дозе в сочетании с напроксеном, влияет на время кровотечения (статистически незначимое увеличение времени кровотечения) [1].

В двух исследованиях изучались возможные антидоты к антикоагулянтному действию ривароксабана. Изучение проводили на крысах с кровотечением из брыжеечной артерии. Было показано, что введение концентрата протромбинового комплекса человека после введения ривароксабана может уменьшить время кровотечения. Аналогично, введение фактора VIIa или активированного концентрата протромбинового комплекса (FEIBA VH) бабуинам, после введения ривароксабана, привело к значительному снижению протромбинового индекса [1].

## 3.2. Доклиническая фармакокинетика

***Абсорбция***

После перорального введения однократных доз самцам крыс ривароксабан быстро всасывался. Значения AUC (площади под кривой «концентрация-время» и   
Cmax (максимальная концентрация лекарственного вещества в крови) увеличивались с увеличением дозы, а Т1/2 (период полувыведения) изменялся от 1,2 ч при введении в высокой дозе до 2,3 ч при введении в низкой дозе. Абсолютная биодоступность составила около 60% (65,5% и 59,2% при введении ривароксабана в дозах 1,0 и 3,0 мг/кг, соответственно) [3].

После внутривенного введения однократных доз 1,0 и 3,0 мг/кг максимальные концентрации в плазме и уровни экспозиции увеличивались с увеличением дозы. После внутривенного введения Т1/2 составил менее 1,0 ч (0,83 и 0,94 ч при введении ривароксабана в дозах 1,0 и 3,0 мг/кг, соответственно) [3].

Были также изучены фармакокинетические параметры ривароксабана после внутривенного и перорального введения меченого 14C-ривароксабана в дозе 3 мг/кг у самцов крыс линии Wistar. После перорального введения всасывание радиоактивности из ЖКТ (желудочно-кишечного тракта) составило 66,8%. T1/2 для исходного вещества составил 1,46 ч, а для общей радиоактивности - 42,1 ч [3].

Были изучены фармакокинетические параметры ривароксабана у самок собак, которым вводили натощак однократно 0,3 мг/кг (внутривенная инфузия) или 0,3 и 3,0 мг/кг (перорально) немеченого ривароксабана [3]. Образцы крови были собраны через 0,25, 0,5, 0,75, 1,0, 1,5, 2,0, 3,0, 4,0, 6,0, 8,0, 24, 30 и 48 ч после введения.

После внутривенного введения ривароксабана T1/2 составил около 1,0 ч, а концентрации в плазме достигали около 5% от Cmax в течение 4 ч. После введения ривароксабана перорально в дозе 1 мг/кг максимальная концентрация неизмененного вещества в плазме (Cmax) составила 1,28 мг/л, а Tmax - 0,57 ч. Общий плазменный клиренс неизмененного ривароксабана составил 0,31 л/кгч. Объем распределения в стационарном состоянии (Vss) составил 0,4 л/кг, а неизмененный ривароксабан имел период полувыведения около 1 ч. Т1/2 радиоактивности составил 1,1 ч, а Т1/2 неизмененного ривароксабана - 0,79 ч [3].

После введения пероральной дозы 0,3 и 3,0 мг/кг значения Cmax и AUC увеличивались пропорционально дозе, а Т1/2 составил около 1,0 ч. Абсолютная биодоступность у собак составила около 60% [3].

***Распределение***

***Связывание с белками плазмы in vitro***

Связывание ривароксабана с белками плазмы определяли методом ультрафильтрации после инкубации меченого 14C-ривароксабана с плазмой человека, крыс, мышей, собак и кроликов. Образцы плазмы инкубировали с меченым 14C-ривароксабана в концентрации 1,08, 0,84, 0,91, 1,12 и 1,01 мг/л и разделяли связанные и несвязанные фракции. Меченый 14C-ривароксабан хорошо связывался с белками плазмы. Степень связывания варьировала у разных видов. Фракция несвязанного ривароксабана (fu) была самой низкой у крыс (0,86%) и самой высокой у кроликов (18,2%). У человека fu составила 2,8% при концентрации ривароксабана около 1 мг/л. Таким образом, связывание ривароксабана с белками плазмы составило 98,9%, 99,1%, 93,4%, 71,8% и 96,1% у человека, крыс, собак, кроликов и мышей, соответственно [3].

***Исследования in vivo***

Было определено тканевое распределение радиоактивности после введения меченого 14C-ривароксабана внутривенно (1 мг/кг) или пероральнo (3 мг/кг) крысам линии Wistar и фармакокинетические параметры ривароксабана после введения ривароксабана однократно перорально в дозе 3 мг/кг пигментированным крысам линии   
Long Evans [3].

У крыс линии Wistar не наблюдалось значительного проникновения радиоактивности через гематоэнцефалический барьер. По сравнению с крысами линии Wistar, в некоторых меланинсодержащих тканях (глазная стенка, Гардерова железа) у пигментированных крыс наблюдались более высокие уровни радиоактивности. Через 2-8 часов после перорального введения у самцов крыс линии Wistar самые высокие уровни радиоактивности были обнаружены в содержимом ЖКТ, желчных протоках и мочевом пузыре, далее - в печени, почках, коже, слизистой оболочке кишечника, крови, сердце, легких, скелетных мышцах, яичках, семенных пузырьках, слюнных и слезных железах, лимфатической системе, поджелудочной железе, щитовидной железе, надпочечниках и жировых тканях [3].

Через 24 ч после перорального введения самые высокие уровни радиоактивности были обнаружены в содержимом кишечника, далее - в печени и содержимом мочевого пузыря. Через 7 дней в печени, почках, коже, волосяных фолликулах и содержимом ЖКТ были обнаружены низкие уровни радиоактивности [3].

***Метаболизм***

Метаболический профиль меченого 14С-ривароксабана определяли в плазме, моче и желчи крыс линии Wistar после перорального, интрадуоденального и внутривенного введения. Самцам крыс линии Wistar с канюлированным желчным протоком меченый 14C-ривароксабан вводили интрадуоденально и внутривенно в дозе 3 мг/кг. Кроме этого, образцы плазмы и мочи были получены после перорального и внутривенного введения в дозе 3 мг/кг. Образцы были собраны через 1, 2, 4 и 8 ч после введения меченого 14C-ривароксабана [10].

Неизменённый ривароксабан был основным компонентом в плазме, при этом через 1 ч после введения определялось 88% от общей радиоактивности и 78% - через 8 ч после введения. М-1 был основным метаболитом и составил 8% от общей радиоактивности при определении через 8 ч. Два других метаболита ‑ М-2 и М-3 были представлены в незначительном количестве и составили менее 3% от общей радиоактивности через 1 или 8 ч после введения [3].

Около 24-28% от введенной дозы выводилось с мочой через 48 ч после внутривенного или перорального введения. Неизмененный ривароксабан составил 22-31% от общей радиоактивности в моче. Были идентифицированы 3 основных метаболита (М-1, М-3 и неопределенный метаболит). Основной метаболит М-1 составил 33-39% от общей радиоактивности (около 9% от введенной дозы), а М-3 составил 16-17% от общей радиоактивности (около 4% от введенной дозы). Неопределенный метаболит составил 13-14% от общей радиоактивности (3-4% от введенной дозы), а М-1 - менее 1% от введенной дозы [3].

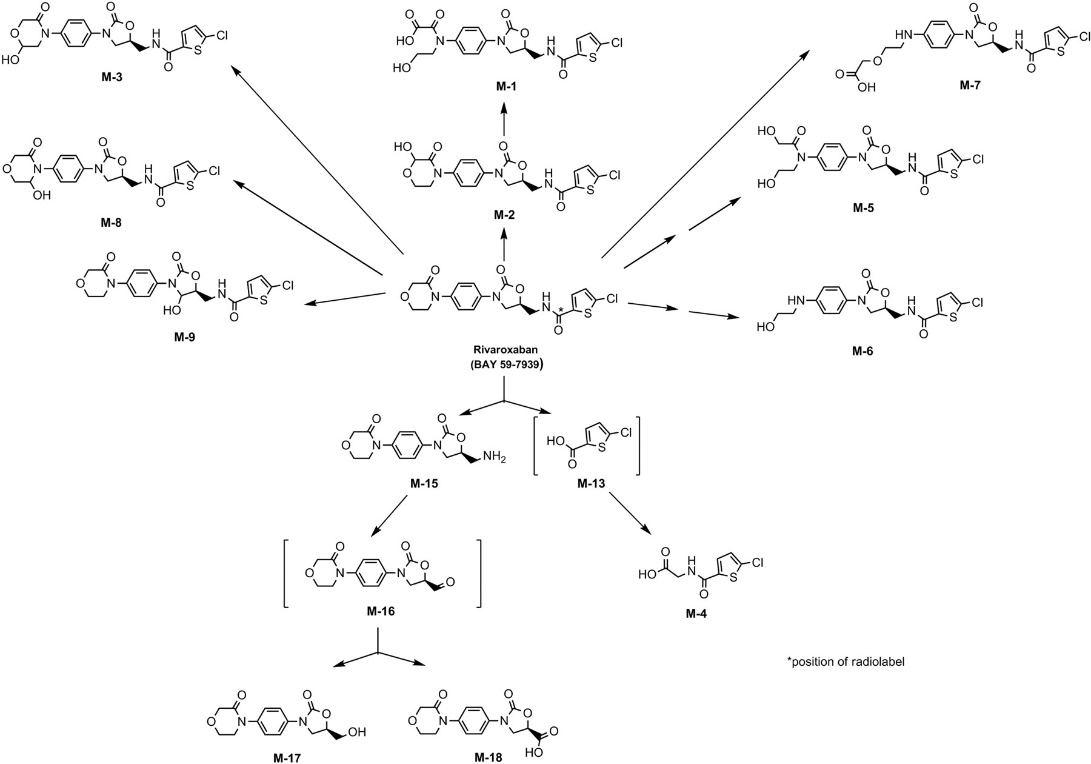
Через 24 ч после введения в моче крыс с канюлированным желчным протоком неизмененный ривароксабан составил 3% от введенной дозы, как у контрольных животных. Основными метаболитами были М-1, М-3 и неопределенный метаболит. М-2 составил <1% от введенной дозы [3].

После интрадуоденального введения 32-39% от введенной дозы ривароксабан выводился с желчью в течение 24 часов. В желчи была обнаружена лишь небольшая часть неизмененного ривароксабана (<1% от введенной дозы). Основной метаболит М-1 составил 87-91% от общей радиоактивности, а М-2 и М-3 - <1% от введенной дозы [3].

У крыс с канюлированным желчным протоком после интрадуоденального введения меченого 14C-ривароксабана 40-49% выводился с фекалиями в неизмененном виде. Основными метаболитами были М-1 и М-3 и составили 11-19% и 21-31%, соответственно, от общей радиоактивности. Неопределенный метаболит составил 9-16% от общей радиоактивности [3].

Предполагаемые метаболиты меченого 14С-ривароксабана, согласно данным *in vitro* и *in vivo*, представлены ниже на рисунке 3-2.

**Рисунок 3-2.** Метаболиты 14С-ривароксабана.



***Экскреция (выведение)***

У крыс после перорального или внутривенного введения меченый 3Н-ривароксабан выводился в основном с фекалиями. После внутривенного введения 3 мг/кг меченого 3Н-ривароксабана около 65,5% радиоактивности выводилось с фекалиями, а 28,1% - с мочой через 7 дней. После перорального введения 66,9% радиоактивности выводилось с фекалиями, а 24,7% - с мочой через 7 дней. После внутривенного введения 3 мг/кг меченого 3Н-ривароксабана крысам с канюлированным желчным протоком около 37-55% выводилось с желчным фракциями в течение 24 ч после введения. Однако, около 32-39% интрадуоденальной дозы выводилось с желчью, указывая на неполное всасывание ривароксабана из двенадцатиперстной кишки [3].

**3.2.1.** **Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

Было проведено исследование, целью которого было изучение проницаемости ривароксабана у мышей через монослой клеток, экспрессирующих высокие уровни   
белка BCRP (белка устойчивости рака молочной железы) и Pgp (P-гликопротеина). Инкубация клеточной массы известных субстратов BCRP (топотекана, альбендазолсульфоксида и празозина) с высокими концентрациями ривароксабана показала незначительное влияние на транспорт BCRP. И наоборот, различные ингибиторы CYP3A4 (атазанавир, кларитромицин, клотримазол, циклоспорин А, эритромицин, индинавир, итраконазол, миконазол, саквинавир и верапамил) не оказывали значительного влияния на транспорт ривароксабана Bcrp [1].

В исследовании *in vivo*, было показано, что только сильные ингибиторы BCRP (такие как кетоконазол и ритонавир) при приеме в высоких дозах могут оказать клинически значимое влияние при сочетании с ривароксабаном [1].

Также было проведено исследование, в котором было показано, что только относительно высокие (выше терапевтической) дозы сильных ингибиторов Pgp, таких как итраконазол, ивермектин и циклоспорин А, могут повлиять на снижение почечного клиренса ривароксабана [1].

## 3.3. Токсикологические исследования

### 3.3.1. Токсичность при однократном введении

При изучении острой токсичности ривароксабан вводили мышам и крысам перорально в дозе 500 мг/кг массы тела. Не наблюдалось никаких токсических   
эффектов [3].

У собак однократная внутривенная доза ривароксабана 25 мг/кг вызвала снижение активности, затруднение дыхания и пилоэрекцию [3].

### 3.3.2. Токсичность при многократном введении

В 4-недельном исследовании субхронической токсичности, проведенном на мышах, при пероральном чреззондовом введении ривароксабана в дозах 0, 12,5, 50 и 200 мг/кг/сут (6/пол/группа) не наблюдались никаких эффектов, связанных с введением ривароксабана. Органы-мишени и максимальная переносимая доза не были идентифицированы. Наблюдались аналогичные концентрации ривароксабана в плазме у самцов и самок мышей [3].

В 13-недельном исследовании хронической токсичности, проведенном на мышах, при пероральном введении ривароксабана в дозах 50, 100 и 200 мг/кг/сут наблюдался повышенный риск развития фиброза сердца, инфильтрации мононуклеарных клеток в почках, гиперпластических веретенообразных клеток в надпочечниках и повышенной клеточности маргинальных зон селезенки у самцов, и повышенный риск развития очагов клеток Купфера в печени и инфильтрации мононуклеарных клеток в почках у самок в группах, получавших высокую дозу. Печень, надпочечники, почки и селезенка были целевыми органами токсичности у обоих полов. В этом исследовании MTD составила 100 мг/кг/сут. Плазменная экспозиция в 20 и 29,5 раза превышала экспозицию, создающуюся после введения терапевтической дозы у человека [3].

В другом 13-недельном исследовании токсичности мышам линии CD-1 давали ривароксабан с пищей. Средняя доза ривароксабана составила 237, 476 и 1007 мг/кг/сут у самцов и 237, 476 и 1007 мг/кг/сут - у самок. Наблюдались дозозависимое увеличение времени коагуляции и увеличение активности ферментов печени и случай фокальной гиперплазии печени у самцов и фокального некроза печени у самок. Почки и печень были органами-мишенями у самцов и самок. В этом исследовании MTD составила 5000 ppm. При MTD уровни экспозиции (AUC0-24) составили 31,3 и 43,0 мгч/мл у самцов и самок, соответственно, т.е. в 7 и 10 раз превышали экспозицию, полученную после введения терапевтической дозы (60 мг/сут) у человека [3].

В 14-дневном субхроническом исследовании крысам вводили внутривенно ривароксабан в дозах от 0,0657 до 0,657 мг/кг/сут. В группе с высокой дозой наблюдались макрофаги и пенистые клетки в паренхиме легких, отек и вакуолизация проксимальных извитых почечных канальцев, экстрамедуллярные очаги гемопоэза в селезенке. Высокая доза (0,191 мг/кг/сут) была «максимальной переносимой дозой». Органами-мишенями были легкие, почки и селезенка [3].

В 4-недельном исследовании токсичности ривароксабан вводили крысам через зонд в дозах 0, 12,5, 50 и 200 мг/кг/сут. Наблюдалось 12%-ное снижение массы тела самцов в группе с высокой дозой и увеличение активности нескольких ферментов печени. Наблюдалось незначительное снижение количества CD45-клеток, незначительное увеличение уровня IgA (иммуноглобулина А) у самок и уровня   
IgG (иммуноглобулина G) у самцов. Наблюдался высокий риск развития двусторонней атрофии сетчатки, очаговое воспаление поджелудочной железы, одностороннее диффузное расширение яичек. Глаза, поджелудочная железа и яички были органами-мишенями. MTD (максимальная переносимая доза) составила 50-200 мг/кг/сут. Плазменная экспозиция в 68 и 162 раза превышала экспозицию, создающуюся после введения терапевтической дозы у человека [3].

Было проведено 13-недельное исследование хронической токсичности ривароксабана, а также 3-месячное исследование с 4-недельным периодом восстановления. Результаты исследований показали, что после перорального чреззондового введения в дозах 12,5, 50 и 200 мг/кг/сут ривароксабан вызывал значительное увеличение уровня   
АЛТ (аланинаминотрансферазы) и снижение уровней ферментов   
GLDH (глутаматдегидрогеназы) и LDH (лактатдегидрогеназы) в группе с высокой дозой. Эти изменения не имели клинического значения. Повышение риска развития локализации пигмента в клетках поджелудочной железы, кровоизлияния в кишечных лимфатических узлах и фокальной атрофии сетчатки глаза наблюдался только у самцов. У самок в группе с высокой дозой наблюдались повышенный риск развития эпикардита, гиперемии легких и кровоизлияния в тимусе. MTD составила 200 мг/кг/сут, а побочные эффекты, вызванные ривароксабаном, не были полностью устранены в периоде восстановления [3].

В 13-недельном исследовании ривароксабан вводили перорально в дозах от 75 до 300 мг/кг/сут с пищей, содержащей 0,5% ривароксабана. Наблюдалось незначительное изменение гиперпигментации в перидекулярных островках поджелудочной железы у самцов в группе высокой дозы. Целевые органы токсичности не были идентифицированы [3].

В третьем 13-недельном исследовании токсичности ривароксабан вводили перорально через зонд крысам линии Wistar в дозах 60, 300 и 1500 мг/кг/сут. Результаты исследования показали дозозависимое увеличение времени коагуляции у крыс и отсутствие других эффектов, связанных с введением ривароксабана. В этом исследовании были идентифицированы органы-мишени и MTD [3].

В 6-месячном исследовании хронической токсичности крысам вводили перорально ривароксабан в дозах от 12,5 до 200 мг/кг/сут. У животных наблюдалось дозозависимое увеличение концентрации ривароксабана в плазме в течение 60 минут после введения. Других данных не было получено, так как не был включен отчет о гистопатологии исследуемых животных [3].

В 4-недельном исследовании субхронической токсичности ривароксабан вводили собакам в дозах от 5 до 50 мг/кг/сут. У животных в группе, получавших высокую дозу, наблюдался повышенный риск развития альвеолярных макрофагов и отложения гемосидерина в лимфатических узлах. В проведенном исследовании NOAEL (максимальная доза, не вызывающая обнаруживаемого вредного воздействия) составила 5 мг/кг/сут, а MTD - 15 мг/кг/сут. Органами-мишенями были легкие и лимфатические узлы [3].

В 4-недельном исследовании пероральной токсичности в группе, получавших ривароксабан в дозе 150 мг/кг/сут наблюдались рвота с белой жидкостью/пеной и обесцвеченные фекалии. На 2-й неделе исследования наблюдалось дозозависимое увеличение ретикулоцитов на 141,7%, 46,2% и 63,6% у самцов и на 100%, 120% и 290% у самок в группах доз 15, 50 и 150 мг/кг/сут, соответственно. У самцов и самок наблюдалось подкожное кровоизлияние, связанное с введением ривароксабана. Кровоизлияния и гематомы наблюдались на местах венозной пункции для измерения артериального давления. Наблюдаемый экстрамедуллярный гемопоэз в селезенке у самцов и самок показал, что она является органом-мишенью для токсического воздействия. MTD составила 50 мг/кг/сут [3].

В 13-недельном исследовании хронической токсичности собакам вводили ривароксабан в дозах от 15 до 150 мг/кг через зонд. У животных в группе с высокой дозой наблюдались рвота с белой жидкостью и пеной, обесцвеченные фекалии, подкожные кровоизлияния и экстрамедуллярный гемопоэз в селезенке. MTD составила 150 мг/кг/сут [3].

В 52-недельном исследовании хронической токсичности собакам вводили ривароксабан в дозах 0, 5, 25 и 50 мг/кг/сут через зонд. Наблюдалось дозонезависимое увеличение концентрации ривароксабана в плазме через 1,75-2,25 ч после введения у самцов и через 1-3 ч - у самок. Исследование не включало оценку гистопатологии. Целевые органы токсичности и NOAEL не были идентифицированы, и исследование не было полным и завершённым [3].

### 3.3.3. Генотоксичность

Не было выявлено признаков мутагенности или повреждения хромосом в тесте *in vivo* с микронуклеусом мышей или в различных системах тестирования *in vitro*, включая микробные исследования (тест Эймса) и анализы на млекопитающих (цитогенетические тесты на клетках яичника китайского хомячка; испытание на хромосомные аберрации - гепатоцитов крыс) [3].

### 3.3.4. Канцерогенность

Объединенная таблица по проведенным исследованиям изучения канцерогенного действия ривароксабана представлена ниже (Таблица 3-1.).

В исследовании канцерогенности на крысах не было выявлено канцерогенного действия ривароксабана в сравнении с контрольной группой. В поджелудочной железе и надпочечниках крыс было обнаружено повышенное содержание пигмента, что могло быть последствием микрокровотечений, которые были вызваны фармакологическим действием препарата. В периоде проведения исследования не было обнаружено увеличения числа случаев преждевременной смерти и опухолевых поражений. Был сделан вывод, что ежедневное пероральное введение ривароксабана в дозе до 60 мг/кг не является канцерогенным, как у самцов, так и у самок крыс [1].

**Таблица 3-1.** Исследования канцерогенного действия ривароксабана.

| **Объект исследования** | **Продолжительность исследования** | **Доза препарата при пероральном введении (мг/кг/день)** | **AUC0-24 (мг ч/л)** | | **Коэффициент воздействия** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Мыши (CD-1) | 2 года | 10 | самки | 0,98 | 0,3 |
| самцы | 1,71 | 0,5 |
| 20 | самки | 1,54 | 0,5 |
| самцы | 3,29 | 1,0 |
| 60 | самки | 2,52 | 0,8 |
| самцы | 4,24 | 1,3 |
| Крысы (Wistar) | 2 года | 10 | самки | 13,4 | 4,1 |
| самцы | 34,7 | 10,5 |
| 20 | самки | 15,4 | 4,7 |
| самцы | 47,5 | 14,4 |
| 60 | самки | 20,3 | 6,1 |
| самцы | 48,2 | 14,6 |

В исследовании канцерогенности ривароксабана на мышах, также как и у крыс, было зафиксировано увеличение количества кровотечений (повышенное содержание пигмента в яичниках), а также увеличение очагов экстрамедуллярного гемопоэза в красной пульпе селезенки. Различные виды первичных опухолей, возникающие у мышей на протяжении исследования, не являлись последствием введения препарата [1].

### 3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

Было проведено исследование по изучения влияния ривароксабана на фертильность и репродуктивную токсичность. Ривароксабан давали самкам и самцам крыс перорально в дозах от 12,5 до 200 мг/кг/сут в период фертильности и репродуктивного поведения. Наблюдалось уменьшение числа беременных самок (90,5%) с жизнеспособными плодами, незначительное увеличение потери эмбрионов после имплантации, дозозависимое снижение массы яичников на 8,8% у беременных самок в группе, получавших высокую дозу ривароксабана. Эмбрио- и фетотоксическая NOAEL составила 50 мг/кг/сут (соответствует 41× экспозиции у человека, основанной на AUC) [3].

Крысам давали ривароксабан перорально в дозах от 10 до 120 мг/кг/сут во время периода органогенеза с 6 по 17 день после спаривания. Наблюдалось дозозависимое увеличение концентрации ривароксабана плазме, но не было отмечено тератогенного действия у крыс. Самая высокая доза превышала в 97 раз экспозицию, создающуюся у человека, основанную на AUC [3].

Введение ривароксабана беременным кроликам во время органогенеза приводило к дозозависимому увеличению концентрации ривароксабана плазме в течение 0,5-2 ч после введения, при этом не вызывало тератогенных эффектов. В этом исследовании системная материнская NOАEL и безопасная доза для внутриутробного развития составили 2,5 мг/кг/сут (соответствует 4-кратной экспозиции у человека, основанной на AUC) [3].

В исследовании по изучению пре- и постнатальной токсичности беременным крысам давали ривароксабан в дозах от 20 до 40 мг/кг/сут с пищей. Наблюдались генерализованные тканевые кровотечения у беременных животных и мертворожденность. У потомства наблюдались пониженная активность и бледность кожи. NOAEL для беременных самок (FO), а также пре- и постнатального развития поколения F1 составила 10 мг/кг/сут (соответствует 8-кратной экспозиции у человека, основанной на AUC) [3].

### 3.3.6. Местная переносимость

Ривароксабан вводили параваскулярно и интраартериально самцам и самкам собак (1/пол/группа) в дозе 0,33 мг/животное, и путем в/в инфузии в дозе 4,95 мг/животное/день в течение 1 или 6 дней (исследование PH-33414). Не наблюдалось случаев гемолиза ни у одного животного. Макроскопические и гистопатологические исследования тканей в месте инъекции после параваскулярного, интраартериального или внутривенного введения препарата не выявили никаких различий, по сравнению с солевым физиологическим раствором [3].

*Влияние ривароксабана на желудочно-кишечный тракт*

Самцам крыс давали перорально ривароксабан в дозах 3, 10 и 30 мг/кг, а контрольным животным давали растворитель. 20% суспензию сульфата бария в 0,5% водном растворе тилозы вводили с помощью желудочного зонда через 30 минут после введения ривароксабана или растворителя и наблюдали за сократительной способностью ЖКТ. Далее животных умерщвляли через 30 мин после введения сульфата бария и измеряли длину сегмента кишечника, покрытого сульфатом бария. Пероральное введение 30 мг/кг ривароксабана не влияло на транзитное время сульфата бария у крыс. Был сделан вывод, что ривароксабан не влияет на моторику ЖКТ [3].

## Список литературы

1. Australian Public Assessment Report for Rivaroxaban. 2012. URL: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-rivaroxaban-120913.pdf> (дата обращения 15.04.2019).
2. Biemond BJ, Perzborn E, Friederich PW, Levi M, Buetehorn U, Buller HR. Prevention and treatment of experimental thrombosis in rabbits with rivaroxaban (BAY 597939)--an oral, direct factor Xa inhibitor. Thromb Haemost. 2007Mar; 97(3):471-7.
3. Center for Drug Evaluation and Research. Pharmacology Review(s). Xarelto (rivaroxaban). FDA. URL: <https://www.accessdata.fda.gov> (дата обращения 15.04.2019).
4. De Candia M, Lopopolo G, Altomare C. Novel factor Xa inhibitors: a patent review. Expert Opin Ther Pat. 2009 Nov;19 (11):1535-80.
5. Demirtas A, Azboy I, Bulut M, Ucar BY, Alabalik U, Necmioglu NS. Investigation of the effects of Enoxaparin, Fondaparinux, and Rivaroxaban used in thromboembolism prophylaxis on fracture healing in rats. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013 Jul; 17(14):1850-6.
6. Godier A, Miclot A, Le Bonniec B, Durand M, Fischer AM, Emmerich J, Marchand- Leroux C, Lecompte T, Samama CM. Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model. Anesthesiology. 2012 Jan; 116(1):94-102.
7. Hoffman MA. Сell-based model of hemostasis. Thromb Haemost. 2001. № 85.   
   P 958-965.
8. Laux V., Perzborn E., Kubitza D., Misselwitz F. Preclinical and clinical characteristics of rivaroxaban: a novel, oral, direct factor Xa inhibitor. Semin Thromb Hemost. 2007 Jul; 33(5):515-23.
9. Perzborn E, Arndt B, Harwardt M et al. Antithrombotic efficacy of BAY 59-7939 — an oral, direct Factor Xa inhibitor — compared with fondaparinux in animal arterial thrombosis and thromboembolic death models. Eur Heart J 2005;26:481.
10. Perzborn E., Roehrig S., Straub A., Kubitza D., Misselwitz F. The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. Nat Rev Drug Discov. 2011. 10(1). P 61-75.
11. Perzborn E., Strassburger J., Wilmen A., Pohlmann J., Roehrig S., Schlemmer KH., Straub A. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939--an oral, direct Factor Xa inhibitor. J Thromb Haemost. 2005 Mar; 3(3):514-21.
12. Spahn DR, Korte W. Novel oral anticoagulants: new challenges for anesthesiologists in bleeding patients. Anesthesiology. 2012 Jan; 116(1):9-11.
13. Turpie AG. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007 Jun; 27(6):1238-47.

# 4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Так как препарат DT-RVR, разработанный АО «Р-Фарм», представляет собой воспроизведенный препарат ривароксабана, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (Байер АГ, Германия), которому DT-RVR полностью соответствует по лекарственной форме и дозировке. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах ривароксабана у человека, полученные в исследованиях препарата Ксарелто®.

Как было показано в исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов, перенёсших плановое протезирование коленного или тазобедренного сустава, ривароксабан обладает предсказуемым фармакокинетическим профилем. Препарат быстро абсорбируется после введения внутрь, Сmах достигается через 2-4 ч [24]. Абсолютная биодоступность ривароксабана после приема дозы 10 мг высокая (80–100%) независимо от приема пищи. При приеме ривароксабана в дозе 10 мг с пищей не отмечены изменения площади под кривой «концентрация — время» (AUC) и Cmax. Отмечено пропорциональное дозе время достижения концентрации в плазме с окончательным периодом полувыведения в среднем 7-11 ч в неизменённом виде [41, 43].

В дозах 15/20 мг биодоступность при приеме натощак падает. В связи со сниженной степенью всасывания при приеме 20 мг натощак наблюдалась биодоступность 66%. Однако, при приеме 20 мг, во время еды отмечалось увеличение средней AUC на 39% по сравнению с приемом натощак, показывая практически полное всасывание и высокую биодоступность.

Ривароксабан сохраняет эффективность при крайних значениях массы тела [25, 12, 27].

Связывание с белками плазмы высокое (92-95%). Ривароксабан метаболизируется главным образом в печени, и лишь одна треть вещества выводится почками [25]. Вследствие этого у пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью максимальная сывороточная концентрация ривароксабана повышается на 25-30% [21].

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 [41, 43]. Проведенные исследования показали, что ривароксабан не образует значимых активных циркулирующих метаболитов [4].

Согласно данным, полученным *in vitro*, ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков Pgp (Р-гликопротеина) и BCRP (белка устойчивости рака молочной железы). Неизмененный ривароксабан является единственным активным соединением в плазме крови человека, основные или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены [41, 43].

Ривароксабан выводится двумя путями. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким клиренсом. При выведении ривароксабана из плазмы конечный период полувыведения составляет от 5 до 9 часов у молодых пациентов и от 11 до 13 часов у пожилых пациентов [41, 43].

В исследованиях фазы I у здоровых добровольцев, получившим многократные повторные дозы ривароксабана, ингибирование активности фактора Ха тесно коррелировало с концентрацией ривароксабана в плазме. Максимальное ингибирование фактора Ха в неизменённом виде было аналогичным таковому, выявленному в первый день лечения в пределах 1-4 ч после приёма [24].

У здоровых лиц, которые принимали ривароксабан в виде повторных многократных доз (5, 10, 20, 30 мг 2 раза в сутки), наблюдалась прямая линейная зависимость между протромбиновым временем и концентрацией ривароксабана в плазме. Протромбиновое время в нормальных условиях увеличивалось в тех же пределах, что и после приёма первой дозы, однако после протромбиновое время не возвращалось к исходному уровню в течение 12 часов после приёма 20 и 30 мг дважды в сутки [24].

Регистрационные исследования эффективности и безопасности ривароксабана (Ксарелто®) были проведены у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения и получающих ривароксабан для лечения и профилактики рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

Действие ривароксабана и его побочные эффекты хорошо изучены. В крупном исследовании ROCKET AF с участием более 14000 пациента, ривароксабан ожидаемо продемонстрировал выраженную эффективность в профилактике инсультов и системных эмболий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Основным потенциальным риском применения ривароксабана является потенциал развития больших и небольших клинически значимых кровотечений. В ряде исследований было показано, что прием ривароксабана может не повышает риск развития клинических значимых кровотечений по сравнению с приемом других антикоагулянтов, а в ряде случаев (по сравнению с антагонистами витамина К) снижает этот риск. Другими нежелательными явлениями, выявляемыми наиболее часто, при приеме ривароксабана больными являлись: анемия, головокружение, кровоизлияние в глаз, снижение артериального давления, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное), боль в области ЖКТ и животе, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, кожный зуд, боль в конечностях, нарушение функции почек, лихорадка, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонус, а также повышение печеночных трансаминаз. При приеме здоровыми добровольцами в исследованиях биоэквивалентности ривароксабан продемонстрировал хорошую переносимость.

**Таблица 4-1.** Перечень цитируемых клинических исследований ривароксабана.

| **Тип исследования** | **Цель исследования** | **Дизайн исследования** | **Исследуемый препарат;**  **доза;**  **путь введения** | **Кол-во субъектов** | **Диагноз** | **Длит-сть введения** | **Акроним/ Источник литературы** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Эффективность и безопасность | Изучение эффективности и безопасности применения ривароксабана | Рандомизированное, двойное слепое исследование | Ривароксабан, 5, 10, 20, 30 или 40 мг один раз в день, перорально | 873 | Профилактика и лечение пациентов с тромбоэмболическими расстройствами | 9 дней | [7] |
| Эффективность и безопасность | Изучение эффективности и безопасности применения ривароксабана | Рандомизированное двойное слепое исследование | Ривароксабан, 20 мг один раз в день, перорально | 14 264 | Пациенты с неклапанной ФП и наличием двух и более факторов риска инсульта | 590 дней | ROCKET AF  [39] |
| ФК | Изучение фармакокинетических параметров ривароксабана | Рандомизированное двухцентровое перекрестное исследование | Ривароксабан, 40 мг один раз в день, перорально | 60 | Здоровые добровольцы | Однократное введение | [10] |
| Эффективность и безопасность | Изучение эффективности и безопасности применения ривароксабана | Проспективное открытое многоцентровое исследование | Ривароксабан, 20 мг один раз в день, перорально | 60 | Пациенты с ФП и наличием тромбов в левом предсердии или в ушке левого предсердия | 6 недель | X-TRA  [33] |
| Эффективность и безопасность | Изучение эффективности и безопасности применения ривароксабана | Международное рандомизированное открытое контролируемое исследование IIIb фазы | Ривароксабан, 15 и 20 мг один раз в день, перорально | 1504 | Пациенты с ФП | 6 недель | X-VeRT  [5] |
| Эффективность и безопасность | Изучение эффективности и безопасности применения ривароксабана | Проспективное наблюдательное исследование | Ривароксабан, 10 и 15 мг один раз в день, перорально | 11 308 | Пациенты с ФП | 2 года | XAPASS  [38] |

На сегодня, проведено клиническое исследование биоэквивалентности по протоколу № TL-RVR-t-01 «Открытое рандомизированное перекрёстное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата TL-RVR-t, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 20 мг, (ООО «Технология лекарств», Россия) в сравнении с референтным препаратом Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 20 мг (Байер АГ, Германия) у здоровых добровольцев» с использованием лекарственного препарата, произведенного на другой производственной площадке, до масштабирования размера серий. Готовится отчет о данном исследовании.

## 4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека

**4.1.1. Фармакокинетика**

Фармакокинетика ривароксабана была изучена у здоровых добровольцев и у пациентов.

***Всасывание и распределение***

Как было показано в исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов, перенёсших плановое протезирование коленного или тазобедренного сустава, ривароксабан обладает предсказуемым фармакокинетическим профилем. Препарат быстро абсорбируется после введения внутрь, Сmах достигается через 2-4 ч [24]. Абсолютная биодоступность ривароксабана после приема дозы 10 мг высокая (80–100%) независимо от приема пищи. При приеме ривароксабана в дозе 10 мг с пищей не отмечены изменения площади под кривой «концентрация — время» (AUC) и Cmax. Отмечено пропорциональное дозе время достижения концентрации в плазме с окончательным периодом полувыведения в среднем 7-11 ч в неизменённом виде [41, 43].

В дозах 15/20 мг биодоступность при приеме натощак падает. В связи со сниженной степенью всасывания при приеме 20 мг натощак наблюдалась биодоступность 66%. Однако, при приеме 20 мг, во время еды отмечалось увеличение средней AUC на 39% по сравнению с приемом натощак, показывая практически полное всасывание и высокую биодоступность.

Ривароксабан сохраняет эффективность при крайних значениях массы тела [25, 12, 27].

***Метаболизм и выведение***

Ривароксабан метаболизируется главным образом в печени, и лишь одна треть вещества выводится почками [25]. Вследствие этого у пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью максимальная сывороточная концентрация ривароксабана повышается на 25-30% [21].

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 [41, 43]. Проведенные исследования показали, что ривароксабан не образует значимых активных циркулирующих метаболитов [4].

Согласно данным, полученным *in vitro*, ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков Pgp (Р-гликопротеина) и BCRP (белка устойчивости рака молочной железы). Неизмененный ривароксабан является единственным активным соединением в плазме крови человека, основные или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены [41, 43].

Ривароксабан выводится двумя путями. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким клиренсом. При выведении ривароксабана из плазмы конечный период полувыведения составляет от 5 до 9 часов у молодых пациентов и от 11 до 13 часов у пожилых пациентов [41, 43].

***Влияние пола, возраста и этнической принадлежности***

Ривароксабан не имеет значительной вариабельности в фармакокинетике в зависимости от пола, возраста и этнической принадлежности [25].

В нескольких исследованиях фазы I оценивали эффективность однократного и многократного применения ривароксабана у здоровых мужчин и женщин. Пол не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику и фармакодинамику ривароксабана, характеристики безопасности у пациентов разного пола были сходными [12, 27].

***Фармакокинетика у пациентов с нарушением функции печени***

Нет необходимости в ограничениях применения препарата у пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по шкале Чайлд-Пью), поскольку у таких пациентов фармакокинетика ривароксабана изменяется незначительно (в целом повышение AUC в 1,2 раза) (Рисунок 4-1.). У пациентов с нарушением функции печени средней тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) среднее значение AUC при применении ривароксабана существенно (в 2,3 раза) повышалось по сравнению с таковым у здоровых добровольцев. Поэтому Ривароксабан следует с осторожностью назначать пациентам с нарушением функции печени средней тяжести без коррекции дозы, если такое нарушение не ассоциируется с коагулопатией. Данных о применении препарата при тяжелом нарушении функции печени нет. Назначение ривароксабана противопоказано пациентам при заболевании печени, приведшем к развитию коагулопатии и клинически значимым рискам возникновения кровотечения [41, 43, 30].

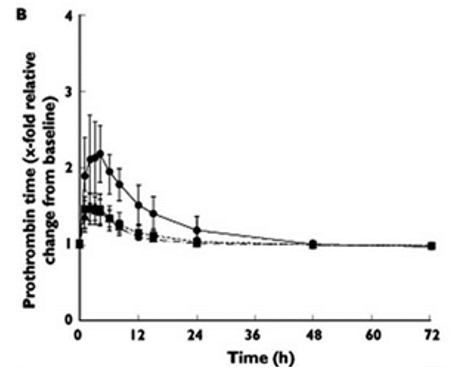
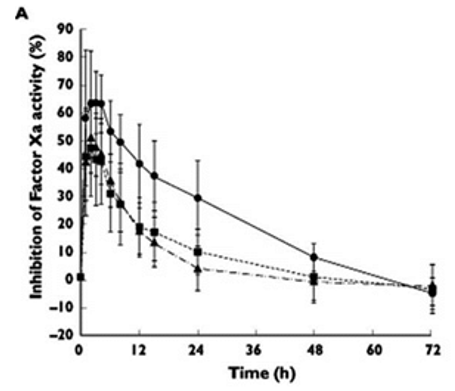
**Рисунок 4-1.** Кривые «плазменная концентрация ривароксабана/время» у здоровых добровольцев (n=16) и пациентов с легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью, n=8) или умеренной (класс В по шкале Чайлд- Пью, n=8) почечной недостаточностью



**Примечание:** \*▲ - здоровые добровольцы; ■ - легкая почечная недостаточность; ● - умеренная почечная недостаточность.

***Фармакокинетика у пациентов с нарушением функции почек***

**Рисунок 4-2.** Влияние однократной дозы 10 мг ривароксабана (А) на ингибирование активности Xa фактора и (В) на пролонгирование протромбинового времени у здоровых добровольцев (n=16) и пациентов с легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью, n=8) или умеренной (класс В по шкале Чайлд-Пью, n=8) почечной недостаточностью.



**Примечание:** \*▲ - здоровые добровольцы; ■ - легкая почечная недостаточность; ● - умеренная почечная недостаточность.

Влияние однократной дозы 10 мг ривароксабана на ингибирование активности Xa фактора и на пролонгирование протромбинового времени у здоровых добровольцев и пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью представлено ниже на рисунке 4-2.

Концентрация ривароксабана в плазме обратно пропорционально коррелируют с клиренсом креатинина у больных с нарушенной функцией почек [21].

У пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью максимальная концентрация ривароксабана в сыворотке крови на 25-30% выше, чем у обследованных с сохранной функцией почек [21, 35].

При нарушении функции почек легкой степени (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) или средней тяжести (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) препарат назначают в дозе 1 таблетка 10 мг 1 раз в сутки. Немногочисленные клинические данные о применении препарата у больных с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) свидетельствуют, что концентрация ривароксабана в плазме у них существенно повышается, следовательно, препарат используют с осторожностью. Не рекомендуется назначать препарат больным, у которых клиренс креатинина не превышает 15 мл/мин, данных о применении ривароксабана у таких пациентов нет [41, 43, 21].

***Лекарственные взаимодействия***

Ривароксабан минимально взаимодействует с другими лекарственными средствами при их одновременном назначении, включая напроксен (500 мг), ацетилсалициловую кислоту (500 мг), клопидогрель (300 мг нагрузочная доза с последующей поддерживающей дозой 75 мг) [41, 43].

При исследовании взаимодействия с другими препаратами не установлено клинически значимого фармакокинетического взаимодействия с дигоксином [13], ранитидином/антацидами [28], аторвастатином [13, 29].

Ривароксабан — это субстрат для цитохрома Р4503А4 (CYP3A4) и Р-гликопротеида. При одновременном применении ривароксабана с мощными ингибиторами — CYP3A4 и Pgp возможно увеличение концентрации ривароксабана в плазме, что существенно усилит его фармакодинамические эффекты и может обусловить повышение риска возникновения кровотечения. Поэтому назначать ривароксабан пациентам, применяющим азоловые антимикотические средства, в частности, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол или ингибиторы протеаз ВИЧ (вируса иммунодефицита человека) в качестве сопутствующей системной терапии не рекомендуют. Предполагают, что флуконазол в меньшей степени влияет на применение ривароксабана, его можно назначать с осторожностью [41, 43].

Ожидается, что вещества, которые активно ингибируют только один из путей элиминации ривароксабана (либо CYP304, либо Рgp), будут менее интенсивно повышать уровень ривароксабана в плазме. Например, при назначении кларитромицина 500 мг 2 раза в сутки, который считают мощным ингибитором CYP3A4 и умеренным ингибитором Pgp, наблюдали повышение в 1,5 раза средней AUC, в 1,4 раза — Cmax, однако эти изменения были недостоверны [41, 43].

***Взаимодействие с индукторами CYP3A4***

Так как ривароксабан метаболизируется с помощью CYP3A4 и Рgp, наиболее явные проявления реакций взаимодействия были зафиксированы при совместном приеме с препаратами, которые влияют на обе эти структуры. Препараты, которые являются сильными ингибиторами CYP3A4 и Рgp (например, кетоконазол и ритонавир), приводят к наибольшим изменениям AUC и Cmax ривароксабана. Поэтому назначать ривароксабан пациентам, применяющим азоловые антимикотические средства, в частности кетоконазол, итраконазал, вориконазол, позаконазол, или ингибиторы протеаз ВИЧ в качестве сопутствующей системной терапии крайне не рекомендуется [41, 43].

Другие препараты, являющиеся умеренными ингибиторами CYP3A4 и Рgp (например, эритромицин) также будут взаимодействовать с ривароксабаном и повышать его плазменную концентрацию в крови, увеличивая риск развития НЯ, однако в меньшей степени. В связи с этим совместный прием таких препаратов также требует особого контроля за состоянием больных и может быть рекомендован только в случае, когда польза от приема данной комбинации превышает потенциальный риск [41, 43].

При этом не следует забывать, что у пациентов пожилого возраста концентрация ривароксабана в плазме крови выше, чем у пациентов молодого возраста. Среднее значение AUC в 1,5 раза превышает соответствующие значения у пациентов молодого возраста в основном вследствие сниженного общего и почечного клиренса. У пациентов с легким (клиренс креатинина 80-50 мл/мин), среднетяжелым (клиренс креатинина <50-30 мл/мин) или тяжелым (клиренс креатинина <30-15 мл/мин) нарушением функции почек значения AUC в 1,4-1,6 раза выше, чем у здоровых добровольцев соответственно. Поэтому необходимо помнить, что у данных групп пациентов при одновременном назначении ривароксабана и умеренных ингибиторов CYP3A4 и Рgp риск развития НЯ (нежелательных реакций) в результате взаимодействия ривароксабана значительно увеличивается [21].

Установлено, что совместное назначение ривароксабана и рифампицина, который является сильным индуктором CYP3A4 и Рgp, приводило к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50% и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов.

В 2014 г. были опубликованы результаты исследования с участием около 30 добровольцев (средний возраст - 63 года) [34]. Оказалось, что влияние, которое оказывает эритромицин на AUC ривароксабана при почечной недостаточности, несколько ниже расчетного. По сравнению с лицами с нормальной функцией почек (КлКр>80 мл/мин), получавшими только ривароксабан, у лиц с нарушенной функцией почек совместный прием ривароксабана и эритромицина приводил к увеличению AUC ривароксабана при КлКр 50-79 мл/мин в 1,8 раза и при КлКр 30-49 мл/мин - в 2,0 раза. Авторы исследования приходят к выводу, что похожих результатов следует ожидать при одновременном приеме ривароксабана с другими препаратами, ингибирующими Pgp и умеренно ингибирующими CYP3A4 [34].

Совместное применение ривароксабана с другими сильными индукторами   
CYP3A4 (например, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом или препаратами зверобоя) также может привести к снижению концентраций ривароксабана в плазме крови, что в свою очередь приведет к снижению антикоагулянтной эффективности. Поэтому для достижения необходимого клинического эффекта при одновременном назначении данных препаратов необходима коррекция дозировок ривароксабана [41, 43].

***Эноксапарин***

При сочетанном применении ривароксабана и эноксапарина возможны: аддитивный эффект в отношении активности антифактора Ха отсутствие влияния на результаты тестов на свертываемость крови отсутствие влияния на фармакокинетику ривароксабана. Вследствие повышенного риска возникновения кровотечения необходимо с осторожностью вести пациентов, которым назначена сопутствующая антикоагулянтная терапия [41, 43].

***Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), аспирин и клопидогрель***

Фармакокинетика ривароксабана не изменяется при сочетанном применении с напроксеном (500 мг) [22], аспирином (500 мг) [14, 18], клопидогрелем (300 мг — нагрузочная доза с последующей поддерживающей дозой 75 мг) [13].

Тем не менее, у пациентов, которым назначают напроксен, возможен более выраженный фармакодинамический ответ. Более того, у пациентов, которым назначали клопидогрель, наблюдали значимое увеличение длительности кровотечения [41, 43].

Как и со всеми антикоагулянтами, с осторожностью следует назначать НПВП, аспирин и ингибиторы агрегации тромбоцитов, поскольку механизм их действия предрасполагает к повышению риска возникновения кровотечения [41, 43].

**4.1.2. Фармакодинамика**

Фактор Ха является ключевым фактором процесса внутрисосудистого свертывания крови, поскольку катализирует превращение протромбина в тромбин. Угнетение ривароксабаном через нарушение работы фактора Ха указанного процесса приводит к уменьшению продукции тромбина и поэтому предотвращает образование фибрина. Фактор Х вырабатывается в печени в неактивном состоянии при участии витамина К и состоит из двух полипептидных цепей: тяжелой, содержащей активный центр, и легкой с остатком карбоксиглутаминовой кислоты, необходимой для присоединения к фосфолипидам. Фактор Х трансформируется в активный фактор Ха. Последний является отличной мишенью для действия антикоагулянта, поскольку он инициирует коагуляционный каскад. При участии одной молекулы фактора Ха из протромбина синтезируется 1000 молекул тромбина. При ингибировании этого фактора блокируется и синтез тромбина. По сути дела, такой механизм действия совпадает с основным эффектом фракционированных гепаринов, действующих через активацию антитромбина III с предпочтительным ингибированием работы факторов Ха и IIa (протромбина) [45].

Преимущество данного эффекта очевидно вследствие того факта, что воздействие на свертывающую систему крови является прицельным и селективным, значительно отличаясь от работы в организме непрямых антикоагулянтов и гепарина. Гепарин влияет на процесс коагуляции в основном через связывание антитромбина III c образованием активного комплекса гепарин — антитромбин III. Этот комплекс инактивирует большое число коагуляционных энзимов, включая тромбин (IIa), факторы IXa, Xa, XIa (плазменный предшественник тромбопластина) и XIIa (фактор Хагемана). Из них тромбин и фактор Ха наиболее чувствительны к ингибированию, но человеческий тромбин в 10 раз более чувствителен к ингибированию комплексом гепарин — антитромбин III, чем фактор Ха. Для профилактики тромбообразования угнетение активности фактора Ха имеет, однако, большее значение, чем подавление последующих фаз коагуляции, связанных с эффектом тромбина [17, 19]. Последние обстоятельства затрудняют «управление» терапией гепарином и повышают риск как геморрагических осложнений, так и рикошетных тромбозов, поскольку в организме только 1/3 гепарина связывается с антитромбином III, а 2/3 имеют минимальную противосвертывающую активность. Низкомолекулярные гепарины и ривароксабан, действуя избирательно на фактор Ха свертывания крови, обеспечивают противотромботический эффект при минимальном риске геморрагических осложнений. В частности, антикоагулянтное действие эноксапарина прямо коррелирует с угнетением активности фактора Х [17, 18].

Ривароксабан конкурентно ингибирует фактор Ха в концентрации 0,4 нмоль/л c 10000-кратной селективностью по сравнению с другими сериновыми протеазами и также ингибирует протромбиназу. Ингибирование эндогенного фактора Ха более эффективно в плазме человека, чем в плазме животных. Ривароксабан демонстрирует антикоагулянтный эффект, удваивая протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время в концентрации 0,23-0,69 мкмоль/л. *In vitro* препарат разрушает венозные тромбы (фибриновые с малым числом тромбоцитов). Скорость действия дозозависима с эффективной дозой ED50=1 мг/кг. Ривароксабан, кроме того, проявляет способность разрушать артериальные тромбы (фибриновые с большим числом тромбоцитов) в артериовенозных шунтах у экспериментальных животных в дозе ED50, составляющей 5 мг/кг. 32% эффективной дозы обеспечивают слабое ингибирование фактора Ха, и этого достаточно для угнетения развития тромбоза в венах. Для редуцирования артериального тромбоза дозы должны обязательно составлять 74-92 % эффективной дозы ED50 [40, 7, 8].

В исследованиях фазы I у здоровых добровольцев, получившим многократные повторные дозы ривароксабана, ингибирование активности фактора Ха тесно коррелировало с концентрацией ривароксабана в плазме. Максимальное ингибирование фактора Ха в неизменённом виде было аналогичным таковому, выявленному в первый день лечения в пределах 1-4 ч после приёма [24].

У здоровых лиц, которые принимали ривароксабан в виде повторных многократных доз (5, 10, 20, 30 мг 2 раза в сутки), наблюдалась прямая линейная зависимость между протромбиновым временем и концентрацией ривароксабана в плазме. Протромбиновое время в нормальных условиях увеличивалось в тех же пределах, что и после приёма первой дозы, однако после протромбиновое время не возвращалось к исходному уровню в течение 12 часов после приёма 20 и 30 мг дважды в сутки [24].

Было проведено исследование, в котором сравнивали перипроцедуральную свертываемость при абляции на фоне антикоагулянтной терапии с использованием ривароксабана или дабигатрана у пациентов с фибрилляцией предсердий [42]. Целью исследования являлось сравнение степени эффективности ривароксабана и дабигатрана в процессе антикоагулянтной терапии и безопасность в перипроцедуральный период абляции при ФП. При этом пациенты были в случайном порядке распределены в соотношении 1:1 для прохождения лечения ривароксабаном или дабигатраном в качестве антикоагулянтной терапии до и после процедуры. Пациентам назначался ривароксабан 15 мг один р/сут или дабигатран 110 мг 2 р/сут, при этом прием пероральных антикоагулянтов начинался как минимум за три недели до абляции. Пациенты приостанавливали прием ривароксабана утром в день до абляции, или прием дабигатрана накануне вечером. После того, как гемостаз в месте пункции был подтвержден через 4 часа после абляции, прием обоих антикоагулянтов был возобновлен. В исследовании D-димер замерялся в следующих четырех временных точках: непосредственно перед первым доступом к бедренной вене; в конце процедуры перед снятием проводника; через 24 часа после процедуры; через 48 часов после процедуры. В качестве первичной конечной точки оценивалась динамика уровня D-димера во времени, вторичной конечной точкой являлось появление незначительного кровотечения, которое не требовало переливания крови, хирургического вмешательства, а только медицинского наблюдения [42].

Уровень D-димера, замеренный непосредственно перед процедурой абляции, был одинаковым у пациентов обеих групп (p=0,34). Более выраженное увеличение уровня D-димера после процедуры абляции было у пациентов, принимающих ривароксабан, чем у принимающих дабигатран (M±SD от 0,62±0,16 до 1,09±0,38 мкг/мл по сравнению с 0,59±0,08 до 0,75±0,17 мкг/мл; p<0,0001). У пациентов, принимающих ривароксабан, уровень D-димера продолжал увеличиваться через 48 час после абляции. У пациентов, принимающих дабигатран, уровень достиг максимального значения через 24 часа после абляции. Таким образом, путем оценки маркера коагуляции D-димера было показано, что пациенты, получающие ривароксабан, были более подвержены состоянию гиперкоагуляции, чем принимающие дабигатран в течение раннего периода после проведения процедуры абляции при ФП.

Авторы делают вывод о вероятном развитии эффекта рикошета ривароксабана, или о несоответствии между периодом его полувыведения и режимом дозирования [42].

Однократное назначение ривароксабана приводит к подавлению синтеза тромбина на протяжении 24 ч, что сопровождается дозозависимым увеличением протромбинового времени [26, 11].

В работах, посвященных профилактике венозной тромбоэмболии, установлено, что общая экспозиция, оцениваемая по площади под кривой «концентрация-время» не отличалась при одно- и двукратном приеме ривароксабана. Существенными были лишь отличия минимальных концентраций ривароксабана [1].

Как показали исследования, в которых изучалась профилактика послеоперационного тромбоза глубоких вен, эффективность обоих режимов сопоставима, однако на фоне однократного применения ривароксабана геморрагические осложнения возникают реже [7].

***Фармакогенетика***

Был описан случай желудочно-кишечного кровотечения, предположительно ассоциированного с приемом ривароксабана у пациента с полиморфизмом гена ABCB1, являющегося носителем аллельных вариантов rs2032582 и rs1045642. В приведенном примере были зарегистрированы высокие уровни анти-Ха активности и концентрации ривароксабана. Несмотря на отмену препарата, период полувыведения оказался в 2-3 раза больше указанного в инструкции по применению [20].

В исследовании изучалось влияние полиморфизма гена ABCB1 с аллельными вариантами rs2032582 и rs1045642 у 60-ти здоровых добровольцев мужского пола [10]. Участники исследования последовательно получали одну дозу ривароксабана (40 мг), отдельно или совместно с кларитромицином. Среди добровольцев с разными генотипами по ABCB1 сравнивались фармакокинетические параметры ривароксабана, а также оценивалось влияние кларитромицина на фармакокинетику препарата. Коэффициент вариации AUC был равен 51%. Отношение AUC между носителями аллельных вариантов и дикого генотипа составило 1,20 (95% ДИ: 0,96-1,51). Одновременный прием кларитромицина приводил к двукратному увеличению AUC независимо от генотипа по ABCB1: отношение средних геометрических значений было 1,94 (95% ДИ: 1,42-2,63). Таким образом, генотип по ABCB1 не оказывал существенного влияния на фармакокинетику ривароксабана. Больным с повышенным риском кровотечений одновременный прием ингибиторов Р-гликопротеина и CYP3A4 с ривароксабаном необходимо осуществлять с осторожностью [10].

## 4.2. Безопасность и эффективность

**4.2.1. Эффективность и безопасность применения ривароксабана в рамках регистрационных исследований**

**4.2.1.1. Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения**

***Исследование ROCKET AF***

Исследование ROCKET AF (Rivaroxaban Once daily, oral, direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) – многоцентровое, проспективное, рандомизированное, двойное слепое, контролируемое клиническое исследование, проводимое с целью оценки эффективности и безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином для предупреждении инсульта и артериальной эмболии у больных с неклапанной ФП и наличием двух и более факторов риска инсульта [39]. Исследование проводилось с участием 1178 клинических центров в 45 странах мира. В исследование включили пациентов с неклапанной ФП, подтвержденной на эхокардиографии, и умеренным или высоким риском развития инсульта по шкале CHADS2. Повышенный риск инсульта определяли по наличию в анамнезе перенесенного инсульта, транзиторной ишемической атаки (ТИА), системной эмболии или по наличию как минимум двух факторов риска из следующих: сердечная недостаточность или фракция выброса левого желудочка <35%, артериальная гипертензия, возраст >75 лет, сахарный диабет (наличие 2 и более баллов по шкале CHADS2 соответствует высокому риску).

Пациентов рандомизировали для приема фиксированной дозы ривароксабана (20 мг/сут или 15 мг/сут для пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин) или варфарина в подобранной дозе (для поддержания Международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,0-3,0). Пациенты каждой из групп также получали таблетки плацебо для обеспечения ослепленности исследования [39].

Первичная конечная точка эффективности включала комбинацию инсульта (ишемического или геморрагического) и системной эмболии. Для дифференциации ишемического инсульта от геморрагического было рекомендовано проводить нейровизуализацию. При наличии атеросклеротического поражения периферических артерий для постановки диагноза эмболии требовалось подтвердить окклюзию артерии на ангиографии [39].

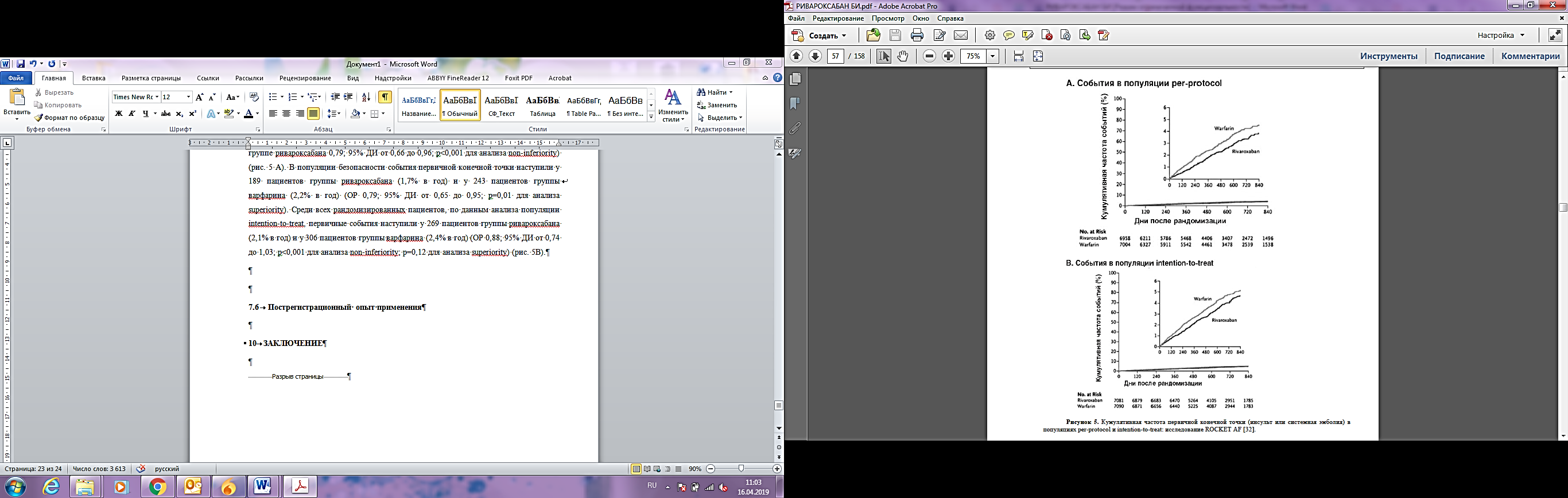
Вторичными конечными точками эффективности служили следующие комбинации исходов: инсульт, системная эмболия, смерть от сердечно-сосудистых причин; инсульт, системная эмболия, смерть от сердечно-сосудистых причин или инфаркт миокарда, а также отдельные компоненты комбинированных конечных точек [39].

Главной конечной точкой безопасности служила комбинация больших или клинически значимых небольших кровотечений. Кровотечения с вовлечением структур центральной нервной системы, которые соответствовали критериям инсульта, расценивались как геморрагические инсульты и учитывались в первичных конечных точках как эффективности, так и безопасности. Другие явные эпизоды кровотечений, не соответствовавшие критериям больших или клинически значимых небольших кровотечений, расценивались как малые эпизоды [39].

С 18 декабря 2006 г. по 17 июня 2009 г. рандомизировали 14 264 пациента. Исследование было остановлено 28 мая 2010 г. Доля пациентов, которые выбыли из исследования до наступления событий, определенных в качестве конечных точек или до прекращения исследования, составила 23,7% в группе ривароксабана и 22,2% в группе варфарина. Средняя продолжительность лечения составила 590 дней; средняя продолжительность периода наблюдения - 707 дней. Всего 32 пациента выбыли из-под наблюдения. Из-за нарушений требований руководства по надлежащей клинической практике в одном из клинических центров 93 пациента (50 из группы ривароксабана и 43 из группы варфарина) были исключены из анализа эффективности до момента раскрытия рандомизационного кода [39].

В популяции per-protocol (участники, включенные в первичный анализ эффективности) инсульт или системная эмболия развились у 188 пациентов группы ривароксабана (1,7% в год) и у 241 пациента группы варфарина (2,2% в год) (ОР в группе ривароксабана 0,79; 95% ДИ 0,66-0,96; р<0,001 для анализа не меньшей эффективности) (Рисунок 4.3. А). В популяции безопасности события, определенные в качестве первичной конечной точки, наступили у 189 пациентов группы ривароксабана (1,7% в год) и у 243 пациентов группы варфарина (2,2% в год) (ОР 0,79; 95% ДИ 0,65-0,95; р=0,01 для анализа превосходящей эффективности). Среди всех рандомизированных пациентов, по данным анализа популяции intention-to-treat, первичные события наступили у 269 пациентов группы ривароксабана (2,1% в год) и у 306 пациентов группы варфарина (2,4% в год) (ОР 0,88; 95% ДИ 0,74-1,03; р<0,001 для анализа не меньшей эффективности; р=0,12 для анализа превосходящей эффективности) (Рисунок 4-3. В) [39].

**Рисунок 4-3.** Кумулятивная частота первичной конечной точки.



Среди участников, которые досрочно прекратили прием изучаемых препаратов, в течение периода наблюдения после отмены с медианой продолжительностью 117 дней первичные события наступили у 81 пациента группы ривароксабана (4,7% в год) и у 66 пациентов группы варфарина (4,3% в год) (р=0,58) [39].

В ходе лечения в популяции безопасности инфаркт миокарда развился у 101 пациента группы ривароксабана и у 126 пациентов группы варфарина (0,9 и 1,1% в год соответственно; ОР для группы ривароксабана 0,81; 95% ДИ 0,63-1,06; р=0,12). При анализе этой же популяции зафиксировано 208 смертельных исходов в группе ривароксабана и 250 смертельных исходов группе варфарина (1,9 и 2,2% в год соответственно; ОР 0,85; 95% ДИ 0,70-1,02; р=0,07). При анализе в популяции intention-to-treat зафиксировано 582 смертельных исходов в группе ривароксабана и 632 в группе варфарина (4,5 и 4,9% в год соответственно; ОР 0,92; 95% ДИ 0,82-1,03; р=0,15) [39].

Эффект ривароксабана не различался в зависимости от квартиля длительности удержания терапевтических значений МНО для каждого из клинических центров. В самом высоком квартиле для каждого из центров ОР на фоне приема ривароксабана против варфарина составил 0,74 (95% ДИ 0,49-1,12) [39].

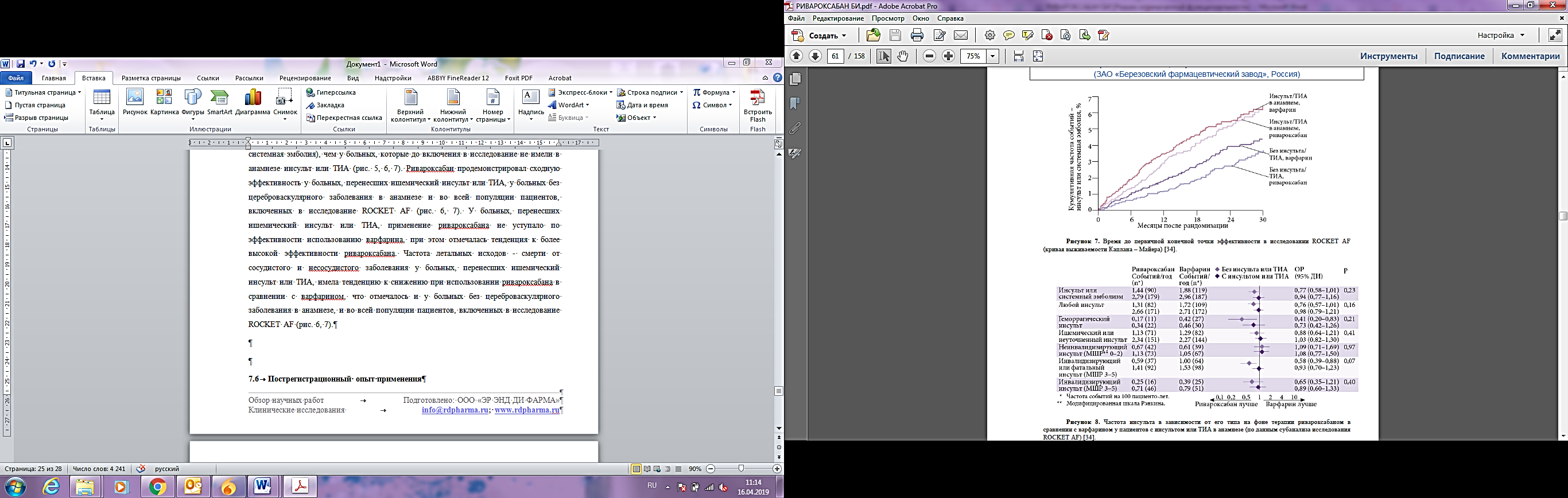
Таким образом, в проведенном исследовании в популяции intention-to-treat при сравнении ривароксабана (один раз в сутки в фиксированной дозе) с варфарином в подобранной дозе у пациентов с неклапанной ФП категорий умеренного и высокого риска развития инсульта ривароксабан не уступал варфарину в предупреждении инсульта или системной эмболии. В популяции per-protocol ривароксабан достоверно продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с варфарином (снижение относительного риска инсульта или системной эмболии на 21%). Частота больших и клинически значимых небольших кровотечений не различалась между группами, хотя внутричерепные кровоизлияния и фатальные кровотечения реже наблюдались у пациентов группы ривароксабана [39].

Анализируя данные, полученные по вторичной профилактике инсульта в рамках исследования ROCKET AF, оценивали эффективность ривароксабана и варфарина в самой многочисленной из изучавшихся на сегодня группе пациентов с ФП и инсультом в анамнезе (всего 7468 больных) [33, 34]. В подгруппе вторичной профилактики (больные с инсультом или ТИА в анамнезе - 55% от общей популяции исследования) пациенты получали либо 20 мг ривароксабана 1 р/сут (больные с умеренным нарушением функции почек - 15 мг 1 р/сут), либо варфарин в скорригированной дозе. Основным критерием безопасности в исследовании ROCKET AF была суммарная частота большого и небольшого клинически значимого кровотечения [33, 34].

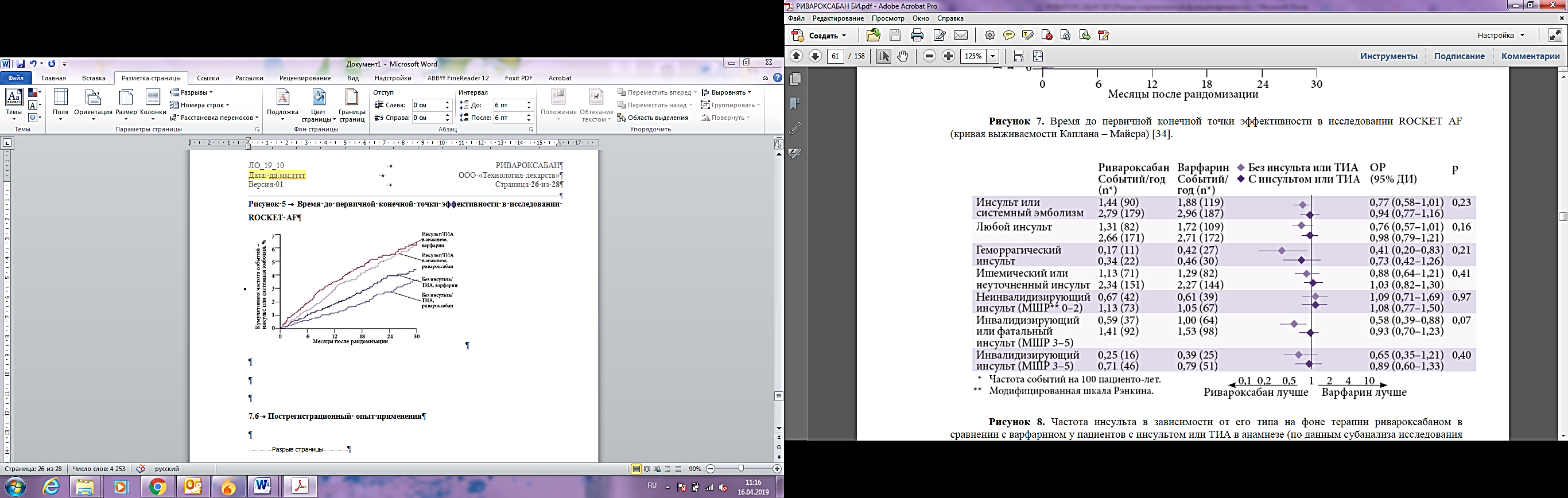
На протяжении периода лечения в группе ривароксабана уровень относительного риска повторного инсульта или нецеребральной эмболии был на 13% ниже, чем в группе варфарина (2,26 случая на 100 пациенто-лет для ривароксабана и 2,60 случая на 100 пациенто-лет для варфарина; ОР 0,87; 95% ДИ 0,69-1,10). Общая частота кровотечений также была аналогична таковой в первичном анализе исследования ROCKET AF; различия между группами лечения не отмечались (13,31 случая на 100 пациенто-лет для ривароксабана и 13,87 случая на 100 пациенто-лет для варфарина; ОР 0,96; 95% ДИ 0,87-1,07). Частота ВЧК (внутричерепного кровоизлияния) была ниже в группе ривароксабана (0,59 случая на 100 пациенто-лет для ривароксабана и 0,8 случая на 100 пациенто-лет для варфарина; ОР 0,74; 95% ДИ 0,47-1,15) [33, 34].

Результаты суб-анализа свидетельствуют о том, что у больных, перенесших инсульт или ТИА, отмечается достоверно более высокая частота основных событий (инсульт, системная эмболия), чем у больных, которые до включения в исследование не имели в анамнезе инсульт или ТИА (рис. 4-4 – 4-6). Ривароксабан продемонстрировал сходную эффективность у больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА, у больных без цереброваскулярного заболевания в анамнезе и во всей популяции пациентов, включенных в исследование ROCKET AF (рис. 4-5. и 4-6). У больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА, применение ривароксабана не уступало по эффективности использованию варфарина, при этом отмечалась тенденция к более высокой эффективности ривароксабана. Частота летальных исходов - смерти от сосудистого и несосудистого заболевания у больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА, имела тенденцию к снижению при использовании ривароксабана в сравнении с варфарином, что отмечалось и у больных без цереброваскулярного заболевания в анамнезе, и во всей популяции пациентов, включенных в исследование ROCKET AF (рис. 4-5 и 4-6.) [33, 34].

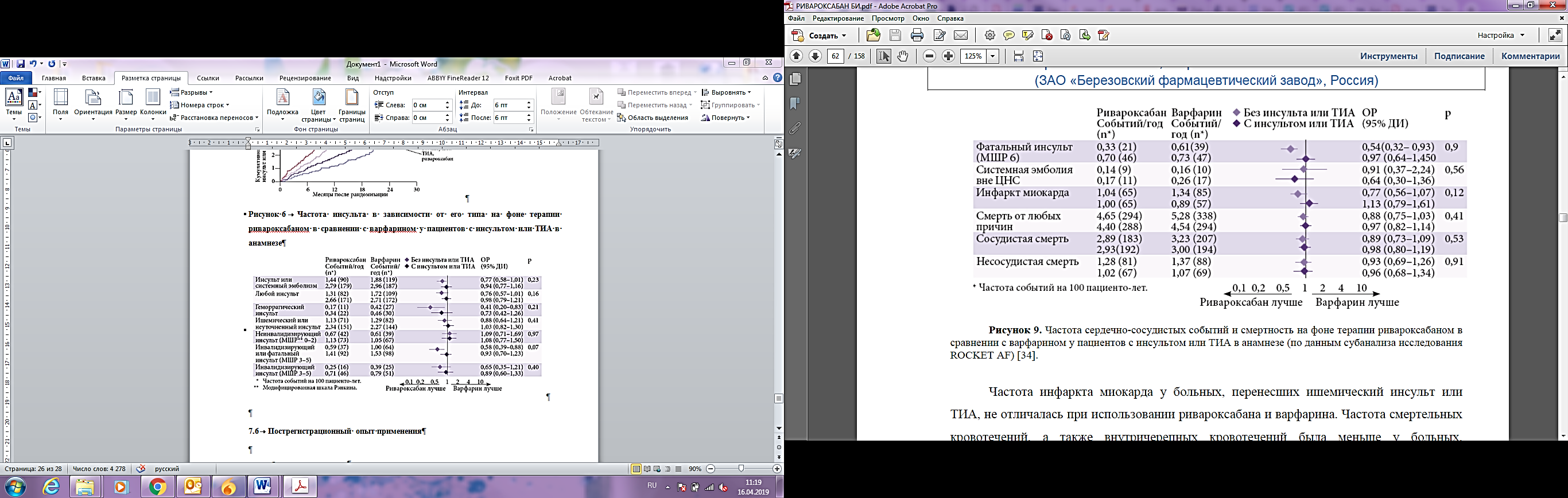
**Рисунок 4-4.** Время до первичной конечной точки эффективности в исследовании ROCKET AF.



**Рисунок 4-5.** Частота инсульта в зависимости от его типа на фоне терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе.

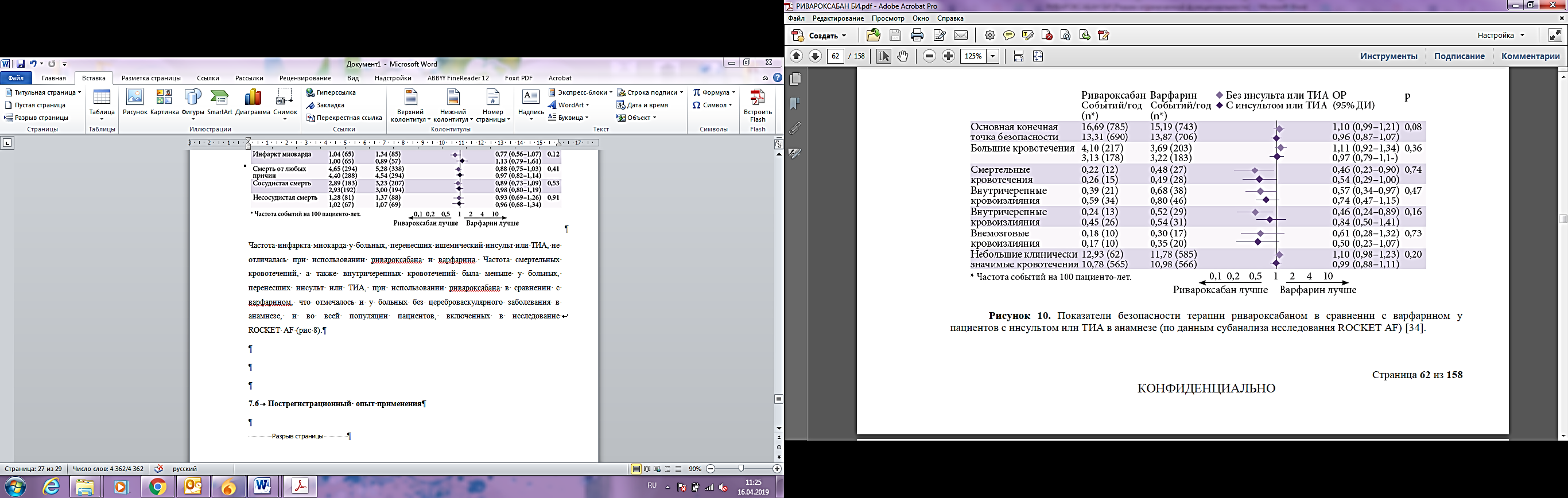


**Рисунок 4-6.** Частота сердечно-сосудистых событий и смертность на фоне терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе.



Частота развития инфаркта миокарда у больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА, не отличалась при использовании ривароксабана и варфарина. Частота возникновения смертельных кровотечений, а также внутричерепных кровотечений была меньше у больных, перенесших инсульт или ТИА, при использовании ривароксабана в сравнении с варфарином, что отмечалось и у больных без цереброваскулярного заболевания в анамнезе, и во всей популяции пациентов, включенных в исследование ROCKET AF (рис 4-7.).

**Рисунок 4-7.** Показатели безопасности терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе.



Результаты суб-анализа исследования ROCKET AF доказывают, что у больных, перенесших инсульт или ТИА, использование ривароксабана не уступает по эффективности варфарину и имеет тенденцию к снижению кровотечений с неблагоприятными последствиями (внутричерепных и смертельных), что открывает возможности широкого использования ривароксабана для профилактики повторного инсульта [14].

В новый анализ исследования ROCKET AF включили данные 13 833 участников ROCKET AF [35]. За период наблюдения, составивший в среднем 2 года, было зафиксировано 172 (1,2%) случая ВЧК, из которых 128 были внутримозговыми и 38 - в субдуральное пространство. Стандартизованная частота развития ВЧК составила 0,68 случая на 100 пациентов в год. Многомерный анализ позволил идентифицировать 3 независимых протекторных фактора и 6 независимых факторов риска ВЧК. К протекторным факторам относились проживание в странах Восточной Европы (возможно, вследствие меньшей пропорции лиц монголоидной и негроидной расы, у которых риск ВЧК повышен), рандомизация в группы пациентов, принимающих ривароксабан и варфарин перед включением в исследование. Факторами повышенного риска ВЧК были сниженный клиренс креатинина (т. е. нарушенная функция почек), более низкий уровень тромбоцитов, низкий уровень альбумина, инсульт в анамнезе, прием тиенопиридинов перед включением в исследование и повышенный уровень диастолического артериального давления.

Установленный протекторный эффект рандомизации в группу приёма ривароксабана (снижение риска ВЧК на 40%) согласуется с результатами, полученными ранее для дабигатрана и апиксабана. По мнению авторов анализа, это связано с тем, что в отличие от варфарина, ни один из трех новых антикоагулянтов не взаимодействует с VII фактором свертывания [15].

***Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий и умеренно выраженной почечной недостаточностью***

Дизайн и основные результаты исследования ROCKET AF были описаны ранее [39]. В исследовании по результатам заранее предопределенного вторичного анализа определяли эффективность и безопасность сниженной дозы ривароксабана по сравнению с соответствующими показателями для варфарина в когорте пациентов высокого риска с умеренно выраженной почечной недостаточностью [9]. Также оценивали, в какой мере эти результаты были сопоставимы с таковыми у пациентов с сохранной функцией почек и всей когорты в целом.

ROCKET AF представляло собой многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование с двойной имитацией, управляемое событиями, в котором сравнивали ривароксабан в фиксированной дозе 20 мг/сут (15 мг/сут у пациентов с исходным КлКр 30-49 мл/мин) и варфарин в дозе, корригируемой по целевому уровню МНО 2,0-3,0, в качестве профилактики мозгового инсульта всех типов (ишемического и геморрагического) и системной тромбоэмболии [39]. Для «ослепления» применяли прибор HemoSense, который выдавал как истинные (для варфарина), так и ложные (для плацебо) значения МНО. Основываясь на этих результатах, корригировали дозы варфарина и плацебо. В исследование включались больные из 1178 клинических центров, расположенных в 45 странах с электрокардиографически задокументированной ФП неклапанного генеза и умеренным/высоким риском инсульта.

Больные с КлКр <30 мл/мин из исследования исключались. Согласно результатам моделирования, чтобы при умеренно выраженной почечной недостаточности обеспечить обычный фармакокинетический профиль препарата, его дозу следует снизить на 25%. Выбор этой дозы также основывался на анализе риска геморрагических осложнений у пожилых лиц с почечной дисфункцией и сопутствующей патологией. Подбор дозы проводили, учитывая величину КлКр, определяемого на визите скрининга: 20 мг/сут (при исходном КлКр >50 мл/мин) или 15 мг/сут (при исходном КлКр 30-49 мл/мин). В последующем коррекцию дозы в соответствии с КлКр не проводили. Однако, если КлКр снижался <30 мл/мин, препарат отменяли [9].

Первичной конечной точкой эффективности служила совокупность случаев мозгового инсульта любого типа (ишемического или геморрагического) и системной тромбоэмболии. К вторичным конечным точкам относили совокупность случаев ишемического инсульта, системной тромбоэмболии (вне центральной нервной системы), смерти от сердечно-сосудистой причины, острого инфаркта миокарда, а также отдельные компоненты совокупных конечных точек. Первичной конечной точкой безопасности являлась совокупность случаев больших и клинически значимых небольших кровотечений. Если случай кровотечения, локализовавшегося в центральной нервной системе, соответствовал критериям мозгового инсульта, тогда он расценивался как геморрагический инсульт и рассматривали его как первичную конечную точку одновременно и эффективности, и безопасности [9].

Из 14 264 больных с ФП, прошедших рандомизацию, у 2950 пациентов (20,7%) на момент включения имелась умеренно выраженная почечная недостаточность. Медиана возраста пациентов, получавших ривароксабан (n=1474), составляла 79 лет; средний балл по шкале CHADS2 составил 3,7±1,0; 62% больных ранее получали антагонист витамина К; 36% принимали аспирин. По сравнению с больными, КлКр которых составлял >50 мл/мин, пациенты с умеренно выраженной почечной недостаточностью были старше, характеризовались более высоким баллом по шкале CHADS2, чаще имели анамнестические указания на перенесенный инфаркт миокарда, чаще страдали сердечной недостаточностью и атеросклеротическим поражением периферических артерий. Кроме того, у них оказался ниже индекс массы тела, в анамнезе реже отмечались случаи инсульта или ТИА, меньше был распространен сахарный диабет. У больных, принимавших варфарин и имевших КлКр, равный 30-49 мл/мин (n=1476), медиана времени нахождения в терапевтическом диапазоне МНО была равна 57,7% (25-й/75-й процентили 42,2/69,9). У пациентов группы варфарина с КлКр >50 мл/мин (n=5640) медиана времени нахождения в терапевтическом диапазоне МНО составляла 58,0 % (25- й/75-й процентили 43,1/70,8) [9].

Первичный анализ эффективности, проведенный в рамках исследования ROCKET AF, показал, что инсульт или системная тромбоэмболия отмечались у 429 больных. Из них 188 пациентов получали ривароксабан (1,71% в год), а 241 - варфарин (2,16% в год) (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66-0,96; р<0,001 при анализе не меньшей эффективности). У больных с умеренно выраженной почечной недостаточностью по сравнению с пациентами, у которых КлКр был >50 мл/мин, случаи инсульта и системной тромбоэмболии отмечались чаще (основной анализ эффективности), причем вне зависимости от того, какой препарат назначался. При рандомизированном сопоставлении в популяции пациентов, принимавших лечение согласно протоколу, зарегистрировано 2,32 случая первичной конечной точки (инсульт или системная эмболия) на 100 пациенто-лет в группе ривароксабана 15 мг/сут, тогда как при приеме варфарина в дозе, корригированной по МНО, данный показатель составил 2,77 (ОР 0,84; 95% ДИ 0,57-1,23). Эти результаты сопоставимы с таковыми, полученными для больных с КлКр >50 мл/мин (1,57 vs 2,00 на 100 пациентов) [9].

Аналогичные зависимости были обнаружены при анализе популяции пациентов intention-to-treat (ITT). В частности, на фоне терапии ривароксабаном 15 мг/сут частота первичной конечной точки составила 2,95 на 100 пациенто-лет, а прием варфарина в дозе, корригированной по МНО, ассоциировался с частотой первичной конечной точки, равной 3,44 на 100 пациенто-лет (ОР 0,86; 95% ДИ 0,63-1,17). Частота отдельных показателей и совокупной вторичной конечной точки эффективности не зависела от КлКр (р=0,4).

Первичная конечная точка безопасности (большие и небольшие клинически значимые кровотечения) встречалась чаще при наличии почечной недостаточности независимо от назначенного при рандомизации препарата. Прием ривароксабана по сравнению с приемом варфарина не сопровождался большей частотой геморрагических осложнений. Сопоставление 15 мг/сут ривароксабана и варфарина в дозе, корригированной по МНО, не выявило каких-либо отличий по частоте первичной конечной точки безопасности (ОР 0,98; 95% ДИ 0,84-1,14).

Более того, при умеренно выраженной почечной недостаточности прием ривароксабана ассоциировался с меньшей частотой кровотечений из жизненно важных органов (ОР 0,55; 95% ДИ 0,30-1,00) и фатальных кровотечений (ОР 0,39; 95% ДИ 0,15-0,99). Меньшая частота фатальных кровотечений наблюдалась и у пациентов с сохранной функцией почек (ОР 0,55; 95% ДИ 0,32-0,93).

При умеренно выраженной почечной недостаточности ривароксабан по сравнению с варфарином повышал частоту желудочно-кишечных кровотечений (4,1% против 2,6%, р=0,02). Частота кровотечений иных локализаций на фоне приема обоих препаратов отличалась незначимо. У больных с КлКр >50 мл/мин геморрагический инсульт возникал реже, если назначали не варфарин, а ривароксабан (ОР 0,58; 95% ДИ 0,36-0,94). Сопоставимые результаты были получены и у пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью (ОР 0,58; 95% ДИ 0,23-1,47). При сохранной и умеренно сниженной функции почек побочные эффекты не отличались. У больных с КлКр 30-49 мл/мин, частота побочных эффектов в группах ривароксабана и варфарина была одинаковой.

Таким образом, было показано, что у больных с ФП и умеренно выраженной почечной недостаточностью частота инсульта и кровотечений выше, чем при ФП и сохранной функции почек. Суточная доза ривароксабана, равная 15 мг и назначаемая пациентам с почечной дисфункцией, обладает столь же выраженной способностью предупреждать мозговой инсульт и тромбоэмболию, как и доза 20 мг/сут у больных с нормальной функцией почек [9].

**Исследование X-VeRT**

*Исследование X-VeRT* - международное рандомизированное открытое контролируемое исследование IIIb фазы с параллельными группами [5]. Целью исследования была оценить эффективность и безопасность приема ривароксабана 1 раз в сутки по сравнению с подобранной дозой АВК (как в сочетании с применением гепарина, так и в его отсутствие) у больных, как ранее не принимавших антикоагулянты, так и применявших антикоагулянты, у которых выполнялась плановая кардиоверсия. Продолжительность наблюдения после выполнения кардиоверсии достигала 6 нед. Больных с ФП, у которых предполагалось выполнение кардиоверсии, в соотношении 2:1 распределяли в группу, принимающую ривароксабан или группу, принимающую АВК (антагониста витамина К). В группе ривароксабана больные принимали исследуемый препарат по 20 мг 1 раз в сутки (или 15 мг 1 раз в сутки при клиренсе креатинина от 30 до 49 мл/мин). В группе АВК больные принимали варфарин или другой АВК по усмотрению исследователя в соответствии с имеющимися стандартами терапии в данном лечебном учреждении. При приеме АВК целевой уровень МНО должен был достигать 2,5 (диапазон от 2,0 до 3,0). Кроме того, допускалось применение парентеральной антикоагулянтной терапии в дополнение к АВК, особенно до выполнения кардиоверсии в случае, если не достигались целевые уровни МНО [5].

В целом в период с 3 октября 2012 г. по 25 сентября 2013 г. были обследованы 1584 больных и 1504 больных были рандомизированы в 41 центре, расположенном в 16 странах. В группу ривароксабана и группу АВК были распределены 1002 и 502 больных соответственно. В ходе выполнения исследования от продолжения участия в нем отказались 35 больных. Из данных от 1470 больных (о 978 и 492 больных в группе ривароксабана и группе АВК соответственно) данные о 34 больных (в группе ривароксабана и группе АВК 24 и 10 больных соответственно) не были включены в модифицированный анализ, выполненный исходя из допущения, что все больные принимали назначенное лечение. Характеристики рандомизированных больных существенно не различались между группами. В течение не менее 6 нед до включения в исследование антикоагулянты принимали 43% больных. В целом до рандомизации дабигатран, ривароксабан, апиксабан и АВК принимали 3,5, 5,9, 0,1 и 51,3% больных соответственно. В ходе выполнения исследования в группе ривароксабана 50% больных должны были быть переведены с применяемого до начала исследования АВК на прием ривароксабана, а в группе АВК — 5,2% больных должны были быть переведены с предшествующего приема ривароксабана на прием АВК. В целом у 58% больных предполагалось раннее выполнение кардиоверсии. В целом выполнение отсроченной кардиоверсии предполагалось у 42% больных. В целом кардиоверсия была выполнена у 77,6% больных, включенных в исследование [5].

Требуемая в соответствии с протоколом продолжительность периода между рандомизацией и выполнением кардиоверсии при ранней кардиоверсии составляла 1—5 дней, а в группе отсроченной кардиоверсии достигала 21—25 дней после рандомизации. В группе ривароксабана и группе АВК сроки выполнения кардиоверсии соответствовали таким периодам у 77 и 36,3% больных соответственно (p<0,001); причем несвоевременное выполнение кардиоверсии было обусловлено недостижением необходимого противосвертывающего эффекта в группе ривароксабана и группе АВК у 1 и 95 больных соответственно. В ранние сроки после выполнения кардиоверсии она была успешной в целом у 86,8% больных при сходной частоте этого показателя в группе ривароксабана и группе АВК (у 87,4 и 85,3% больных соответственно), а также при ранней тактике и отсроченной тактике выполнения кардиоверсии (в таких случаях успешность кардиоверсии в ранние сроки после ее выполнения отмечалась у 86,5 и 87,5% больных, соответственно) [5].

Больные, у которых было невозможно выполнить кардиоверсию в требуемые сроки, продолжали прием исследуемого препарата, и у 115 больных (в группе ривароксабана и группе АВК — у 21 и 94 больных соответственно) кардиоверсия была выполнена при посещении исследовательского центра в более отдаленные сроки на фоне продолжения приема исследуемого препарата. Спонтанное восстановление синусового ритма до предполагаемого выполнения кардиоверсии в целом отмечалось у 7,7% больных: в группе ривароксабана и группе плацебо — у 76 и 40 больных соответственно [5].

В целом продолжительность периода между рандомизацией и выполнением кардиоверсии была сходной или меньшей в группе ривароксабана по сравнению с группой АВК: при тактике ранней кардиоверсии медиана продолжительности такого периода в группе ривароксабана составляла 1 день (межквартильный диапазон — МКД от 1 до 2 дней), а в группе АВК — 1 день (МКД от 1 до 3 дней; p=0,628); при тактике отсроченной кардиоверсии в группе ривароксабана медиана продолжительности такого периода достигала 22 дней (МКД от 21 до 26 дней), а в группе АВК — 30 дней (МКД от 23 до 42 дней; p<0,001) [5].

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной комбинированный показатель эффективности (подтвержденный инсульт или ПНМК, эмболия в периферические артерии, ИМ (инфаркт миокарда) и смерть от осложнений ССЗ – сердечно-сосудистых заболеваний) в целом у больных, данные о которых были включены в анализ, выполненный исходя из допущения, что все больные принимали назначенное лечение, развились у 10 из 1470 больных (0,68% при 95% ДИ от 0,36 до 1,21%). Кумулятивный риск развития таких исходов в группе ривароксабана достигал 0,51% при 95% 0,20-1,17%, а в группе АВК — 1,02% при 95% ДИ 0,40-2,34% (ОР=0,50 при 95% ДИ 0,15-1,73%). В каждой группе инсульт развился у 2 больных: в группе ривароксабана частота развития инсульта достигала 0,2% при 95% ДИ 0,04-0,71%, а в группе АВК — 0,41% при 95% 0,07-1,41%. Кроме того, у 1 больного в группе АВК развилась эмболия в сосуды большого круга кровообращения (ЭСБКК), у 1 больного в каждой группе развился ИМ и в целом у 6 больных наступил летальный исход от осложнений ССЗ (в группе ривароксабана и группе АВК 4 и 2 больных соответственно). Кроме того, у одного больного из каждой группе летальный исход наступил от причин, не связанных с ССЗ (смерть в таких случаях была обусловлена онкологическим заболеванием) [5].

При использовании тактики ранней кардиоверсии частота развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель эффективности, в группе ривароксабана достигала 0,71% (при 95% ДИ 0,24-1,76%), а в группе АВК - 1,08% (при 95% ДИ 0,30-3,06%), в то время как при использовании тактики отсроченной кардиоверсии такая частота в группе ривароксабана составляла 0,24% (при 95% ДИ 0,01-1,29%), а в группе АВК — 0,93% (при 95% 0,17-3,26%). Среди неблагоприятных клинических исходов, которые развились у 10 больных, 9 развились в течение 21 дня после кардиоверсии, а 1 больной умер до выполнения кардиоверсии. В момент развития неблагоприятных исходов 9 из 10 больных применяли исследуемый препарат, а 1 больной, который прекратил прием исследуемого препарата за 10 дней до выполнения кардиоверсии, умер через 10 дней после нее. Кумулятивный риск развития комбинированного показателя частоты развития инсульта, ЭСБКК, ПНМК, ИМ, а также общей смертности в группе ривароксабана составляла 0,61% (при 95% ДИ 0,27-1,29%), а в группе АВК — 1,22% (при 95% ДИ 0,53-2,51%; ОР=0,50 при 95% ДИ 0,16-1,55) [5].

В отсутствие применения пероральных антикоагулянтов (ранее не получавшие лечения) до включения в исследование в группе ривароксабана и группе АВК основной показатель достигал 0,71 и 1,10% соответственно. При приеме антикоагулянтов до включения в исследование основной показатель в группе ривароксабана и группе АВК составлял 0,24 и 0,91% соответственно. Неблагоприятные клинические исходы развились у 7 больных, которым выполняли ЧП-ЭхоКГ (чреспищеводную эхокардиографию) (в группе ривароксабана и группе АВК такие исходы развились у 4 и 3 больных соответственно) [5].

В анализ, выполненный исходя из допущения, что все больные применяли назначенное лечение, и в модифицированный анализ, выполненный исходя из такого допущения, были включены данные об одних и тех же 10 больных, у которых развились подтвержденные неблагоприятные исходы, включенные в основной показатель эффективности, так как в подгруппе больных, данные о которых были исключены из анализа в связи с выявлением тромбов в ЛП, не отмечалось развития неблагоприятных исходов. Это обусловливало отчетливую тенденцию к снижению риска развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, в более крупной популяции больных, данные о которых анализировали исходя из допущения о том, что все больные приняли назначенное лечение (ОР=0,50 при 95% ДИ 0,15-1,72). Причем такие результаты отмечались в большом числе подгрупп больных с определенными исходными характеристиками. В ходе длительного наблюдения после завершения приема исследуемых препаратов у 4 из 1415 больных (0,28% больных) развились неблагоприятные исходы, включенные в основной показатель [5].

Частота развития тяжелого кровотечения в группе ривароксабана достигала 0,61% (при 95% ДИ 0,26-1,27%), а в группе АВК — 0,8% (при 95% ДИ 0,27-2%). Внутричерепные кровоизлияния в группе ривароксабана и группе АВК развились у 0,2% и 0,1% больных соответственно. Смертельные кровотечения развились в группе ривароксабана и группе АВК у 0,1 и 0,4% больных соответственно. В подгруппе больных, у которых предполагалась тактика раннего выполнения кардиоверсии, частота развития тяжелых кровотечений при использовании ривароксабана и АВК составляла 0,5 и 1,1% соответственно. Риск развития неблагоприятного исхода, включенного в дополнительный показатель безопасности частоты развития любого подтвержденного кровотечения, был сходным в обеих группах: в группе ривароксабана и группе АВК такой показатель достигал 8,9 и 7,2% соответственно. В подгруппе больных, у которых выполнялась ЧП- ЭхоКГ, развилось 4 неблагоприятных исхода, включенных в основной показатель безопасности (у 2 больных в каждой группе) [5].

Тяжелые нежелательные явления, при которых требовалось неотложное лечение, в целом развивались у 8,8% больных, но только у 1,1% больных они были связаны с приемом исследуемых препаратов. Не отмечалось клинически значимых различий между группами применения определенной тактики приема антикоагулянтов, а также применения определенной тактики кардиоверсии по кумулятивной частоте развития нежелательных явлений и тяжелых нежелательных явлений.

Таким образом, проведенное исследование показало, что прием ривароксабана представляется эффективной и безопасной альтернативой приему АВК у больных, которым выполняют кардиоверсию, в том числе при тактике раннего выполнения кардиоверсии [5].

***Исследование X-TRA***

Исследование X-TRA - это первое проспективное международное исследование новых оральных антикоагулянтов (НОАК) у пациентов с ФП и наличием тромбов в левом предсердии (ЛП) или ушке левого предсердия (УЛП) [38]. Целью этого исследования было оценить эффективность ривароксабана 20 мг 1 р/д (15 мг 1 р/сут у пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин) у пациентов с неклапанной ФП или трепетанием предсердий при наличии тромбов в ЛП/УЛП, идентифицированных с помощью ЧП- ЭхоКГ. В исследование X-TRA было включено 60 пациентов, 76,7% из которых до этого не получали антикоагулянтов, у остальных антикоагулянтная терапия расценивалась как неоптимальная. 76,6% пациентов имели постоянную или персистирующую форму ФП. В этом исследовании исходы оценивались как минимум двумя независимыми экспертами, которые не были осведомлены о том, когда была проведена ЧП-ЭхоКГ - до начала лечения или после его завершения. Доля пациентов, у которых наблюдался полный лизис или уменьшение тромбов в размерах составила 60,4% (95%ДИ 0,46-0,74). За период лечения (6 нед) и последовавший за ним период наблюдения (30 дней) у включенных в исследование пациентов не было зарегистрировано ни одного случая больших кровотечений и тромбоэмболических осложнений.

Авторы исследования делают заключение о том, что показатели эффективности ривароксабана у пациентов с наличием тромбов в ЛП/УЛП сопоставимы с данными, полученными для антагонистов витамина К. Представленные результаты позволяют рассматривать ривароксабан как альтернативный вариант лечения пациентов с ФП и тромбами в ЛП/УЛП [33].

***Исследование XAPASS***

Исследование XAPASS представляет собой проспективное наблюдательное исследование с целью оценки безопасности и эффективности ривароксабана в повседневной клинической практике [38]. В исследование включали пациентов с неклапанной ФП, которым впервые была назначена терапия ривароксабаном в 1415 центрах в Японии. Данные крупномасштабного японского проспективного наблюдательного исследования XAPASS подтверждают высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности ривароксабана, которые впервые были доказаны в клиническом исследовании III фазы ROCKET AF [39]. В исследовании XAPASS частота любых кровотечений на фоне терапии ривароксабаном была низкой и составила 4,84 на 100 пациенто-лет, при этом частота больших кровотечений была 1,02 на 100 пациенто-лет, а внутричерепных кровотечений составила 0,43 на 100 пациенто-лет. Частота комбинированной конечной точки, включающей инсульт, системную эмболию и инфаркт миокарда составила 1,35 на 100 пациенто-лет, тогда как частота инсульта составила 0,90 на 100 пациенто-лет [38].

**4.2.2. Эффективность и безопасность ривароксабана в рамках пострегистрационного опыта применения**

***Исследование REVISIT-US — анализ базы данных US MarketScan***

За период с января 2012 г. по декабрь 2014 г. в базе данных заявок на выписку лекарственных средств US MarketScan были проанализированы сведения о взрослых больных с неклапанной фибрилляцией предсердий и суммой баллов по шкале CHA2DS2-VASC >2, которым впервые были назначены пероральные антикоагулянты (апиксабан, ривароксабан или варфарин) [6]. Для отбора записей использовались коды МКБ (международной классификации болезней) 9-го пересмотра с учетом только основных (первичных) диагнозов. К необходимым условиям относили выдачу рецептов как минимум в течение 180 дней. Больные с инсультом, тромбоэмболией сосудов центральной нервной системы или внутричерепным кровотечением в анамнезе не включались. В качестве первичной конечной точки рассматривали сумму случаев ишемического инсульта и внутричерепных кровотечений, которые выявляли по кодам МКБ-9 с учетом только основных (первичных) диагнозов с использованием валидированного алгоритма поиска неблагоприятных исходов FDA Mini-Sentinel.

Из 11 411 больных, получавших ривароксабан, в 17,3% препарат назначали в уменьшенной дозе (15 мг 1 р/сут), что близко к частоте применения этой дозы в исследовании ROCKET-AF (21,0%). При сравнении с варфарином назначение ривароксабана было сопряжено с достоверным снижением риска суммы случаев ишемического инсульта и внутричерепных кровотечений на 39%. При этом имелась тенденция к более редкому возникновению ишемического инсульта (снижение риска на 29%), и отмечалось статистически значимое снижение риска внутричерепных кровотечений на 47% [6].

***Анализ базы данных SYMPHONY Health Solutions (SHS) Patient Transactional Datasets в США***

За период с мая 2011 г. по июль 2013 г. в электронной базе данных Health Solutions (SHS) Patient Transactional Datasets было отобраны записи о 3 654 больных 18 лет и старше как минимум с двумя эпизодами фибрилляции предсердий и суммой баллов по шкале CHADS2 >1, которым выписывали ривароксабан [44]. Для них, среди получавших варфарин, была подобрана группа сравнения, состоявшая из 14 616 больных, при формировании которой стремились обеспечить сопоставимость по демографическим показателям, сопутствующим заболеваниям, факторам риска инсульта и кровотечений. В итоге между группами не было статистически значимых различий по регистрируемым факторам риска, а также сумме баллов по шкалам CHADS2, CHA2DS2-VASc, ATRIA и HAS-BLED. Для выявления подходящих больных и неблагоприятных исходов использовались коды МКБ-9.

Средний возраст изученных больных составлял 73,4 года, сумма баллов по шкалам CHADS2 и CHA2DS2-VASc — 2,0 и 3,5 соответственно. Сумма баллов по шкале CHADS2=1 отмечалась у 40,8% больных. Инсульт в анамнезе зарегистрирован в 9,8% случаев. Таким образом, больные, отобранные для анализа, имели меньший риск инсульта и артериальных тромбоэмболий не в сосуды центральной нервной системы, чем участники исследования ROCKET-AF.

У больных из группы ривароксабана частота крупных кровотечений составляла 3,3 на 100 человеко-лет, внутричерепных кровотечений — 1,8 на 100 человеко-лет, желудочно-кишечных — 9,5 на 100 человеко-лет. Сумма случаев инсульта и тромбоэмболий не в сосуды центральной нервной системы составляла 4,6 на 100 человеко-лет. Очевидно, большинство из этих показателей (за исключением крупных кровотечений) оказались выше, чем в группе ривароксабана в исследовании ROCKET-AF, однако аналогичная тенденция отмечена и у получавших варфарин.

Таким образом, судя по всему, речь идет о несопоставимости изученных контингентов больных и/или подходов к оценке конечных точек. В частности, наиболее очевидное несоответствие — использование для отбора больных и учета неблагоприятных исходов в данной базе данных только кодов МКБ-9, что существенно отличается от подходов, применяемых в проспективных когортных исследованиях и контролируемых клинических испытаниях.

Через 3 мес применение ривароксабана (с возможным перерывом на срок не более 60 дней) продолжалось у 84,5% больных, варфарина — у 75,6% (p < 0,0001), через 6 мес — у 81,5 и 68,3% соответственно (p < 0,0001) [31].

***Анализ баз данных Commercial Claims and Encounters и Medicare Supplemental and Coordination of Benefits в США***

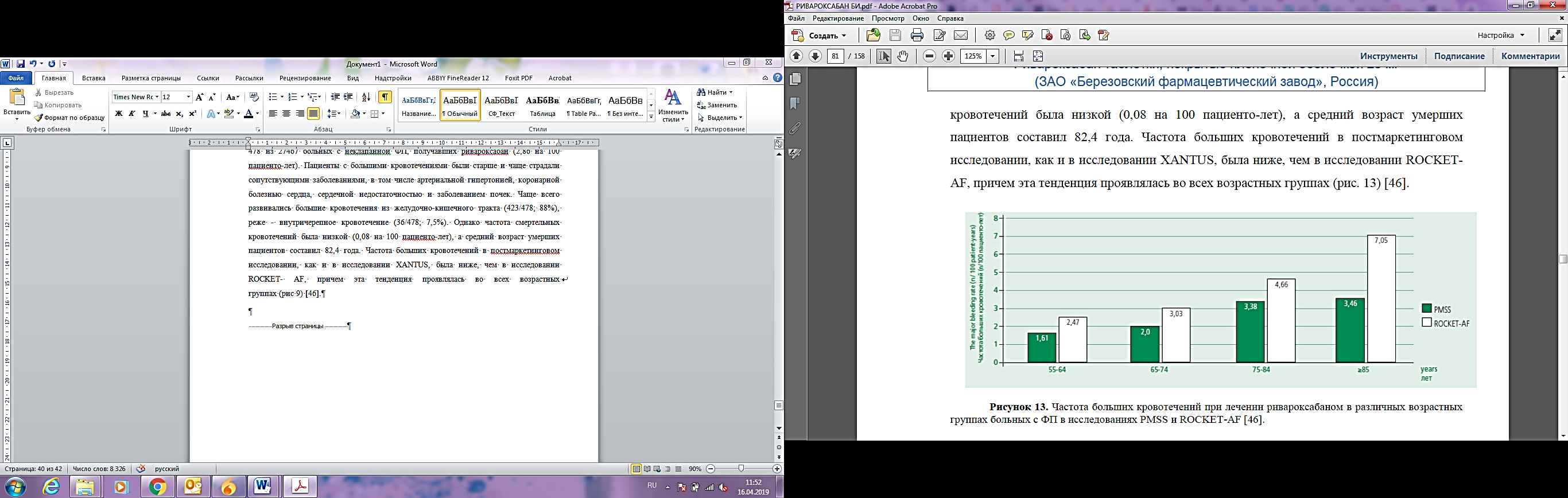
За период с октября 2010 г. по март 2013 г. в базах данных Commercial Claims and Encounters и Medicare Supplemental and Coordination of Benefits было отобрано 30 337 записей о больных с неклапанной фибрилляцией предсердий [45]. Ривароксабан получали 7 259 человек, и для них в соотношении 1:1 была подобрана группа пациентов, получавших дабигатрана этексилат, при формировании которой стремились обеспечить сопоставимость по демографическим показателям, географическому региону и клиническим характеристикам, включая сумму баллов по шкалам ATRIA и CHADS2. Средний возраст изученных больных составлял 72 года, сумма баллов по шкалам CHADS2 и CHA2DS2-VASc составляла 1,8.

Через 3 мес применение ривароксабана (с возможным перерывом на срок не более 60 дней) продолжалось у 81% больных, дабигатрана этексилата — у 78%, через 6 мес — у 74 и 70%, через 1 год — у 64 и 60% соответственно. В целом, риск отсутствия приёма перорального антикоагулянта при назначении ривароксабана был достоверно ниже на 11%. С достоверно более частым сохранением лечения были связаны проживание в отдельных географических областях, более высокая сумма баллов по шкале ATRIA, наличие сердечной недостаточности или ХОБЛ и более высокие невозмещаемые финансовые потери на лечение, с более редким — пожилой возраст, большая сумма баллов по шкале CHADS2, большее число принимаемых препаратов [36].

***Исследование PMSS***

S. Tamayo и соавт. в 5-летнем наблюдательном постмаркетинговом исследовании (исследование PMSS) изучали безопасность ривароксабана на основании медицинской базы данных Министерства обороны США [46]. Большие кровотечения наблюдались у 478 из 27 467 больных с неклапанной ФП, получавших ривароксабан (2,86 на 100 пациенто-лет). Пациенты с большими кровотечениями были старше и чаще страдали сопутствующими заболеваниями, в том числе артериальной гипертонией, коронарной болезнью сердца, сердечной недостаточностью и заболеванием почек. Чаще всего развивались большие кровотечения из желудочно-кишечного тракта (423/478; 88%), реже - внутричерепное кровотечение (36/478; 7,5%). Однако частота смертельных кровотечений была низкой (0,08 на 100 пациенто-лет), а средний возраст умерших пациентов составил 82,4 года. Частота больших кровотечений в постмаркетинговом исследовании, как и в исследовании XANTUS, была ниже, чем в исследовании ROCKET- AF, причем эта тенденция проявлялась во всех возрастных группах (Рис. 4-8.) [44].

**Рисунок 4-8.** Частота больших кровотечений при лечении ривароксабаном в различных возрастных группах больных с ФП в исследованиях PMSS и   
ROCKET-AF.



***Анализ электронных медицинских записей в базе данных IMSR Disease Analyzer в Германии***

За период с января 2012 г. по август 2013 г. в базе данных IMSR Disease Analyzer в Германии были проанализированы 7 265 электронных записей амбулаторных больных 18 лет и старше с неклапанной фибрилляцией предсердий, которым впервые был назначен пероральный антикоагулянт (дабигатрана этексилат, ривароксабан или антагонист витамина К) [2]. Сохранение приема назначенных препаратов (с возможным перерывом на срок не более 60 дней) через 6 мес отмечено у 66,0% больных, которым выписывали ривароксабан, 60,3% больных, которым выписывали дабигатрана этексилат, и 58,1% больных, которым выписывали антагонист витамина К (р<0,001 для сравнения ривароксабана с антагонистами витамина К; р=0,001 для сравнения ривароксабана с дабигатрана этексилатом). Через 1 год указанные показатели составляли 53,1, 47,3 и 25,5% соответственно (р<0,001 для сравнения ривароксабана и дабигатрана с антагонистами витамина К; р=0,026 для сравнения ривароксабана с дабигатрана этексилатом). При многофакторном анализе применение ривароксабана вошло в число независимых предикторов сохранения лечения через 6 мес от начала приема пероральных антикоагулянтов. С более частым сохранением лечения было связано наличие сахарного диабета, с более редким — нарушение функции почек и одновременное применение антиагрегантов [2].

***Дрезденский регистр новых пероральных антикоагулянтов***

Для оценки результатов применения ривароксабана был проведен анализ фрагмента продолжающегося проспективного неинвазивного регистра в административном районе Дрезден (Германия), в котором аккумулируются данные обо всех больных, получающих один из пероральных антикоагулянтов прямого действия для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий как минимум, в течение 3 месяцев [3, 16]. Единственным условием для участия в регистре является подписанное информированное согласие. С 1 октября 2011 г. по 28 февраля 2013 г. в него было включено 1 204 больных, получающих ривароксабан. Среднее время наблюдения составило 796 дней. Доза ривароксабана 15 мг 1 р/сут применялась у 384 больных (31,9%), и по сравнению с получавшими 20 мг 1 р/сут они были старше, имели большую распространенность хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета, коронарной болезни сердца, периферического атеросклероза, а также большую сумму баллов по шкалам CHADS2, CHA2DS2-VASc и HAS-BLED.

При учете больных, которые продолжали принимать ривароксабан или прекратили лечение не более чем 3 дня назад, сумма случаев инсульта, транзиторной ишемической атаки и тромбоэмболий не в сосуды центральной нервной системы составляла 1,7 на 100 человеко-лет и была выше при назначении препарата в дозе 15 мг 1 р/сут, чем 20 мг 1 р/сут (2,7 против 1,25 на 100 человеко-лет; р=0,016).

Частота крупных кровотечений по критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу составляла 3,0 на 100 человеко-лет и была выше при назначении препарата в дозе 15 мг 1 р/сут, чем 20 мг 1 р/сут (4,5 против 2,4 на 100 человеко-лет; р = 0,007). Для их устранения хирургическое или иное вмешательство потребовалось в 43,6% случаев, концентрат протромбинового комплекса использовался в 14,1% (в основном при внутричерепных кровотечениях). Смертность составила 3,5 на 100 человеко-лет.

Частота отмены или незапланированного прекращения приема ривароксабана без намерения возобновить лечение за весь период наблюдения отмечена в 12 случаев на 100 человеко-лет. К концу первого года ривароксабан продолжали принимать 85% больных, через 2 года — 78,8%.

Таким образом представляется, что больные, получавшие ривароксабан в Дрезденском регистре, в целом характеризовались меньшим риском ишемического инсульта, чем в исследовании ROCKET-AF. По основным показателям эффективности и безопасности итоги применения ривароксабана в широкой врачебной практике соответствовали результатам исследования ROCKET-AF. Более высокая частота ишемических/тромбоэмболических осложнений и крупных кровотечений при использовании ривароксабана в дозе 15 мг 1 р/сут соответствует более высокому исходному риску неблагоприятного течения заболевания у этой категории больных и не меняет представлений о порядке выбора доз ривароксабана при неклапанной фибрилляции предсердий. При этом привлекает внимание более высокая, чем в исследовании ROCKET-AF, частота назначения сниженной дозы ривароксабана (31,9 против 21,7% соответственно), что может быть следствием различий в контингентах больных, а также не выясненных пока мотивов, которыми руководствуются врачи при выборе дозы ривароксабана. Так, в группе получавших сниженную дозу ривароксабана клиренс креатинина ниже 50 мл/мин на момент начала лечения или в анамнезе отмечен только у 29,7% больных, и причина снижения дозы в остальных случаях неясна. С учетом многочисленных различий по исходной тяжести не исключено, что на практике врачи могли использовать более низкую дозу ривароксабана в том числе у соматически тяжелых больных без существенного снижения функции почек [3, 16].

***Данные из национального регистра Дании***

Были опубликованы результаты наблюдательного когортного исследования, основанного на анализе медицинских баз данных Дании. Его целью было оценить реальную эффективность и безопасность дабигатрана, ривароксабана и апиксабана по сравнению с варфарином у пациентов с ФП [32]. Всего в анализ включили 61 678 пациентов с неклапанной ФП, которым впервые назначали пероральные антикоагулянты для профилактики инсульта. Из них в 57% случаев был назначен варфарин (n=35 436), 21% - дабигатран в дозе 150 мг (n=12 701), 12% - ривароксабан в дозе 20 мг (n=7192), 10% - апиксабан в дозе 5 мг (n=6349). При анализе эффективности профилактики только по частоте ишемических инсультов все НОАК не отличались статистически значимо от варфарина. За 1 год наблюдения прием ривароксабана ассоциировался с меньшей годичной частотой наступления комбинированной конечной точки «ишемический инсульт или системная эмболия» (3,0 против 3,3% соответственно) по сравнению с варфарином: ОР 0,83 (95% ДИ 0,69-0,99). ОР для дабигатрана и апиксабана (частота инсультов и эмболий - 2,8 и 4,9% соответственно) были недостоверными по сравнению с варфарином. Годичный риск смерти был достоверно меньшим при терапии апиксабаном (5,2%) и дабигатраном (2,7%): ОР 0,65 (95% ДИ 0,56-0,75) и ОР 0,63 (95% ДИ 0,48-0,82) соответственно по сравнению с варфарином (8,5%). В то же время снижения смертности в когорте ривароксабана (7,7%) по сравнению с варфарином не наблюдалось. Любые кровотечения в когортах апиксабана (3,3%) и дабигатрана (2,4%) возникали достоверно реже за год наблюдения, чем в когорте варфарина (5,0%). Варфарин и ривароксабан ассоциировались с сопоставимыми годичными показателями частоты кровотечений (5,3%).

Авторы исследования сделали вывод, что все НОАК показали себя безопасной и эффективной альтернативой варфарину в условиях реальной практики без существенных различий по эффективности профилактики инсульта у пациентов с ФП. Риски смерти, любого кровотечения или массивного кровотечения были достоверно меньшими у пациентов, которые принимали апиксабан или дабигатран, по сравнению с варфарином, однако подобного снижения риска не происходило на фоне приема ривароксабана [32].

НОАК одобрены в Европе для применения при ФП в двух дозах: сниженная доза назначается пациентам с нарушением функции почек, а стандартная доза - всем остальным пациентам. P.B. Nielsen и соавт. в рамках вышеупомянутого национального когортного исследования в Дании отдельно изучали эффективность и безопасность сниженных доз: апиксабана в дозе 2,5 мг, дабигатрана в дозе 110 мг и ривароксабана в дозе 15 мг по сравнению с варфарином у пациентов с ФП без истории приема пероральных антикоагулянтов [37]. Из 55 644 пациентов, соответствовавшим критериям включения, 4400 принимали апиксабан, 8875 ‑ дабигатран, 3476 ‑ ривароксабан и 38 893 ‑ варфарин. Средний возраст популяции составил 73,9 года (снижение функции почек обычно наступает в пожилом и старческом возрасте, что требует применения сниженных доз НОАК), при этом, в среднем, когорта апиксабана была старше когорты варфарина: 83,9 и 71,0 года соответственно. За 1 год наблюдения апиксабан ассоциировался с более высокой частотой наступления конечной точки «ишемический инсульт/системная эмболия» (4,8%), в то время как в когортах дабигатрана, ривароксабана и варфарина этот показатель составил 3,3; 3,5 и 3,7% соответственно. Апиксабан в сниженной дозе 2,5 мг 2 раза в сутки ассоциировался с тенденцией к более высокой частоте ишемического инсульта или системной эмболии по сравнению с варфарином (ОР 1,19; 95% ДИ 0,95-1,49), в то время как для сниженных доз ривароксабана (15 мг 1 раз в сутки) и дабигатрана (110 мг 2 раза в сутки) показана тенденция к снижению частоты тромбоэмболических событий. Все эти различия не достигли статистической значимости. При сравнении с варфарином частота кровотечений была достоверно ниже на фоне приема дабигатрана (ОР 0,80; 95% ДИ 0,70-0,92), но не апиксабана или ривароксабана [37].

### 4.2.2. Безопасность ривароксабана в рамках регистрационных исследований и постмаркетингового применения

Первичной точкой безопасности во всех исследованиях ривароксабана были частота возникновения серьезных кровотечений на фоне применения ривароксабана. Оценка частоты возникновения кровотечений представлена в разделе исследования эффективности ривароксабана.

Помимо кровотечений безопасность изучалась по следующим параметрам:

- Побочные явления, связанные с терапией.

- Серьезные нежелательные явления, связанные с терапией

- Смерть.

- Сердечно-сосудистые события.

- Частота (длительных) госпитализаций.

- Требования к переливанию крови.

- Прекращение приема препарата из-за нежелательных явлений.

- Объем интраоперационной кровопотери.

- Объем послеоперационного дренажа.

- Лабораторные параметры.

Оценка безопасности в рамках регистрационных клинических исследований III фазы была выполнена на популяции 4657 пациентов, принимавших ривароксабан. В таблице 4-2. представлены основные нежелательные явления по результатам исследования.

**Таблица 4-2.** Результаты оценки безопасности в рамках регистрационных клинических исследований III фазы.

| **Система/ орган** | **Ривароксабан**  **(N = 4657)** | **Эноксапарин/плацебо (N = 4692)** |
| --- | --- | --- |
| Все НЯ | 2957 (63,5%) | 3090 (65,9%) |
| *Кровеносная и лимфатическая система* |  |  |
| Всего | 262 (5,6%) | 264 (5,6%) |
| Анемия | 192 (4,1%) | 196 (4,2%) |
| *Сердечные расстройства* |  |  |
| Всего | 192 (4,1%) | 195 (4,2%) |
| Тахикардия | 53 (1,1%) | 56 (1,2%) |
| *Расстройства ЖКТ* |  |  |
| Всего | 1197 (25,7%) | 1250 (26,6%) |
| Боль в желудке | 49 (1,1%) | 38 (0,8%) |
| Запор | 318 (6,8%) | 335 (7,1%) |
| Диарея | 105 (2,3%) | 137 (2,9%) |
| Диспепсия | 37 (0,8%) | 49 (1,0%) |
| Тошнота | 517 (11,1%) | 519 (11,1%) |
| Рвота | 452 (9,7%) | 482 (10,3%) |
| *Общие расстройства и расстройства при введении* |  |  |
| Всего | 720 (15,5%) | 730 (15,6%) |
| Боль в груди | 34 (0,7%) | 54 (1,2%) |
| Отек периферический | 193 (4,1%) | 162 (3,5%) |
| Повышение температуры | 400 (8,6%) | 406 (8,7%) |
| *Инфекции* |  |  |
| Всего | 305 (6,6%) | 312 (6,7%) |
| Мочеполовые инфекции | 82 (1,8%) | 90 (1,9%) |
| *Травмы, отравления и процедурные осложнения* |  |  |
| Всего | 732 (15,7%) | 699 (14,9%) |
| Постоперативная анемия | 174 (3,7%) | 167 (3,6%) |
| Гипотензия во время процедуры | 47 (1,0%) | 34 (0,7%) |
| Боль во время процедуры | 158 (3,4%) | 159 (3,4%) |
| Выделения из раны | 129 (2,8%) | 93 (2,0%) |
| *Обследования* |  |  |
| Всего | 562 (12,1%) | 629 (13,4%) |
| Повышение АЛТ | 113 (2,4%) | 139 (3,0%) |
| Повышение АСТ | 91 (2,0%) | 112 (2,4%) |
| Повышение щелочной фосфатазы в крови | 36 (0,8%) | 57 (1,2%) |
| Повышение лактат дегидрогеназы | 45 (1,0%) | 56 (1,2%) |
| Повышение Гамма глутамат трансферазы | 83 (1,8%) | 126 (2,7%) |
| Сниженный гемоглобин | 112 (2,4%) | 134 (2,9%) |
| Повышенный уровень тромбоцитов | 40 (0,9%) | 50 (1,1%) |
| *Нарушения метаболизма и питания* |  |  |
| Всего | 115 (2,5%) | 152 (3,2%) |
| Гипокалиемия | 42 (0,9%) | 57 (1,2%) |
| *Нарушения работы опорно-двигательного аппарата* |  |  |
| Всего | 287 (6,2%) | 263 (5,6%) |
| Артралгия | 63 (1,4%) | 80 (1,7%) |
| Спазм мышц | 54 (1,2%) | 32 (0,7%) |
| Боль в конечностях | 75 (1,6%) | 55 (1,2%) |
| *Расстройства нервной системы* |  |  |
| Всего | 416 (8,9%) | 394 (8,4%) |
| Головокружение | 151 (3,2%) | 143 (3,0%) |
| Головная боль | 108 (2,3%) | 107 (2,3%) |
| Обморок | 56 (1,2%) | 32 (0,7%) |
| *Психические расстройства* |  |  |
| Всего | 301 (6,5%) | 291 (6,2%) |
| Бессонница | 158 (3,4%) | 167 (3,6%) |
| *Расстройство мочеполовой системы* |  |  |
| Всего | 209 (4,5%) | 201 (4,3%) |
| Задержка мочи | 84 (1,8%) | 84 (1,8%) |
| *Кожные расстройства* |  |  |
| Всего | 398 (8,5%) | 351 (7,5%) |
| Волдыри | 67 (1,4%) | 43 (0,9%) |
| Зуд | 97 (2,1%) | 79 (1,7%) |
| Сыпь | 50 (1,1%) | 48 (1,0%) |
| *Сосудистые расстройства* |  |  |
| Всего | 594 (12,8%) | 773 (16,5%) |
| Тромбоз глубоких вен | 198 (4,3%) | 363 (7,7%) |
| Гематома | 50 (1,1%) | 59 (1,3%) |
| Гипертензия | 56 (1,2%) | 67 (1,4%) |
| Гипотензия | 218 (4,7%) | 215 (4,6%) |
| Кровотечение из раны | 48 (1,0%) | 44 (0,9%) |

Таким образом, частота нежелательных явлений при применении ривароксабана, не связанных с кровотечениями не превышала таковые при применении эноксапарина либо плацебо.

***Безопасность по данным клинических исследований и постмаркетингового наблюдения***

Для оценки частоты побочных эффектов используются следующие категории частоты: очень часто (1/10); часто (1/100, <1/10); нечасто (1/1000, <1/100); редко (1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), включая отдельные случаи.

**Таблица 4-3.** Все возникшие на фоне лечения нежелательные лекарственные реакции, зарегистрированные у пациентов в исследованиях III фазы (кумулятивные данные *RECORD 1–4, ROCKET AF, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS* и *EINSTEIN* *(DVT/PE/Extension/CHOICE* и *COMPASS\*).*

| **Системно-органный класс\*\*** | **Часто** | **Нечасто** | **Редко** |
| --- | --- | --- | --- |
| *Нарушения со стороны системы кроветворения и лимфатической системы* | Анемия (включая соответствующие лабораторные показатели) | Тромбоцитемия (включая повышение количества тромбоцитов)А | − |
| *Нарушения со стороны иммунной системы* | − | Аллергическая реакция, аллергический дерматит | − |
| *Нарушения со стороны нервной системы* | Головокружение, головная боль | Внутримозговые и внутричерепные кровоизлияния, обморок | − |
| *Нарушения со стороны органа зрения* | Кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву) | − | − |
| *Нарушения со стороны сердца* | − | Тахикардия | − |
| *Нарушения со стороны сосудов* | Снижение артериального давления (АД), гематома | − | − |
| *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* | Носовое кровотечение, кровохарканье | − | − |
| *Нарушения со стороны ЖКТ* | Кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное), боль в области ЖКТ и животе, диспепсия, тошнота, запорА, диарея, рвотаА | Сухость во рту | − |
| *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* | − | Нарушение функции печени | Желтуха |
| *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* | Кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния | Крапивница | − |
| *Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы, соединительной ткани и костей* | Боль в конечностях А | Гемартроз | Кровоизлияние в мышцу |
| *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* | Кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию В), нарушение функции почек (включая повышение креатинина крови, повышение мочевины крови)А | − | − |
| *Общие расстройства и нарушения в месте введения* | ЛихорадкаА, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению) | Ухудшение общего самочувствия (включая недомогание) | Локальный отекА |
| *Лабораторные и инструментальные данные* | Повышение активности печеночных трансаминаз | Повышение концентрации билирубина, повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) А, повышение активности ЛДГА, повышение активности липазыА, повышение активности амилазыА повышение активности ГГТА | Повышение концентрации конъюгированного билирубина (с соответствующим повышением активности АЛТ или без него). |
| *Травмы, отравления и осложнения после манипуляций* | Кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), ушиб | Выделение секрета из раныА | Сосудистая псевдоаневризмаС |
| **Примечание:**  АНаблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.  ВНаблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.  СНаблюдались как нечастые в рамках профилактики осложнений при ОКС (после чрескожных вмешательств).  \*Применялся предварительно заданный избирательный подход к сбору данных по нежелательным явлениям. Так как частота нежелательных лекарственных реакций не повысилась, и так как никаких новых НЛР идентифицировано не было, данные из исследования *COMPASS* не были включены для расчета частоты в данной таблице.  \*\* MedDRA — Медицинский словарь нормативно-правовой лексики версия 20.0. | | | |

Во время пострегистрационного мониторинга сообщалось о случаях приведенных ниже нежелательных реакций, развитие которых имело временную связь с приемом ривароксабана. Оценить частоту встречаемости таких нежелательных реакций в рамках пострегистрационного мониторинга не представляется возможным.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* ангионевротический отек, аллергический отек. В рамках регистрационных клинических исследований (РКИ) III фазы такие нежелательные реакции были расценены как нечастые (≥1/1000 до <1/100).

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* холестаз, гепатит (включая гепатоцеллюлярное повреждение). В рамках РКИ III фазы такие нежелательные реакции были расценены как редкие (≥1/10000 до <1/1000).

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* тромбоцитопения. В рамках РКИ III фазы такие нежелательные реакции были расценены как нечастые (≥1/1000 до <1/100).

## Список литературы

1. Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ, Haas S, Huisman MV, Hull RD, Kakkar AK, Misselwitz F, Schellong S; ODIXa-DVT Study Investigators. Treatment of proximal deep- vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa- DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients With Acute Symptomatic Deep- Vein Thrombosis) study. Circulation. 2007 Jul 10; 116(2):180-7.
2. Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. Europace. 2016 Aug; 18(8):1150-7.
3. Beyer-Westendorf J, Forster K, Ebertz F, Gelbricht V, Schreier T, Gobelt M, Michalski F, Endig H, Sahin K, Tittl L, Weiss N. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients-results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry. Europace. 2015 Apr; 17(4):530-8.
4. Biemond BJ, Perzborn E, Friederich PW, Levi M, Buetehorn U, Buller HR. Prevention and treatment of experimental thrombosis in rabbits with rivaroxaban (BAY 597939) an oral, direct factor Xa inhibitor. Thromb Haemost. 2007Mar; 97(3):471-7.
5. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, Talajic M, Scanavacca M, Vardas PE, Kirchhof P, Hemmrich M, Lanius V, Meng IL, Wildgoose P, van Eickels M, Hohnloser SH; X-VeRT Investigators. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. Eur Heart J. 2014 Dec 14; 35(47):3346-55.
6. Coleman CI, Antz M, Bowrin K, Evers T, Simard EP, Bonnemeier H, Cappato R. Real- world evidence of stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study. Curr Med Res Opin. 2016 Dec; 32(12):2047-2053.
7. Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Muehlhofer E, Dierig C, Misselwitz F, Kdlebo P; ODIXa-HIP Study Investigators. A once-daily, oral, direct Factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement. Circulation. 2006Nov 28;114(22):2374-81.
8. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Geerts W; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Engl J Med. 2008 Jun 26;358 (26):2765-75.
9. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, Paolini JF, Hankey GJ, Mahaffey KW, Patel MR, Singer DE, Califf RM. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. Eur Heart J. 2011 Oct; 32(19):2387-94.
10. Gouin-Thibault I, Delavenne X, Blanchard A, Siguret V, Salem JE, Narjoz C, Gaussem P, Beaune P, Funck-Brentano C, Azizi M, Mismetti P, Loriot MA. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. J Thromb Haemost. 2017 Feb; 15(2):273-283.
11. Graff J, von Hentig N, Misselwitz F, Kubitza D, Becka M, Breddin HK, Harder S. Effects of the oral, direct factor xa inhibitor rivaroxaban on platelet-induced thrombin generation and prothrombinase activity. J Clin Pharmacol. 2007 Nov;   
    47(11):1398-407.
12. Gulseth MP, Michaud J, Nutescu EA. Rivaroxaban: an oral direct inhibitor of factor Xa. Am J Health Syst Pharm. 2008 Aug 15; 65(16):1520-9.
13. Haas S. Rivaroxaban -- an oral, direct Factor Xa inhibitor: lessons from a broad clinical study programme. Eur J Haematol. 2009 May;82(5):339-49.
14. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, Diener HC, Donnan GA, Halperin JL, Mahaffey KW, Mas JL, Massaro A, Norrving B, Nessel CC, Paolini JF, Roine RO, Singer DE, Wong L, Califf RM, Fox KA, Hacke W; ROCKETAF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. Lancet Neurol. 2012 Apr; 11(4):315-22.
15. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, Lokhnygina Y, Mahaffey KW, Halperin JL, Patel MR, Breithardt G, Singer DE, Becker RC, Berkowitz SD, Paolini JF, Nessel CC, Hacke W, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. Stroke. 2014 May; 45(5):1304-12.
16. Hecker J, Marten S, Keller L, Helmert S, Michalski F, Werth S, Sahin K, Tittl L, Beyer- Westendorf J. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. Thromb Haemost. 2016May 2; 115(5):939-49.
17. Hemker HC, Beguin S. Mode of action of heparin and related drugs. Semin Thromb Hemost. 1991;17 Suppl 1:29-34.
18. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Mechanism of action and pharmacology of unfractionated heparin. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001 Jul;21(7):1094-6.
19. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low- molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. Chest. 1998 Nov;114(5 Suppl):489S-510S.
20. Ing Lorenzini K, Daali Y, Fontana P, Desmeules J, Samer C. Rivaroxaban-Induced Hemorrhage Associated with ABCB1 Genetic Defect. Front Pharmacol. 2016 Dec 19; 7:494.
21. Kubitza D, Becka M, Mueck W, Halabi A, Maatouk H, Klause N, Lufft V, Wand DD, Philipp T, Bruck H. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. Br J Clin Pharmacol. 2010Nov;70(5):703-12.
22. Kubitza D, Becka M, Mueck W, Zuehlsdorf M. Rivaroxaban (BAY 59-7939)—an oral, direct Factor Xa inhibitor--has no clinically relevant interaction with naproxen. Br J Clin Pharmacol. 2007Apr;63(4):469-76.
23. Kubitza D, Becka M, Mueck W, Zuehlsdorf M. Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban - an oral, direct factor Xa inhibitor - are not affected by aspirin. J Clin Pharmacol. 2006 Sep;46(9):981-90.
24. Kubitza D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. Clin Pharmacol Ther. 2005 Oct;78(4):412-21.
25. Kubitza D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. Clin Pharmacol Ther. 2005 Oct;78(4):412-21.
26. Kubitza D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlsdorf M. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939--an oral, direct Factor Xa inhibitor--after multiple dosing in healthy male subjects. Eur J Clin Pharmacol. 2005 Dec; 61(12):873-80.
27. Kubitza D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. J Clin Pharmacol. 2007 Feb; 47(2):218-26.
28. Kubitza D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Effect of food, an antacid, and the H2 antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects. J Clin Pharmacol. 2006May;46(5):549-58.
29. Kubitza D, Mueck W, Becka M. No interaction between rivaroxaban — a novel, oral, direct Factor Xa inhibitor — and atorvastatin. Pathophysiol Haemost Thromb 2008;36(Suppl. 1): A40 abstract P062.
30. Kubitza D, Roth A, Becka M, Alatrach A, Halabi A, Hinrichsen H, Mueck W. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. Br J Clin Pharmacol. 2013 Jul;76(1):89-98.
31. Laliberte F, Cloutier M, Nelson WW, Coleman CI, Pilon D, Olson WH, Damaraju CV, Schein JR, Lefebvre P. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. Curr Med Res Opin. 2014 Jul; 30(7):1317-25.
32. Larsen TB, Skj0th F, Nielsen PB, Kjwldgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. BMJ. 2016 Jun 16; 353:13189.
33. Lip GY, Hammerstingl C, Marin F, Cappato R, Meng IL, Kirsch B, van Eickels M, Cohen A; X-TRA study and CLOT-AF registry investigators. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). Am Heart J. 2016 Aug; 178:126-34.
34. Moore KT, Vaidyanathan S, Natarajan J, Ariyawansa J, Haskell L, Turner KC. An open- label study to estimate the effect of steady-state erythromycin on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of a single dose of rivaroxaban in subjects with renal impairment and normal renal function. J Clin Pharmacol. 2014 Dec;54(12):1407-20.
35. Mueck W, Lensing AW, Agnelli G, Decousus H, Prandoni P, Misselwitz F. Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. Clin Pharmacokinet. 2011 Oct;50(10):675-86.
36. Nelson WW, Song X, Thomson E, Smith DM, Coleman CI, Damaraju CV, Schein JR. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban and dabigatran etexilate among patients with non-valvular atrial fibrillation. Curr Med Res Opin. 2015; 31(10):1831-40.
37. Nielsen PB, Skj0th F, S0gaard M, Kjwldgaard JN, Lip GY, Larsen TB. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. BMJ. 2017 Feb 10; 356.
38. Ogawa S, Minematsu K, Ikeda T, Kitazono T, Nakagawara J, Miyamoto S, Murakawa Y, Ohashi Y, Takeichi M, Okayama Y, Yamanaka S, Inuyama L. Design and baseline characteristics of the Xarelto Post-Authorization Safety & Effectiveness Study in Japanese Patients with Atrial Fibrillation (XAPASS). J Arrhythm. 2018 Feb 7; 34(2):167-175.
39. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 8; 365(10):883-91.
40. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, Pohlmann J, Roehrig S, Schlemmer KH, Straub A. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939--an oral, direct Factor Xa inhibitor. J Thromb Haemost. 2005 Mar;3(3):514-21.
41. Prescribing information. Xarelto® (rivaroxaban). FDA. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022406s024lbl.pdf> (дата обращения 16.04.2019).
42. Sairaku A, Yoshida Y, Ando M, Hirayama H, Nakano Y, Kihara Y. A head-to-head comparison of periprocedural coagulability under anticoagulation with rivaroxaban versus dabigatran in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. Clin Drug Investig. 2013 Nov; 33 (11):847-53.
43. Summary of Product Characteristics. Xarelto® rivaroxaban. EMA. URL: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf> (дата обращения 16.04.2019).
44. Tamayo S, Frank Peacock W, Patel M, Sicignano N, Hopf KP, Fields LE, Sarich T, Wu S, Yannicelli D, Yuan Z. Characterizing major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27 467 patients taking rivaroxaban. Clin Cardiol. 2015 Feb; 38(2):63-8.
45. Turpie AG. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007 Jun;27(6):1238-47.
46. Zhang L, Peters G, Haskell L, Patel P, Nandy P, Moore KT. A Cross-Study Analysis Evaluating the Effects of Food on the Pharmacokinetics of Rivaroxabanin Clinical Studies. J Clin Pharmacol. 2017Dec;57(12):1607-1615

# 5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## 5.1. Обсуждение данных доклинических исследований

Ривароксабан - это прямой специфический селективный ингибитор Ха фактора, который выступает в качестве ключевого в коагуляционном каскаде. Фактор Ха катализирует преобразование протромбина в тромбин. Ривароксабан не оказывает прямого действия на тромбин, а регулирует образование тромбина посредством ингибирования фактора Ха. В отличие от непрямых ингибиторов фактора Ха, ривароксабан напрямую угнетает как свободный, так и связанный с фибрином фактор Ха и протромбиназый комплекс.

После перорального введения ривароксабан быстро всасывается, хорошо связывается с белками плазмы. Неизменённый ривароксабан является основным компонентом в плазме – 88% от общей радиоактивности, М-1 ‑ основной метаболит, который составляет 8% от общей радиоактивности, два других метаболита ‑ М-2 и М-3 составляют менее 3% от общей радиоактивности. После перорального и внутривенного введения ривароксабан выводится в основном с фекалиями (≈65,5%) и мочой (28,1%).

Ривароксабан не влияет на сердечно-сосудистую функцию, электрокардиограмму (ЭКГ), дыхание, кислотно-щелочной баланс, гематокрит у собак. Однократная пероральная доза ривароксабана не влияет на поведенческое состояние и температуру тела у крыс. Не влияет на количество эритроцитов, лейкоцитов или тромбоцитов, значения гемоглобина и гематокрита у крыс. Параметры коагуляции, такие как протромбиновое и тромбиновое время являются дозозависимыми. Ривароксабан не влияет на уровень глюкозы натощак или после приема пищи, а также на уровень холестерина или триглицеридов. Также ривароксабан не влияет на моторику желудочно-кишечного тракта.

В исследованиях при однократном введении ривароксабан оказался малотоксичным соединением. В исследованиях при многократном введении основное воздействие наблюдалось на почки, печень, надпочечники и селезенку. При этом соотношение экспозиций к экспозициям, наблюдаемым у человека при приеме в терапевтической дозе, составляло более 10.

У ривароксабана не было выявлено генотоксичности и канцерогенности. В исследованиях репродуктивной токсичности наблюдались тканевые кровотечения у крыс, а также мертворожденность, а у потомства пониженная активность, что говорит о нежелательности применения у беременных и детей.

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что ривароксабан имеет изученный профиль токсичности и успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Лекарственный препарат РИВАРОКСАБАН (код продукта - DT-RVR), таблетки, покрытые пленочной оболочкой (АО «Р-Фарм», Россия), является воспроизведенным препаратом по отношении к оригинальному препарату Ксарелто®. Он полностью соответствует по качественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату ривароксабана Ксарелто® (владелец РУ - Байер АГ, Германия), имея минимальные отличия в количественном составе вспомогательных веществ. Препарат DT-RVR продемонстрировал эквивалентность референтному препарату Ксарелто® в сравнительном тесте кинетики растворения, и, следовательно, на него можно экстраполировать литературные доклинические данные оригинального препарата Ксарелто®, и рекомендовать препарат РИВАРОКСАБАН (DT-RVR) для клинического исследования биоэквивалентности у здоровых добровольцев.

## 5.2. Обсуждение данных клинических исследований

Так как препарат DT-RVR, разработанный АО «Р-Фарм», представляет собой воспроизведенный препарат ривароксабана, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (Байер АГ, Германия). В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах ривароксабана у человека, полученные в исследованиях препарата Ксарелто®.

Ривароксабан быстро абсорбируется после введения внутрь, Сmах достигается через 2-4 ч. Абсолютная биодоступность ривароксабана после приема дозы 10 мг высокая (80–100%) независимо от приема пищи. При приеме ривароксабана в дозе 10 мг с пищей не отмечены изменения площади под кривой «концентрация — время» (AUC) и Cmax. Отмечено пропорциональное дозе время достижения концентрации в плазме с окончательным периодом полувыведения в среднем 7-11 ч в неизменённом виде.

В дозах 15/20 мг биодоступность при приеме натощак падает. В связи со сниженной степенью всасывания при приеме 20 мг натощак наблюдалась биодоступность 66%. Однако, при приеме 20 мг, во время еды отмечалось увеличение средней AUC на 39% по сравнению с приемом натощак, показывая практически полное всасывание и высокую биодоступность.

Связывание с белками плазмы высокое (92-95%). Ривароксабан метаболизируется главным образом в печени, и лишь одна треть вещества выводится почками. Вследствие этого у пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью максимальная сывороточная концентрация ривароксабана повышается на 25-30%.

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. Проведенные исследования показали, что ривароксабан не образует значимых активных циркулирующих метаболитов.

Ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков Pgp (Р-гликопротеина) и BCRP (белка устойчивости рака молочной железы). Неизмененный ривароксабан является единственным активным соединением в плазме крови человека, основные или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены.

Ривароксабан выводится двумя путями через почки (30%) и через печень. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким клиренсом. При выведении ривароксабана из плазмы конечный период полувыведения составляет от 5 до 9 часов у молодых пациентов и от 11 до 13 часов у пожилых пациентов.

В исследованиях фазы I у здоровых добровольцев, получившим многократные повторные дозы ривароксабана, ингибирование активности фактора Ха тесно коррелировало с концентрацией ривароксабана в плазме. Максимальное ингибирование фактора Ха в неизменённом виде было аналогичным таковому, выявленному в первый день лечения в пределах 1-4 ч после приёма.

У здоровых лиц, которые принимали ривароксабан в виде повторных многократных доз (5, 10, 20, 30 мг 2 раза в сутки), наблюдалась прямая линейная зависимость между протромбиновым временем и концентрацией ривароксабана в плазме. Протромбиновое время в нормальных условиях увеличивалось в тех же пределах, что и после приёма первой дозы, однако после протромбиновое время не возвращалось к исходному уровню в течение 12 часов после приёма 20 и 30 мг дважды в сутки.

Действие ривароксабана и его побочные эффекты хорошо изучены. В крупном исследовании ROCKET AF с участием более 14000 пациента, ривароксабан ожидаемо продемонстрировал выраженную эффективность в профилактике инсультов и системных эмболий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Основным потенциальным риском применения ривароксабана является потенциал развития больших и небольших клинически значимых кровотечений. В ряде исследований было показано, что прием ривароксабана может не повышает риск развития клинических значимых кровотечений по сравнению с приемом других антикоагулянтов, а в ряде случаев (по сравнению с антагонистами витамина К) снижает этот риск. Другими нежелательными явлениями, выявляемыми наиболее часто, при приеме ривароксабана больными являлись: анемия, головокружение, кровоизлияние в глаз, снижение артериального давления, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное), боль в области ЖКТ и животе, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, кожный зуд, боль в конечностях, нарушение функции почек, лихорадка, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонус, а также повышение печеночных трансаминаз. При приеме здоровыми добровольцами в исследованиях биоэквивалентности ривароксабан продемонстрировал хорошую переносимость.

На сегодня проведено клиническое исследование биоэквивалентности по протоколу № TL-RVR-t-01 «Открытое рандомизированное перекрёстное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата TL-RVR-t, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 20 мг, (ООО «Технология лекарств», Россия) в сравнении с референтным препаратом Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 20 мг (Байер АГ, Германия) у здоровых добровольцев» с использованием лекарственного препарата, произведенного на другой производственной площадке, до масштабирования размера серий.

**Оценка пользы**

Медицинской пользы от участия в исследовании для участников (здоровых добровольцев) не ожидается, за исключением подробного медицинского обследования.

**Оценка риска**

Риск применения препарата DT-RVR, как и препарата сравнения Ксарелто®, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литературы, в которых представлены результаты клинических исследований и опыт постмаркетингового применения препаратов ривароксабана). При применении ривароксабана, как в рамках клинических исследований, так и при пострегистрационном применении, наблюдались следующие нежелательные явления (в том числе и не связанные с применением ривароксабана):

*Нарушения со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: часто -* анемия (включая соответствующие лабораторные показатели); нечасто - тромбоцитемия (включая повышение количества тромбоцитов);

*Нарушения со стороны иммунной системы:* нечасто - аллергическая реакция, аллергический дерматит;

*Нарушения со стороны нервной системы: часто -* головокружение, головная боль; нечасто - внутримозговые и внутричерепные кровоизлияния, обморок;

*Нарушения со стороны органа зрения: часто -* кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву);

*Нарушения со стороны сердца: нечасто –* тахикардия;

*Нарушения со стороны сосудов: часто -* снижение артериального давления (АД), гематома;

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто -* носовое кровотечение, кровохарканье;

*Нарушения со стороны ЖКТ: часто -* Кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное), боль в области ЖКТ и животе, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота; нечасто - сухость во рту;

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто -* нарушение функции печени; редко – желтуха;

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто -* кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния; нечасто – крапивница;

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы, соединительной ткани и костей: часто -* боль в конечностях; нечасто – гемартроз; редко - кровоизлияние в мышцу;

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* часто - кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), нарушение функции почек (включая повышение креатинина крови, повышение мочевины крови);

*Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто -* лихорадка, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению); нечасто - ухудшение общего самочувствия (включая недомогание); редко - локальный отек;

*Лабораторные и инструментальные данные: часто -* Повышение активности печеночных трансаминаз; нечасто - Повышение концентрации билирубина, повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), повышение активности ЛДГ, повышение активности липазы, повышение активности амилазы повышение активности ГГТ; редко - повышение концентрации конъюгированного билирубина (с соответствующим повышением активности АЛТ или без него);

*Травмы, отравления и осложнения после манипуляций: часто -* кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), ушиб; нечасто - выделение секрета из раны; редко - сосудистая псевдоаневризма.

Учитывая, что лекарственный препарат DT-RVR, разработанный АО «Р-Фарм», представляет собой воспроизведенный препарат ривароксабана, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (Байер АГ, Германия), в связи с этим, предполагается, что соотношение риска и пользы для DT-RVR является положительным.

**Оценка пользы**

Медицинской пользы от участия в исследовании для участников (здоровых добровольцев) не ожидается, за исключением подробного медицинского обследования.

**Оценка риска**

Риск применения препарата DT-RVR, как и препарата сравнения Ксарелто®, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литературы[[1]](#footnote-1),[[2]](#footnote-2), в которых представлены результаты клинических исследований и опыт постмаркетингового применения препаратов ривароксабана).

Основным потенциальным риском применения ривароксабана является потенциал развития больших и малых клинически значимых кровотечений. В ряде исследований было показано, что прием ривароксабана может не повышает риск развития клинических значимых кровотечений по сравнению с приемом других антикоагулянтов, а в ряде случаев (по сравнению с антагонистами витамина К) снижает этот риск. Другими нежелательными явлениями, выявляемыми наиболее часто, при приеме ривароксабана больными являлись: анемия, головокружение, кровоизлияние в глаз, снижение артериального давления, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное), боль в области ЖКТ и животе, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, кожный зуд, боль в конечностях, нарушение функции почек, лихорадка, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонус, а также повышение печеночных трансаминаз.

Ниже представлен перечень НЛР, зарегистрированных у пациентов в исследованиях III фазы при применении ривароксабана (кумулятивные данные RECORD 1–4, ROCKET AF, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS и EINSTEIN (DVT/PE/Extension/CHOICE и COMPASS):

* *Нарушения со стороны системы кроветворения и лимфатической системы*: анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), тромбоцитемия (включая повышение количества тромбоцитовА);
* *Нарушения со стороны иммунной системы:* аллергическая реакция, аллергический дерматит;
* Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, внутримозговые и внутричерепные кровоизлияния, обморок;
* *Нарушения со стороны органа зрения:* кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву);
* *Нарушения со стороны сердца*: тахикардия;
* *Нарушения со стороны сосудов:* снижение артериального давления (АД) , гематома,
* *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* носовое кровотечение, кровохарканье;
* *Нарушения со стороны ЖКТ:* кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное), боль в области ЖКТ и животе, диспепсия, тошнота, запорА, диарея, рвотаА, сухость во рту;
* *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* нарушение функции печени, желтуха;
* *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*: кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, крапивница;
* *Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы, соединительной ткани и костей*: боль в конечностяхА, гемартроз, кровоизлияние в мышцу;
* *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*: кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагиюВ), нарушение функции почек (включая повышение креатинина крови, повышение мочевины крови)А;
* *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* лихорадкаА, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), ухудшение общего самочувствия (включая недомогание), локальный отекА;
* *Лабораторные и инструментальные данные:* повышение активности печеночных трансаминаз, повышение концентрации билирубина, повышение активности щелочной фосфотазы (ЩФ)А, повышение активности ЛДГА, повышение активности липазыА, повышение активности амилазыА, повышение активности ГГТА, повышение концентрации конъюгированного билирубина (с соответствующим повышением активности АЛТ или без него);
* *Травмы, отравления и осложнения после манипуляций:* кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), ушиб, выделение секрета из раныА, сосудистая псевдоаневризмаС.

А Наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

В Наблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

С Наблюдались как нечастые в рамках профилактики осложнений при ОКС (после чрескожных вмешательств).

Информация о частоте встречаемости вышеприведенных НЛР описана в табл 4-3.

Во время пострегистрационного мониторинга сообщалось о случаях приведенных ниже нежелательных реакций, развитие которых имело временную связь с приемом ривароксабана. Оценить частоту встречаемости таких нежелательных реакций в рамках пострегистрационного мониторинга не представляется возможным.

* *Нарушения со стороны иммунной системы:* ангионевротический отек, аллергический отек.
* *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* холестаз, гепатит (включая гепатоцеллюлярное повреждение).
* *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* тромбоцитопения.

В планируемом исследовании по протоколу № CB01765160 каждый доброволец получит по 4 дозы ривароксабана (2 приема в разовой дозе 10 мг натощак и 2 приема в разовой дозе 20 мг после приема пищи). Каждый прием будет отделен от последующего отмывочным периодом в 7 дней. Таким образом, наиболее вероятными в данном исследовании являются нежелательные реакции, наблюдавшиеся ранее при однократном применении препаратов ривароксабана здоровыми добровольцами. Отличия профиля безопасности у здоровых добровольцев и пациентов для препарата не описаны. Таким образом, предполагается, что нежелательные явления будут соответствовать профилю безопасности ривароксабана и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности.

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с ривароксабаном, в исследовании будет запрещен. С целью минимизации риска развития кровотечений, в исследование не будет допускаться включение добровольцев, имеющих повреждения или состояния (в том числе в анамнезе), связанных с повышенным риском развития кровотечения, например: недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, перенесенное внутричерепное или внутримозговое кровоизлияние, язвенную болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки, диагностированное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов, врожденную или приобретенную склонность к кровоточивости, патологию сосудов головного или спинного мозга, сосудистую ретинопатию, бронхоэктазы или больших кровотечений/кровоизлияния в анамнезе.

Кроме того, за добровольцами будет производится периодический контроль, включающий физикальное обследование, а также контроль лабораторных показателей, включая общий анализ крови, биохимический анализ крови (общий билирубин, общий холестерин, ЩФ, АСТ, АЛТ, ЛДГ, амилаза, липаза, креатинин), коагулограмму и общий анализ мочи. Это позволит своевременно выявить развитие НР, оказать необходимую помощь добровольцу (если такая потребуется) и при необходимости вывести его из исследования.

В связи с приведенными аргументами риск развития нежелательных явлений для здоровых добровольцев будет минимальным.

## 5.3. Инструкции для исследователя

### 5.3.1. Показания к применению

***Для дозировок 15 мг и 25 мг:***

* 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.

***Для дозировки 10 мг:***

* 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.

***Для дозировки 2,5 мг:***

* Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиенопиридинами – клопидогрелом или тиклопидином;
* профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ИБС или заболеванием периферических артерий (ЗПА) - в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой.

### 5.3.2. Противопоказания

* Выраженная гиперчувствительность 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, далтепарин), 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;
* беременность;
* период грудного вскармливания;
* почечная недостаточность при КК меньше15 мл/мин;
* лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку;
* детский и подростковый возраст до 18 лет;
* врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы).

**С осторожностью:**

* лечение пациентов с повышенным риском развития кровотечения (в т.ч. при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, патологии сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе);
* лечение пациентов со средней степенью нарушения функции почек (Cl креатинина 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови (см. «Взаимодействие»);
* при лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (Cl креатинина 15–29 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза) и вследствие этого они подвержены повышенному риску развития кровотечения (см. «Особые указания);
* пациенты, получающие лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (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 азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром) (см. «Взаимодействие», «Особые указания»). Эти лекарственные препараты являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р-gp. Как следствие, эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечений. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол, умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно (см. «Взаимодействие»);
* пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (Cl креатинина 15–29 мл/мин) или повышенным риском развития кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений.

### 5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания

***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 (см. «Противопоказания»).
* Женщинам с сохраненной репродуктивной способностью следует использовать эффективные методы контрацепции в период лечения ривароксабаном.

***Грудное вскармливание***

* Данные о применении ривароксабана для лечения женщин в период грудного вскармливания отсутствуют. Данные, полученные на экспериментальных животных, показывают, что ривароксабан выделяется с грудным молоком. Препарат Ксарелто® может применяться только после отмены грудного вскармливания (см. «Противопоказания»).

***Фертильность***

* Исследования показали, что ривароксабан не влияет на фертильность у крыс. Исследований влияния ривароксабана на фертильность у человека не проводилось.

### 5.3.4. Способ применения и дозы

Внутрь, один раз в сутки, во время еды

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

Рекомендованная доза составляет 20 мг 1 раз/сут. Терапия ривароксабаном должна рассматриваться как долговременное лечение, проводящееся до тех пор, пока польза от лечения превышает риск возможных осложнений.

*Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА*

Рекомендуемая начальная доза при лечении острого ТГВ или ТЭЛА составляет 15 мг 2 раза/сут в течение первых 3 недель с последующим переходом на дозу 20 мг 1 раз/сут для дальнейшего лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Максимальная суточная доза составляет 30 мг в течение первых 3 недель лечения и 20 мг при дальнейшем лечении. Продолжительность лечения определяется индивидуально после тщательного взвешивания соотношения пользы лечения и риска возникновения кровотечения. Минимальная продолжительность курса лечения (не менее 3 мес.) должна основываться на оценке, касающейся обратимых факторов риска (т.е. предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации). Решение о продлении курса лечения на более длительное время основывается на оценке, касающейся постоянных факторов риска, или в случае развития идиопатического ТГВ или ТЭЛА.

*Переход пациентов с антагонистов витамина К (АВК) на ривароксабан*

При профилактике инсульта и системной тромбоэмболии следует прекратить лечение АВК и начать лечение ривароксабаном при величине MHO≤3. При ТГВ и ТЭЛА следует прекратить лечение АВК и начать лечение ривароксабаном при величине MHO≤2.5. При переходе пациентов с АВК на ривароксабан, после приема ривароксабана значения MHO будут ошибочно повышенными. Показатель MHO не подходит для определения антикоагулянтной активности ривароксабана и поэтому его не следует применять с этой целью.

*Переход с ривароксабана на антагонисты витамина К (АВК)*

Существует вероятность недостаточного антикоагулянтного эффекта при переходе с ривароксабана на АВК. В связи с этим необходимо обеспечить непрерывный достаточный антикоагулянтный эффект во время подобного перехода с помощью альтернативных антикоагулянтов. Ривароксабан может способствовать повышению MHO. Пациентам, перешедшим с ривароксабана на АВК, следует одновременно принимать АВК, пока MHO не достигнет ≥2. В течение первых двух дней переходного периода должна применяться стандартная доза АВК с последующей дозой АВК, определяемой в зависимости от величины MHO. Таким образом, во время одновременного применения ривароксабана и АВК MHO должно определяться не ранее, чем через 24 ч после предыдущего приема, но до приема следующей дозы ривароксабана. После прекращения применения ривароксабана значение MHO может быть достоверно определено через 24 ч после приема последней дозы.

*Переход с парентеральных антикоагулянтов на ривароксабан*

У пациентов, получающих парентеральные антикоагулянты, применение ривароксабана 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).

*Переход с ривароксабана на парентеральные антикоагулянты*

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

*Кардиоверсия при профилактике инсульта и системной тромбоэмболии*

Лечение препаратом ривароксабан 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 антикоагулянтную терапию, для обеспечения адекватной антикоагуляции лечение ривароксабаном следует начинать, по меньшей мере, за 4 ч до кардиоверсии.

***Особые указания по дозированию***

Нарушение 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.

Клинические данные, полученные у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени (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.

Нарушение функции почек

При назначении ривароксабана пациентам с почечной недостаточностью (КК 80-50 мл/мин) коррекция дозы не требуется. При профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения с почечной недостаточностью (КК 49-30 мл/мин) рекомендуемая доза составляет 15 мг 1 раз/сут. При лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА у пациентов с почечной недостаточностью (КК 49-30 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Имеющиеся ограниченные клинические данные, полученные у пациентов с почечной недостаточностью (КК 29-15 мл/мин), демонстрируют значительное повышение концентраций ривароксабана у этих пациентов. Для лечения этой категории пациентов ривароксабан следует применять с осторожностью. Применение ривароксабана у пациентов с КК меньше 15 мл/мин не рекомендуется.

### 5.3.5. Побочное действие

Безопасность ривароксабана оценивалась в тринадцати исследованиях III фазы, включавших 53103 пациентов, принимавших ривароксабан.

**Таблица 5-1.** Число пациентов, участвовавших в исследовании и принявших как минимум 1 дозу ривароксабана, суммарная суточная доза и максимальная продолжительность лечения в клинических исследованиях III фазы ривароксабана.

| **Терапевтическая область** | **Число пациентов, получивших мин. 1 дозу ривароксабана** | **Суммарная суточная доза** | **Максимальная продолжительность лечения** |
| --- | --- | --- | --- |
| Профилактика ВТЭ у пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава | 6097 | 10 мг | 39 дней |
| Профилактика ВТЭ у госпитализированных по медицинским показаниям пациентов | 3997 | 10 мг | 39 дней |
| Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА | 6790 | Дни 1– 21 — 30 мг; начиная с 22-го дня — 20 мг. После минимум 6 мес. терапии — 10 или 20 мг | 21 месяц |
| Профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения | 7750 | 20 мг | 41 месяц |
| Профилактика атеротромботических осложнений у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС) | 10225 | 5 или 10 мг соответственно, совместно с ацетилсалициловой кислотой или ацетилсалициловой кислотой с клопидогрелом или тиклопидином | 31 месяц |
| Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также для профилактики острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболевания периферических артерий (ЗПА) | 18244 | 5 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой 100 мг или 10 мг в монотерапии | 47 месяцев |

**Таблица 5-2.** Частота возникновения кровотечений и анемии у пациентов, получавших ривароксабан, по результатам исследований III фазы.

| **Показания к применению** | **Любое кровотечение** | **Анемия** |
| --- | --- | --- |
| Профилактика ВТЭ у пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава | 6,8% пациентов | 5,9% пациентов |
| Профилактика ВТЭ у госпитализированных по медицинским показаниям пациентов | 12,6% пациентов | 2,1% пациентов |
| Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА | 23% пациентов | 1,6% пациентов |
| Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения | 28 событий на 100 пациенто-лет | 2,5 события на 100 пациенто-лет |
| Профилактика атеротромботических осложнений у пациентов после ОКС | 22 события на 100 пациенто-лет | 1,4 события на 100 пациенто-лет |
| Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также для профилактики острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ИБС или ЗПА | 6,7 события на 100 пациенто-лет | 0,15 события на 100 пациенто-лет\* |
| **Примечание:**  \*При сборе данных о нежелательных явлениях применялся предустановленный выборочный подход. | | |

Учитывая механизм действия, применение ривароксабана может быть связано с повышением риска развития скрытых или явных кровотечений из любых тканей и органов, которые могут привести к развитию постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз.

Признаки, симптомы и тяжесть (включая возможный летальный исход) будут варьировать в зависимости от источника и степени или выраженности кровотечения и/или анемии.

Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях, как следствие анемии, наблюдаются симптомы ишемии миокарда, такие как боли в грудной клетке или стенокардия.

При применении ривароксабана регистрировались и такие известные осложнения, вторичные по отношению к тяжелым кровотечениям, как синдром повышенного субфасциального давления (компартмент-синдром) и почечная недостаточность вследствие гипоперфузии. Таким образом, при оценке состояния любого пациента, получающего антикоагулянты, следует учитывать возможность развития кровотечения.

Частота встречаемости нежелательных лекарственных реакций (НЛР) при использовании ривароксабана приведена в таблице ниже. В рамках каждой группы, выделенной по частоте, нежелательные явления представлены в порядке уменьшения их серьезности. Частота встречаемости определяется как: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); редко (≥1/10000 до <1/1000).

**Таблица 5-3.** Все возникшие на фоне лечения нежелательные лекарственные реакции, зарегистрированные у пациентов в исследованиях III фазы (кумулятивные данные *RECORD 1–4, ROCKET AF, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS* и *EINSTEIN* *(DVT/PE/Extension/CHOICE* и *COMPASS\*).*

| **Системно-органный класс\*\*** | **Часто** | **Нечасто** | **Редко** |
| --- | --- | --- | --- |
| *Нарушения со стороны системы кроветворения и лимфатической системы* | Анемия (включая соответствующие лабораторные показатели) | Тромбоцитемия (включая повышение количества тромбоцитов)А | − |
| *Нарушения со стороны иммунной системы* | − | Аллергическая реакция, аллергический дерматит | − |
| *Нарушения со стороны нервной системы* | Головокружение, головная боль | Внутримозговые и внутричерепные кровоизлияния, обморок | − |
| *Нарушения со стороны органа зрения* | Кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву) | − | − |
| *Нарушения со стороны сердца* | − | Тахикардия | − |
| *Нарушения со стороны сосудов* | Снижение артериального давления (АД) , гематома | − | − |
| *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* | Носовое кровотечение, кровохарканье | − | − |
| *Нарушения со стороны ЖКТ* | Кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное), боль в области ЖКТ и животе, диспепсия, тошнота, запорА, диарея, рвотаА | Сухость во рту | − |
| *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* | − | Нарушение функции печени | Желтуха |
| *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* | Кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния | Крапивница | − |
| *Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы, соединительной ткани и костей* | Боль в конечностяхА | Гемартроз | Кровоизлияние в мышцу |
| *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* | Кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагиюВ), нарушение функции почек (включая повышение креатинина крови, повышение мочевины крови)А | − | − |
| *Общие расстройства и нарушения в месте введения* | ЛихорадкаА, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению) | Ухудшение общего самочувствия (включая недомогание) | Локальный отекА |
| *Лабораторные и инструментальные данные* | Повышение активности печеночных трансаминаз | Повышение концентрации билирубина, повышение активности щелочной фосфотазы (ЩФ) А, повышение активности ЛДГА, повышение активности липазыА, повышение активности амилазыА повышение активности ГГТА | Повышение концентрации конъюгированного билирубина (с соответствующим повышением активности АЛТ или без него). |
| *Травмы, отравления и осложнения после манипуляций* | Кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), ушиб | Выделение секрета из раныА | Сосудистая псевдоаневризмаС |
| **Примечание:**  АНаблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.  ВНаблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.  СНаблюдались как нечастые в рамках профилактики осложнений при ОКС (после чрескожных вмешательств).  \*Применялся предварительно заданный избирательный подход к сбору данных по нежелательным явлениям. Так как частота нежелательных лекарственных реакций не повысилась, и так как никаких новых НЛР идентифицировано не было, данные из исследования *COMPASS* не были включены для расчета частоты в данной таблице.  \*\* MedDRA — Медицинский словарь нормативно-правовой лексики версия 20.0. | | | |

Во время пострегистрационного мониторинга сообщалось о случаях приведенных ниже нежелательных реакций, развитие которых имело временную связь с приемом ривароксабана. Оценить частоту встречаемости таких нежелательных реакций в рамках пострегистрационного мониторинга не представляется возможным.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* ангионевротический отек, аллергический отек. В рамках регистрационных клинических исследований (РКИ) III фазы такие нежелательные реакции были расценены как нечастые (≥1/1000 до <1/100).

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* холестаз, гепатит (включая гепатоцеллюлярное повреждение). В рамках РКИ III фазы такие нежелательные реакции были расценены как редкие (≥1/10000 до <1/1000).

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* тромбоцитопения. В рамках РКИ III фазы такие нежелательные реакции были расценены как нечастые (≥1/1000 до <1/100).

### 5.3.6. Передозировка

Сообщалось о редких случаях 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). 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. Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием препарата следует отложить или, при необходимости, отменить лечение данным препаратом. Т1/2 ривароксабана оставляет приблизительно 5-13 ч. Лечение следует подбирать индивидуально, в соответствии с тяжестью и локализацией кровотечения. При необходимости можно использовать соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при тяжелых носовых кровотечениях), хирургический гемостаз с оценкой его эффективности, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарная масса или свежезамороженная плазма, в зависимости от сопутствующей анемии или коагулопатии) 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 оказывают влияние на противосвертывающую активность ривароксабана.

Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты и отсутствует таковой для аминокапроновой кислоты и апротинина у пациентов, получающих ривароксабан.

Научное обоснование целесообразности или опыт использования системного гемостатического препарата десмопрессин у пациентов, получающих ривароксабан, отсутствует.

### 5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Выведение ривароксабана осуществляется главным образом посредством метаболизма в печени, опосредованного системой цитохрома Р450 (CYP3A4, CYP2J2), а также - путем почечной экскреции неизмененного лекарственного вещества с использованием систем переносчиков P-gp/Bcrp (Р-гликопротеина/белка устойчивости рака молочной железы). Ривароксабан не подавляет и не индуцирует изофермент CYP3A4 и другие важные изоформы цитохрома. Одновременное применение ривароксабана и сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина может привести к снижению почечного и печеночного клиренса и, таким образом, значительно увеличить системное воздействие.

Совместное применение ривароксабана и противогрибкового средства из группы азолов кетоконазола (400 мг 1 раз/сут), являющегося сильным ингибитором CYP3A4 и Р-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 Р-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 фармакодинамического 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 Р-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 Р-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 почечной недостаточностью (КК ≤ 80-50 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 с почечной недостаточностью (КК 49-30 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 сильным индуктором CYP3A4 и Р-гликопротеина, приводило к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50% и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов.

Совместное применение ривароксабана с другими сильными 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. Сильные индукторы CYP3A4 необходимо применять с осторожностью.

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 в дозе 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 Р-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 кровотечений.

Переход пациентов с варфарина (MHO от 2 до 3) на ривароксабан (20 мг) или с ривароксабана (20 мг) на варфарин (MHO от 2 до 3) увеличивало протромбиновое время/МНО (Неопластин) в большей степени, чем этого можно было бы ожидать при простом суммировании эффектов (отдельные значения MHO 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 MHO при примененит 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 ривароксабана 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, ежедневный контроль фармакодинамического действия препаратов (MHO, 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.

Несовместимость неизвестна.

Никакого фармакокинетического взаимодействия между ривароксабаном и мидазоламом (субстрат CYP3A4), дигоксином (субстрат Р-гликопротеина) или аторвастатином (субстрат CYP3A4 и Р-гликопротеина) не выявлено.

Совместное применение с ингибитором протоновой помпы омепразолом, блокатором гистаминовых Н2-рецепторов ранитидином, антацидами алюминия гидроксидом/магния гидроксидом, напроксеном, клопидогрелом или эноксапарином не влияет на биодоступность и фармакокинетику ривароксабана.

Не наблюдалось никакого клинически значимого фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия при совместном применении ривароксабана и ацетилсалициловой кислоты в дозе 500 мг.

Ривароксабан оказывает влияние на показатели свертываемости крови (протромбиновое время, АЧТВ, Hep-Test) в связи со своим механизмом действия.

### 5.3.8. Особые указания

***Применение сопутствующих препаратов***

Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми препаратами (например, кетоконазол) или ингибиторами ВИЧ-протеаз (например, ритонавир). Эти препараты являются сильными ингибиторами CYP3A4 и Рgp. 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.

Однако азоловый противогрибковый препарат флуконазол, умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние 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 (Cl креатинина 30-49 мл/мин), получающих сопутствующие препараты, которые могут приводить к повышению концентрации ривароксабана в плазме.

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (Cl креатинина < 30мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме может быть значительно повышенной (в 1,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечения. Поэтому, вследствие наличия указанного основного заболевания такие пациенты имеют повышенный риск развития как кровотечений, так и тромбозов. В связи с ограниченным количеством клинических данных ривароксабан должен применяться с осторожностью у пациентов с Cl креатинина 15-29 мл/мин.

Клинические данные о применении ривароксабана у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (Cl креатинина <15 мл/мин) отсутствуют. Поэтому применение ривароксабана не рекомендуется у таких пациентов.

За пациентами с тяжелой степенью нарушения функции почек (Cl креатинина 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения, а также пациентами, получающими сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми препаратами 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 ривароксабан для выявления признаков кровотечения. В случае тяжелого кровотечения прием ривароксабана 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 (Hb)/гематокрита может быть значимым для выявления скрытых кровотечений и количественной оценки клинической значимости явных кровотечений, которые будут сочтены допустимыми.

Ривароксабан, как и другие антитромботические средства, следует с осторожностью применять у пациентов, имеющих повышенный риск кровотечений, в т.ч.:

- с врожденной или приобретенной склонностью к кровотечениям;

- с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонией;

- с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;

- недавно перенесших язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;

- с сосудистой ретинопатией;

- недавно перенесших внутричерепное или внутримозговое кровоизлияние;

- с патологией сосудов головного или спинного мозга;

- недавно перенесших операцию на головном, спинном мозге или глазах;

- 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 СИОЗС и СИОЗСН.

У пациентов с риском развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки может быть назначено соответствующее профилактическое лечение.

При необъяснимом снижении Hb 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 не изучались у пациентов с какими-либо другими искусственными клапанами сердца или у пациентов после иных вмешательств на клапанах сердца, следовательно, нет данных, подтверждающих, что применение ривароксабана 20 мг (15 мг у пациентов со средней и тяжелой степенью нарушения функции почек при Cl креатинина 15–49 мл/мин) обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект у данных категорий пациентов.

***Пациенты с высоким риском тройного позитивного антифосфолипидного синдрома***

Применение ривароксабана 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 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 ТЭЛА, а также у пациентов, которые могут нуждаться в проведении тромболизиса или тромбэктомии, поскольку безопасность и эффективность препарата Ксарелто® при таких клинических ситуациях не установлена.

***Хирургические операции и вмешательства***

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием ривароксабаана следует прекратить по крайней мере за 24 часа до вмешательства и на основании заключения врача.

Если процедуру нельзя отложить, повышенный риск кровотечения следует оценивать в сравнении с необходимостью срочного вмешательства.

Прием ривароксабана 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 у пациентов, получающих антикоагулянты или которым планируется назначение антикоагулянтов с целью профилактики тромбозов. Опыт клинического применения ривароксабана в дозировках 15 и 20 мг в описанных 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 слабый.

Однако точное время для достижения достаточно низкого антикоагулянтного эффекта у каждого пациента неизвестно.

Основываясь на общих фармакокинетических характеристиках, эпидуральный катетер извлекают по истечении как минимум двукратного T1/2, т.е. не ранее чем через 18 часов после назначения последней дозы ривароксабана для молодых пациентов и не ранее чем через 26 часов для пожилых пациентов. Ривароксабан следует назначать не ранее чем через 6 часов после извлечения эпидурального катетера.

В случае травматичной пункции назначение ривароксабана 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 ривароксабаном.

***Женщины репродуктивного возраста***

Ривароксабан можно использовать у женщин детородного возраста только при условии применения эффективных методов контрацепции.

***Удлинение корригированного интервала QT***

Влияния ривароксабана на длительность интервала QT выявлено не было.

***Данные по безопасности, полученные из доклинических исследований***

За исключением эффектов, связанных с усилением фармакологического действия (кровотечений), при анализе доклинических данных, полученных в исследованиях по фармакологической безопасности, специфической опасности для человека не обнаружено.

### 5.3.9 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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.

# 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему моменту накоплен большой объем данных о безопасности ривароксабана, как в клинических исследованиях, так и в постмаркетинговом наблюдении. Ривароксабан – препарат молекулярно нацеленного действия, высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь. В ряде клинических исследований показана достоверная эффективность ривароксабана.

В рамках обширной программы доклинических исследований, предшествовавшей введению препарата в клиническую практику, были исследованы фармакодинамические эффекты препарата *in vitro, in vivo*, фармакологическая безопасность, фармакокинетика и токсичность ривароксабана. У ривароксабана не было выявлено генотоксичности, канцерогенности и тератогенности, однако препарат способен оказывать эмбриотоксическое действие. В настоящий момент ривароксабан зарегистрирован для применения по показаниям профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Эффективность и безопасность препарата по данным показаниям была установлена в ряде клинических исследований на более 14 000 пациентах.

Действие ривароксабана и его побочные эффекты хорошо изучены. В крупном исследовании ROCKET AF с участием более 14 000 пациента, ривароксабан ожидаемо продемонстрировал выраженную эффективность по в профилактике инсультов и системных эмболий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Основным потенциальным риском применения ривароксабана является потенциал развития больших и небольших клинически значимых кровотечений. В ряде исследований было показано, что прием ривароксабана может не повышает риск развития клинических значимых кровотечений по сравнению с приемом других антикоагулянтов, а в ряде случаев (по сравнению с антагонистами витамина К) снижает этот риск. Другими нежелательными явлениями, выявляемыми наиболее часто, при приеме ривароксабана больными являлись: анемия, головокружение, кровоизлияние в глаз, снижение артериального давления, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное), боль в области ЖКТ и животе, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, кожный зуд, боль в конечностях, нарушение функции почек, лихорадка, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонус, а также повышение печеночных трансаминаз. При приеме здоровыми добровольцами в исследованиях биоэквивалентности ривароксабан продемонстрировал хорошую переносимость.

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что оригинальный препарата ривароксабана (препарат Ксарелто®) имеет изученный профиль токсичности и успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

Р-РИВАРОКСАБАН (внутреннее название – DT-RVR) - воспроизведенный препарат ривароксабана, разработанный АО «Р-Фарм», Россия (дочерним подразделением ГК «Р-Фарм» - ООО «Технология лекарств»). Он полностью соответствует по качественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировкам (2,5 мг, 10 мг, 15 мг и 20 мг; для проведения исследования биоэквивалентности были выбраны 2 дозировки – 10 и 20 мг) референтному препарату ривароксабана Ксарелто® (владелец РУ - Байер АГ, Германия), имея минимальные отличия в количественном составе вспомогательных веществ.

Препарат DT-RVR первоначально был разработан для размещения производства на площадке Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов" (РУДН), Россия. С использованием ГЛФ, произведенной на данной площадке было проведено клиническое исследование биоэквивалентности по протоколу № TL-RVR-t-01 «Открытое рандомизированное перекрёстное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата TL-RVR-t, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 20 мг, (ООО «Технология лекарств», Россия) в сравнении с референтным препаратом Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 20 мг (Байер АГ, Германия) у здоровых добровольцев». Далее было осуществлено значимое масштабирование технологии с размещением производства на площадке АО «Р-Фарм», Россия (г. Ярославль). В связи с тем, что масштабирование промышленных серий ГЛФ было осуществлено более чем в 10 раз, по сравнению с первоначальным размером серий, запланировано настоящее исследование биоэквивалентности. DT-RVR, таблетки, покрытые пленочной оболочкой в дозировках 10 мг и 20 мг при проведении теста сравнительной кинетики растворения подтвердил свое соответствие референтному препарату Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в дозировкам 10 мг и 20 мг, соответственно, в 3-х средах. Следовательно, данный препарат (DT-RVR, таблетки, покрытые пленочной оболочкой в дозировках 10 мг и 20 мг) может быть рекомендован для проведения клинического исследования биоэквивалентности у здоровых добровольцев, с целью осуществления его последующей государственной регистрации.

**ПРИЛОЖЕНИЯ**

Не применимо.

1. Xarelto, INN-rivaroxaban, SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information\_en.pdf [↑](#footnote-ref-1)
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксарелто® https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=856f52f3-92ae-4c67-9f18-1dac1e021e6c [↑](#footnote-ref-2)