ЛП-№(006745)-(РГ-RU) от 03.09.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ингибса, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Ингибса, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ривароксабан.

Ингибса, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 15 мг ривароксабана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

Ингибса, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20 мг ривароксабана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Ингибса, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, розово-коричневого цвета.

Ингибса, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, красно-коричневого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Ингибса показан к применению у взрослых пациентов от 18 лет для:

- профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения.
- лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА (см. раздел 4.4).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Препарат Ингибса 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой показан к применению у детей и подростков в возрасте до 18 лет для:

- лечения венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и профилактика рецидивов ВТЭ у детей и подростков с массой тела от 30 кг до 50 кг после не менее 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии.

Препарат Ингибса 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой показан к применению у детей и подростков в возрасте до 18 лет для:

- лечение венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и профилактика рецидивов ВТЭ у детей и подростков с массой тела более 50 кг после не менее 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых

Рекомендуемая доза препарата Ингибса составляет 20 мг один раз в день, что также является рекомендованной максимальной суточной дозой.

Лечение следует продолжать длительно при условии, что польза от профилактики инсульта и системной эмболии преобладает над риском кровотечения (см. раздел 4.4).

Если прием очередной дозы пропущен, пациент должен немедленно принять препарат Ингибса и на следующий день продолжать регулярный прием препарата как рекомендовано. Не следует принимать двойную дозу в один день для компенсации пропущенной ранее дозы.

Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых

Рекомендуемая доза препарата Ингибса для начального лечения острого ТГВ или ТЭЛА составляет 15 мг два раза в сутки в течение первых 3 недель, с последующим переходом на дозу 20 мг один раз в сутки для продолжения терапии и профилактики повторного ТГВ и ТЭЛА.

Кратковременную терапию (минимум 3 месяца) следует рассмотреть у пациентов с ТГВ и ТЭЛА, спровоцированными большими транзиторными факторами риска (например, недавние обширные оперативные вмешательства или травма). Более длительную терапию следует рассмотреть у пациентов со спровоцированными ТГВ или ТЭЛА, не связанными с большими транзиторными факторами риска, с неспровоцированными ТГВ или ТЭЛА или наличием в анамнезе рецидива ТГВ или ТЭЛА.

Когда показана продленная профилактика рецидива ТГВ и ТЭЛА (после завершения не менее 6 месяцев терапии ТГВ или ТЭЛА) рекомендуемая доза составляет 10 мг один раз в сутки. Пациентам с высоким риском рецидива ТГВ или ТЭЛА, таким как пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, или пациенты у которых развился рецидив ТГВ или ТЭЛА при длительной профилактике с применением препарата Ингибса 10 мг один раз в сутки, следует рассмотреть прием дозы 20 мг один раз в сутки.

Продолжительность лечения и выбор дозы должны подбираться индивидуально после тщательной оценки пользы лечения по отношению к риску кровотечения (см. раздел 4.4).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	Длительность	**Режим дозирования**	**Общая суточная доза**
Лечение и профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА	От 1 до 21 дня	15 мг два раза в сутки	30 мг
	После 22 дня	20 мг один раз в сутки	20 мг
Профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА	После как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА	10 мг или 20 мг один раз в сутки	10 мг или 20 мг

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

Если прием препарата пропущен при режиме дозирования 20 мг один раз в сутки, пациент должен немедленно принять препарат Ингибса, чтобы обеспечить поступление суточной дозы 20 мг. Не следует принимать двойную дозу в один день с целью компенсации пропущенной ранее дозы. На следующий день следует продолжить регулярный прием препарата в дозе 20 мг один раз в сутки в соответствии с рекомендованным режимом.

Лечение и профилактика рецидивов венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у детей и подростков
Лечение препаратом Ингибса у детей и подростков в возрасте до 18 лет следует начинать не менее чем через 5 дней после начальной парентеральной антикоагулянтной терапии (см. раздел 5.1). Доза для детей и подростков рассчитывается исходя из массы тела.

- Масса тела 50 кг и более: рекомендуемая доза препарата Ингибса 20 мг один раз в сутки. Это максимальная суточная доза.
- Масса тела от 30 до 50 кг: рекомендуемая доза препарата Ингибса 15 мг один раз в сутки. Это максимальная суточная доза.
- Для пациентов с массой тела менее 30 кг рекомендуется использовать другие подходящие лекарственные формы (например, гранулы для пероральной суспензии).

Следует на регулярной основе контролировать массу тела ребенка и пересматривать дозу. Это необходимо для поддержания терапевтической дозы. Корректировку дозы следует производить только на основании изменений массы тела.
У детей и подростков лечение следует продолжать не менее 3 месяцев. При клинической необходимости лечение может быть продлено до 12 месяцев. Нет данных в пользу снижения дозы у детей после 6 месяцев лечения. Соотношение пользы и риска при длительности терапии свыше 3 месяцев следует оценивать индивидуально, принимая во внимание риск повторного тромбоза в сравнении с потенциальным риском кровотечения.
В случае пропуска дозы пропущенную дозу следует принять как можно скорее, но только в тот же день. Если это невозможно, пациенту следует пропустить прием и принять следующую дозу в соответствии со схемой лечения. Не следует принимать двойную дозу препарата в один день с целью компенсации пропущенной.

Переход с антагонистов витамина К (АВК) на препарат Ингибса

- *Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии*
  Следует прекратить прием АВК и начать лечение препаратом Ингибса, и при снижении международного нормализованного отношения (МНО) до ≤ 3,0.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

– *лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов у взрослых, а также лечение ВТЭ и профилактика рецидивов у детей*:
следует прекратить прием АВК и начать лечение препаратом Ингибса при снижении МНО до ≤2,5

При переходе пациентов с АВК на препарат Ингибса, МНО будут ложно повышенными. МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности препарата Ингибса, поэтому не должно использоваться с этой целью (см. раздел 4.5).

Переход с препарата Ингибса на антагонисты витамина К (АВК)
Существует вероятность недостаточного антикоагулянтного эффекта при переходе с препарата Ингибса на АВК. В связи с этим необходимо обеспечить непрерывный антикоагулянтный эффект во время любого перехода на другой антикоагулянт. Следует отметить, что препарат Ингибса может способствовать повышению МНО.
При переходе с препарата Ингибса на АВК следует одновременно принимать АВК и препарат Ингибса до тех пор, пока МНО не повысится до ≥ 2,0. В течение первых двух дней переходного периода следует применять стандартную начальную дозу АВК, затем доза АВК подбирается по МНО. Во время одновременного приема препарата Ингибса и АВК, МНО следует определять не ранее, чем через 24 часа после приема предыдущей дозы препарата Ингибса, непосредственно перед приемом следующей дозы. Достоверные показатели МНО могут быть получены минимум через 24 часа после прекращения приема препарата Ингибса (см. разделы 4.5 и 5.2).
Дети
Детям, которые переводятся на АВК необходимо продолжать прием Ингибса в течение 48 часов после первой дозы АВК. Через 2 дня одновременного приема необходимо измерить значение МНО до введения следующей запланированной дозы Ингибса. Совместное применение препаратов рекомендуется продолжать до тех пор, пока значение МНО не составит ≥2,0. После прекращения приема Ингибса проводят измерение МНО через 24 часа после последней дозы (см. раздел 4.5).

Переход с парентеральных антикоагулянтов на препарат Ингибса
У взрослых и детей, получающих парентеральные антикоагулянты, следует прекратить введение парентерального антикоагулянта и начать прием препарата Ингибса за 0–2 часа до момента следующего планового введения парентерального антикоагулянта (например, низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения непрерывного введения парентерального антикоагулянта (например, внутривенного введения нефракционированного гепарина).

Переход с препарата Ингибса на парентеральные антикоагулянты
Следует отменить препарат Ингибса и ввести первую дозу парентерального антикоагулянта в момент, когда нужно было принять следующую дозу препарата Ингибса.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек
Взрослые
Имеющиеся ограниченные клинические данные, полученные у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-29 мл/мин), демонстрируют значительное повышение концентраций ривароксабана у этих пациентов. Для лечения этой категории пациентов препарат следует применять с осторожностью. Не рекомендуется применять препарат у пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин (см. разделы 4.4 и 5.2).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18280
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) или с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-29 мл/мин):
– для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в сутки (см. раздел 5.2);
– для лечения ТГВ или ТЭЛА, профилактики повторного ТГВ и ТЭЛА рекомендованная доза препарата Ингибса составляет 15 мг два раза в сутки в течение первых 3 недель, затем 20 мг один раз в сутки. Снижение дозы с 20 мг один раз в сутки до 15 мг один раз в сутки следует рассматривать, когда оцениваемый риск кровотечения у пациента преобладает над риском повторного ТГВ и ТЭЛА. Рекомендованная доза 15 мг один раз в сутки основана на фармакокинетическом моделировании и не изучена в клинических условиях при данном состоянии (см. раздел 4.4, 5.1, 5.2).
Когда рекомендуемая доза составляет 10 мг один раз в сутки, коррекции дозы не требуется.
У пациентов с легкой степенью нарушения функции почек (КлКр 50-80 мл/мин) коррекция дозы не требуется.

Дети
У детей и подростков с легкой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 50-80 мл/мин/1,73 м^2) коррекции дозы не требуется на основании данных, полученных у взрослых, и ограниченных данных у детей, (см. раздел 5.2).
У детей и подростков с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (СКФ <50 мл/мин/1,73 м^2) препарата Ингибса не рекомендуется к применению в связи с отсутствием клинических данных. (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции печени
препарата Ингибса противопоказан пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений, включая пациентов с циррозом печени (классы В и С по Чайлд-Пью) (см. разделы 4.3 и 5.2).
Для детей с нарушением функции печени клинические данные отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста
Коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Масса тела
Коррекция дозы не требуется у взрослых (см. раздел 5.2).
У детей доза определяется в зависимости массы тела.

Пол
Коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты, подвергающиеся кардиоверсии
Лечение препаратом Ингибса может быть начато или продолжено у пациентов, которым может потребоваться кардиоверсия.
При кардиоверсии под контролем чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхо-КГ) у пациентов, которые ранее не получали антикоагулянтной терапии, для обеспечения адекватной антикоагуляции лечение препаратом Ингибса следует начинать минимум за 4 часа до кардиоверсии (см. раздел 5.1 и 5.2). Для всех пациентов до начала проведения кардиоверсии следует убедиться о надлежащем применении препарата этими пациентами. В решении вопроса о начале и продолжительности лечения следует учитывать действующие руководства по антикоагулянтной терапии у пациентов с запланированной кардиоверсией.
Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий, подвергающиеся ЧКВ (чрескожное коронарное вмешательство) со стентированием

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Существует ограниченный опыт применения уменьшенной дозы ривароксабана 15 мг один раз в сутки (или ривароксабана 10 мг один раз в сутки у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-49 мл/мин)) в комбинации с ингибитором P2Y12 в течение максимум 12 месяцев у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, подвергающиеся ЧКВ со стентированием, которым необходим прием пероральных антикоагулянтов (см. раздел 4.4 и 5.1).

Дети

Безопасность и эффективность ривароксабана у детей в возрасте от 0 до 18 лет не были установлены при применении для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Данные отсутствуют. В связи этим, препарат Ингибса не рекомендуется к применению у детей младше 18 лет по показаниям, отличающимся от лечения ВТЭ и предотвращения рецидивов ВТЭ.

Способ применения

Взрослые

Внутрь. Таблетки следует принимать во время приема пищи (см. разделы 4.5 и 5.2).

Дети с массой тела не менее 30 кг

Внутрь. Пациенту нужно рекомендовать проглатывать таблетку с жидкостью. Также ее следует принимать во время приема пищи.

Пациенту следует проглотить таблетку, запивая жидкостью. Таблетки следует принимать с интервалом примерно 24 часа.

В случае, если пациент сразу же срыгивает дозу, или у него возникает рвота в течение 30 минут после приема препарата, следует ввести новую дозу. Однако, если у пациента возникает рвота более чем через 30 минут после приема дозы, дозу не следует вводить повторно, и следует принять следующую дозу в соответствии с графиком.

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, можно измельчить таблетку Информация по измельчению см. в разделе 6.6.

После приема измельченной таблетки препарата Ингибса 15 мг или 20 мг необходимо незамедлительно осуществить прием пищи.

Нельзя делить таблетку с целью получения части дозы от таблетки.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ривароксабану и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Активное клинически значимое кровотечение.
- Патологическое повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, недавние операции на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или серьезные патологии сосудов головного или спинного мозга.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- Сопутствующее лечение любыми другими антикоагулянтами, например нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, дальтепарин и т.д.), производные гепарина (фондапаринукс и т.д.), пероральные антикоагулянты (варфарин, дабигатрана этексилат, апиксабан и т.д.), за исключением особых обстоятельств при переходе на другую антикоагулянтую терапию (см. раздел 4.2) или в случае назначения НФГ в дозах, необходимых для поддержания открытого центрального венозного или артериального катетера (см. раздел 4.5).
- Заболевание печени, связанное с коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью (см. раздел 5.2).
- Беременность и грудное вскармливание (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

На протяжении всего периода лечения рекомендуется проводить клиническое наблюдение в рамках установленной практики антикоагулянтной терапии.

Риск кровотечения

Как и при приеме других антикоагулянтов, на фоне приема препарата ривароксабана необходимо тщательно наблюдать за пациентами для выявления признаков кровотечения. Рекомендуется с осторожностью применять препарат в условиях повышенного риска кровотечения. При возникновении тяжелого кровотечения прием препарата должен быть прекращен (см. раздел 4.9).

В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (т.е. носовые кровотечения, десневые, желудочно-кишечные, мочеполовые, включая патологические вагинальные или обильные менструальные кровотечения) и анемия чаще отмечались во время длительного лечения ривароксабаном по сравнению с лечением АВК. Таким образом, в дополнение к стандартному клиническому наблюдению, лабораторные исследования гемоглобина/гематокрита могут иметь значение для выявления скрытого кровотечения и количественной оценки клинической значимости явного кровотечения, если это будет сочтено целесообразным.

Несколько подгрупп пациентов, указанных ниже, подвержены повышенному риску развития кровотечения. Эти пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет признаков и симптомов кровотечений и анемии после начала лечения (см. раздел 4.8). У пациентов, получающих ривароксабан для профилактики ВТЭ после планового протезирования тазобедренного или коленного сустава, это может быть сделано путем регулярного медицинского осмотра пациентов, пристального наблюдения за дренированием хирургической раны и периодических измерений гемоглобина.

При необъяснимом падении уровня гемоглобина или артериального давления необходимо искать источник кровотечения.

При терапии ривароксабаном не требуется рутинный мониторинг его экспозиции. Тем не менее, измерение концентрации ривароксабана с помощью калиброванного теста для количественного определения анти-Ха активности может оказаться полезным в исключительных случаях, когда информация об экспозиции ривароксабана может быть использована при принятии клинически значимых решений, например, в случае передозировки или экстренного хирургического вмешательства (см. разделы 5.1 и 5.2).

Нарушение функции почек

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

концентрации ривароксабана в плазме могут быть значительно повышены (в среднем в 1,6 раза), что может привести к повышенному риску кровотечений. Ривароксабан следует с осторожностью назначать пациентам с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин. Не рекомендуется применять препарат у пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин (см. разделы 4.2. и 5.2.).

Препарат Ривароксабан следует с осторожностью назначать пациентам с почечной недостаточностью, одновременно получающим другие лекарственные препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме (см. раздел 4.5).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Применение препарата Ривароксабан не рекомендуется пациентам, получающим сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) или ингибиторами протеазы ВИЧ (ритонавир). Эти препараты являются сильными ингибиторами как CYP3A4, так и гликопротеина Р и, следовательно, могут увеличивать концентрацию ривароксабана в плазме до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что может привести к увеличению риска развития кровотечения (см. раздел 4.5).

Необходимо соблюдать осторожность, если пациенты получают одновременное лечение лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз, такими как нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (НПВП), ацетилсалициловая кислота и ингибиторы агрегации тромбоцитов или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), а также ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Для пациентов с риском развития язвенного поражения ЖКТ может быть рассмотрено соответствующее профилактическое лечение (см. раздел 4.5).

Другие факторы риска развития кровотечения

Как и другие антитромботические препараты, ривароксабан не рекомендуется использовать при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения, а именно с такими состояниями как:

– врожденные или приобретенные нарушения свертываемости крови;
– неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия;
– другие заболевания ЖКТ без активного изъязвления, которые потенциально могут привести к кровотечениям (например, воспалительные заболевания кишечника, эзофагит, гастрит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь);
– сосудистая ретинопатия;
– бронхоэктазы или легочное кровотечение в анамнезе.

Пациенты с раком

Пациенты со злокачественным заболеванием могут одновременно подвергаться более высокому риску и кровотечения и тромбоза. Индивидуальная польза антитромботической терапии должна быть сопоставлена с риском кровотечения у пациентов с активным раком в зависимости от локализации опухоли, противоопухолевой терапии и стадии заболевания. Опухоли, расположенные в желудочно-кишечном или мочеполовом тракте, ассоциировались с повышенным риском кровотечения во время терапии ривароксабаном. У пациентов со злокачественными новообразованиями и высоким риском кровотечения применение ривароксабана противопоказано (см. раздел 4.3.).

Пациенты с искусственными клапаноми сердца

Ривароксабан не следует назначать в целях профилактики тромбозов пациентам, у которых недавно было выполнено транскатетерное протезирование аортального клапана (ТПАК).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Безопасность и эффективность ривароксабана у пациентов с искусственным клапаном сердца не изучалась, следовательно, данные об адекватном антикоагулянтном действии ривароксабана у такой популяции пациентов отсутствуют. Не рекомендуется лечение препаратом Ривароксабан у таких пациентов.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом

Прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК), включая ривароксабан, не рекомендуются для применения у пациентов с тромбозом в анамнезе, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром. В частности, у пациентов с тройным позитивным антифосфолипидным синдромом (наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антитела к бета-2-гликопротеину I) терапия с использованием ППОАК может быть связана с повышением частоты рецидивов тромботических событий по сравнению с терапией антагонистами витамина К.

Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий, подвергающиеся ЧКВ со стентированием

Доступны клинические данные интервенционного исследования, основной целью которого являлась оценка безопасности у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и подвергающихся ЧКВ со стентированием. Данные об эффективности у данной популяции ограничены (см. разделы 4.2 и 5.1). Нет доступных данных по таким пациентам с инсультом/транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе.

Гемодинамически нестабильные пациенты с ТЭЛА или пациенты, нуждающиеся в тромболизисе или легочной эмболэктомии

Ривароксабан не рекомендуется применять в качестве альтернативы нефракционированного гепарина у пациентов с ТЭЛА и нестабильностью гемодинамики или у которых возможно проведение тромболизиса или легочной эмболэктомии, поскольку безопасность и эффективность препарата при данных клинических ситуациях не была установлена.

Эпидуральная/спинальная анестезия или пункция

При выполнении нейроаксиальной анестезии (спинальной/эпидуральной анестезии) или спинальной/эпидуральной пункции у пациентов, получающих антитромботические препараты с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, существует риск развития эпидуральной или спинальной гематомы, которая может привести к длительному или постоянному параличу. Риск этих событий может повышаться при послеоперационном применении постоянных эпидуральных катетеров или сопутствующей терапии лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз. Травматичная или повторная эпидуральная или спинальная пункция также могут повышать риск. Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость ног, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических расстройств необходима срочная диагностика и лечение. Врач должен сопоставить потенциальную пользу и риск перед проведением нейроаксиального вмешательства пациентам, получающим антикоагулянты, или которым планируется назначение антикоагулянтов с целью профилактики тромбозов. Опыт клинического применения ривароксабана в дозировках 15 мг и 20 мг в описанных ситуациях отсутствует.

С целью снижения потенциального риска кровотечения, ассоциированного с одновременным применением ривароксабана и выполнением нейроаксиальной (эпидуралыюй/спинальной) анестезии или спинальной пункции, следует учитывать фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку или удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

лучше проводить тогда, когда антикоагулянтный эффект ривароксабана оценивается как слабый. Однако точное время для достижения достаточно низкого антикоагулянтного эффекта у каждого пациента неизвестно и должно оцениваться в сравнении со срочностью диагностической процедуры.

Основываясь на общих фармакокинетических характеристиках, эпидуралъный катетер извлекают по истечении как минимум двукратного периода полувыведения, т.е. не ранее чем через 18 часов после последнего приема ривароксабапа для молодых взрослых пациентов и не ранее чем через 26 часов для пожилых пациентов (см. 5.1. и 5.2.). После извлечения эпидурального катетера должно пройти как минимум 6 часов до приема следующей дозы ривароксабана. В случае травматичной пункции прием ривароксабана следует отложить на 24 часа. Данные по времени установки или удаления нейроаксиальноrо катетера у детей, принимающих ривароксабан отсутствуют. В таких случаях следует прекратить прием ривароксабана и рассмотреть возможность применения парентерального антикоагулянта короткого действия.

Рекомендации по дозированию до и после инвазивных процедур и хирургических вмешательств

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием препарата ривароксабан 15 и 20 мг следует прекратить, по крайней мере, за 24 часа до вмешательства и на основании клинического заключения врача.

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

Прием ривароксабана следует возобновить как можно быстрее после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, при условии наличия соответствующих клинических показателей и адекватного гемостаза (см. раздел 5.2).

Пациенты пожилого возраста

Риск кровотечения может увеличиваться с повышением возраста (см. раздел 5.2).

Кожные реакции

Серьезные кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона/ токсический эпидермальный некролиз и лекарственно-индуцированную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS синдром), были зарегистрированы во время постмаркетингового наблюдения в связи с применением ривароксабана (см. раздел 4.8). У пациентов с высоким риском развития данных реакций на начальном этапе терапии реакции возникают в большинстве случаев в первые недели лечения. Следует прекратить лечение ривароксабаном в случае первых появлений серьезных кожных высыпаний (т.е. распространение, усиление сыпи и/или образование волдырей) или любых других реакций гиперчувствительности в сочетании с поражениями слизистых оболочек.

Вспомогательные вещества

Препарат Ривароксабан содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

Дети

Имеются ограниченные данные о детях с тромбозом вен головного мозга и венозных синусов, у которых выявлены инфекционные заболевания ЦНС (см. раздел 5.1). Риск развития кровотечения следует тщательно оценивать до и во время терапии ривароксабаном.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Препарат Ривароксабан не рекомендуется детям и подросткам с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин/1,73 м^2), поскольку клинические данные отсутствуют.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы CYP3A4 и гликопротеина Р

Совместное применение ривароксабана и кетоконазола (400 мг один раз в сутки) или ритонавира (600 мг два раза в сутки) приводило к повышению среднего значения AUC ривароксабана в 2,6/2,5 раза и увеличению среднего значения C_{max} ривароксабана в 1,7/1,6 раза, сопровождающемуся значимым усилением фармакодинамических эффектов препарата, способных привести к повышенному риску развития кровотечений. Следовательно, применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов, получающих системную терапию азоловыми противогрибковыми препаратами, такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол, или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавир). Эти вещества являются сильными ингибиторами как CYP3A4, так и гликопротеина Р (см. раздел 4.4.).

Ожидается, что лекарственные вещества, сильно угнетающие только один из путей выведения ривароксабана – с участием CYP3A4 или гликопротеина Р – в меньшей степени будут повышать концентрацию ривароксабана в плазме. К примеру, кларитромицин (500 мг два раза в сутки), который считается сильным ингибитором CYP3A4 и умеренным ингибитором гликопротеина Р, вызывал увеличение среднего значения AUC ривароксабана в 1,5 раза и C_{max} ривароксабана в 1,4 раза. Взаимодействие с кларитромицином, вероятно, не имеет клинического значения у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов из группы высокого риска (для пациентов с почечной недостаточностью: см. раздел 4.4.).

Эритромицин (500 мг три раза в сутки), умеренно ингибирующий CYP3A4 и гликопротеин Р, приводил к увеличению среднего значения AUC и C_{max} ривароксабана в 1,3 раза. Это увеличение считается клинически незначимым. Взаимодействие с эритромицином, вероятно, не имеет клинического значения у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов из группы высокого риска.

У пациентов с легкой почечной недостаточностью прием эритромицина (500 мг три раза в сутки) приводил к повышению среднего значения AUC ривароксабана в 1,8 раза и C_{max} в 1,6 раза по сравнению с лицами с нормальной функцией почек. У пациентов с средней почечной недостаточностью применение эритромицина вызывало повышение среднего значения AUC в 2,0 раза и C_{max} в 1,6 раза по сравнению с лицами с нормальной функцией почек. Эффект эритромицина усиливает влияние почечной недостаточности (см. раздел 4.4).

Флуконазол (400 мг один раз в сутки), считающийся умеренным ингибитором CYP3A4, приводил к увеличению среднего значения AUC ривароксабана в 1,4 раза и увеличению среднего значения C_{max} в 1,3 раза. Взаимодействие с флуконазолом считается клинически незначимым у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов высокого риска (для пациентов с почечной недостаточностью: см. раздел 4.4).

Имеющиеся клинические данные по применению дронедарона ограничены, поэтому следует избегать его совместного применения с ривароксабаном.

Антикоагулянты

После одновременного применения эноксапарина (однократная доза 40 мг) и ривароксабана

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

(однократная доза 10 мг) наблюдался суммарный эффект в отношении анти-Ха активности, без какого-либо дополнительного влияния на показатели свертывания (ПВ (протромбиновое время), АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время)). Эноксапарин не изменял фармакокинетику ривароксабана.
В связи с повышенным риском кровотечения необходимо соблюдать осторожность при совместном применении с любыми другими антикоагулянтами (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)/ингибиторы агрегации тромбоцитов
После совместного назначения ривароксабана 15 мг и напроксена в дозе 500 мг клинически значимого увеличения времени кровотечения не наблюдалось. Тем не менее, у отдельных лиц возможен более выраженный фармакодинамический ответ.
При совместном применении ривароксабана и ацетилсалициловой кислоты в дозе 500 мг клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий не наблюдалось.
Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между ривароксабаном (15 мг) и клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг, затем поддерживающая доза 75 мг), однако у некоторых пациентов наблюдалось значимое увеличение времени кровотечения, не коррелировавшее с агрегацией тромбоцитов и уровнями Р-селектина или рецепторов к GPIIb/IIIa.
Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении НПВП (включая ацетилсалициловую кислоту) и ингибиторов агрегации тромбоцитов, так как данные препараты, как правило, повышают риск кровотечения (см. раздел 4.4).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина/серотонина-норэпинефрина (СИОЗС/СИОЗСН)
Как и в случае с другими антикоагулянтами, существует вероятность того, что пациенты подвергаются повышенному риску кровотечения в случае сочетанного применения с СИОЗС или СИОЗСН из-за их влияния на тромбоциты. При одновременном использовании в клинической программе ривароксабана во всех группах лечения наблюдались более высокие показатели массивного или небольшого клинически значимого кровотечения.

Варфарин
Переход пациентов с антагониста витамина К варфарина (МНО от 2,0 до 3,0) на ривароксабан 20 мг или с ривароксабана 20 мг на варфарин (МНО от 2,0 до 3,0) сопровождался более выраженным увеличением ПТВ/МНО (Neoplastin), чем при простом суммировании эффектов (отдельные значения МНО могут достигать 12), в то время как влияние на АЧТВ, подавление активности Ха фактора и эндогенного потенциала тромбина носили дополняющий характер.
В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов ривароксабана во время такого переходного периода, в качестве необходимых тестов, на которые варфарин не влияет, можно использовать определение активности против Ха фактора, PiCT и HepTest. Начиная с 4-го дня после приема последней дозы варфарина, все результаты анализов [в том числе ПВ, АЧТВ, ингибирование активности Ха фактора и ЭПТ (эндогенный потенциал тромбина)] отражают только эффект ривароксабана.
В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов варфарина во время переходного периода можно использовать определение МНО на фоне Ctrough ривароксабана (через 24 часа после приема предыдущей дозы препарата), так как в этот момент ривароксабан оказывает на этот тест минимальное влияние.
Между варфарином и ривароксабаном не наблюдалось фармакокинетических

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

взаимодействий.

Индукторы CYP3A4
Совместный прием ривароксабана и сильного индуктора CYP3A4 рифампицина приводил к снижению среднего значения AUC ривароксабана приблизительно на 50% и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное применение с другими сильными индукторами CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или зверобоем продырявленным) так же может привести к снижению концентраций ривароксабана в плазме. Поэтому следует избегать назначения ривароксабан совместно с сильными индукторами CYP3A4 до тех пор, пока пациент тщательно не осмотрен на признаки и симптомы тромбоза.

Прочая сопутствующая терапия
Не отмечалось клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий между ривароксабаном и мидазоламом (субстрат CYP3A4), дигоксином (субстрат гликопротеина Р) или аторвастатином (субстрат CYP3A4 и гликопротеина Р) или омепразолом (ингибитор протонной помпы). Ривароксабан не ингибирует и не индуцирует основные изоферменты цитохрома CYP, такие как CYP3A4.
Клинически значимого взаимодействия ривароксабана с пищей не наблюдалось (см. раздел 4.2.).

Влияние на лабораторные параметры
Ривароксабан оказывает влияние на показатели свертываемости крови (например, ПВ, АЧТВ, HepTest) в связи со своим механизмом действия (см. раздел 5.1.)

Дети
Исследования взаимодействия проведены только у взрослых. Степень взаимодействия у детей не известна. Приведенные выше данные о взаимодействии были получены у взрослых, и предупреждения, приведенные в разделе 4.4, следует принимать во внимание и для детей.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность
Безопасность и эффективность ривароксабана у беременных женщин не установлены. Данные, полученные у животных, показали репродуктивную токсичность. Вследствие возможной репродуктивной токсичности, риска развития кровотечения и способности ривароксабана проникать через плаценту препарат Ингибса противопоказан при беременности (см. раздел 4.3.).
Женщинам с сохраненной репродуктивной способностью следует использовать эффективные методы контрацепции в период лечения ривароксабаном.

Лактация
Безопасность и эффективность ривароксабана у женщин в период грудного вскармливания не установлены. Данные, полученные у животных, показывают, что ривароксабан выделяется с грудным молоком. Поэтому препарат Ингибса противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3.). Необходимо принять решение об отмене грудного вскармливания или прекращении терапии.

Фертильность
Специальных исследований влияния ривароксабана на фертильность у человека не

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

проводилось. Доклинические исследования показали, что ривароксабан не влияет на фертильность самцов и самок крыс.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Ривароксабан оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Были зарегистрированы такие нежелательные реакции как обморок (частота: нечасто) и головокружение (частота: часто) (см. раздел 4.8). Пациентам, у которых возникали подобные реакции, не должны управлять транспортным и средствами или другими механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность ривароксабана оценивалась в тринадцати основных исследованиях III фазы (см. Таблицу 1).

Суммарно 69608 взрослых пациентов в девятнадцати исследованиях III фазы и 488 детей в двух исследованиях II фазы и двух исследованиях III фазы принимали ривароксабан.

Таблица 1. Число пациентов, участвовавших в исследованиях, суммарная суточная доза и максимальная продолжительность лечения в клинических исследованиях III фазы с участием взрослых и педиатрических пациентов.

Показание	**Число пациентов***	**Суммарная суточная доза**	**Максимальная продолжительность лечения**
Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава	6 097	10 мг	39 дней
Профилактика ВТЭ у пациентов, госпитализированных с острым медицинским состоянием	3 997	10 мг	39 дней
Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика рецидивов	6 790	День 1–21: 30 мг Начиная с 22 дня: 20 мг После минимум 6 месяцев терапии: 10 мг или 20 мг	21 месяц

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у новорожденных и детей в возрасте до <18 лет после начальной стандартной антикоагулянтной терапии	329	Доза, скорректированная в зависимости от массы тела, для достижения фармакологического действия, эквивалентного таковому у взрослых, получавших 20 мг ривароксабана один раз в день для лечения ТГВ	12 месяцев
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения	7 750	20 мг	41 месяц
Профилактика атеротромботических событий у пациентов после ОКС	10 225	5 мг или 10 мг соответственно, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой или ацетилсалициловой кислотой с клопидогрелом или тиклопидином	31 месяц
Профилактика атеротромботических событий у пациентов с ИБС или ЗПА	18 244	5 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой или 10 мг в монотерапии	47 месяцев
	3 256**	5 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой	42 месяца

*Пациенты, получившие по меньшей мере одну дозу ривароксабана.
**Из исследования VOYAGER PAD.

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями у пациентов, получавших ривароксабан, были кровотечения (см. ниже «Описание отдельных нежелательных реакций», см. раздел 4.4. (Таблица 3). Наиболее часто регистрировались носовое кровотечение (4,5%) и желудочно-кишечное кровотечение (3,8%).

Таблица 2. Частота возникновения кровотечений* и анемии у пациентов, получавших лечение ривароксабаном в завершенных клинических исследованиях III фазы с участием взрослых и педиатрических пациетов.

Показание	**Любое кровотечение**	**Анемия**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости нежелательных реакций, зарегистрированных у детей и взрослых при применении ривароксабана, приведена в таблице 3 ниже с разделением по системно-органным классам (MedDRA) и по частоте встречаемости, которая определяется как очень часто (>1/10), часто (>1/100 до <1/10), нечасто (>1/1 000 до <1/100), редко (>1/10 000 до <1/1 000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (невозможно оценить на основании доступных данных).

Таблица 3. Нежелательные реакции, зарегистрированные у взрослых пациентов в клинических исследованиях III фазы или в ходе пострегистрационного применения*, а также у детей в двух клинических исследованиях II фазы и двух исследованиях III фазы.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Часто	Анемия (включая соответствующие лабораторные параметры)
Нечасто	Тромбоцитоз (в т.ч. повышенное количество тромбоцитов)[A], тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нечасто	Аллергическая реакция, аллергический дерматит, ангионевротический отек и аллергический отек
Очень редко	Анафилактические реакции, включая анафилактический шок
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто	Головокружение, головная боль
Нечасто	Кровоизлияние в мозг и внутричерепное кровоизлияние, 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, гематома
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Часто	Носовое кровотечение, кровохарканье
Очень редко	Эозинофильная пневмония
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Часто	Кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (в том числе ректальное), боли в желудочно-кишечном тракте и брюшной полости, диспепсия, тошнота, запор [A], диарея, рвота [A]
Нечасто	Сухость во рту
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Часто	Повышение уровня трансаминаз
Нечасто	Печеночная недостаточность, повышение уровня билирубина, повышение уровня щелочной фосфатазы крови [A], повышение уровня ГГТ[A]
Редко	Желтуха, повышение уровня конъюгированного билирубина (с сопутствующим повышением уровня АЛТ либо без него), холестаз, гепатит (включая гепатоцеллюлярное повреждение)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	Кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожное и подкожное кровоизлияние
Нечасто	Крапивница
Очень редко	Синдром Стивенса-Джонсона / токсический эпидермальный некролиз, DRESS синдром
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	
Часто	Боли в конечностях [A]
Нечасто	Гемартроз
Редко	Кровоизлияние в мышцы
Частота неизвестна	Компартмент-синдром как осложнение кровотечения
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Часто	Кровотечение из мочеполовых путей (включая гематурию и меноррагию[B]), почечная недостаточность (включая повышенный креатинин крови, повышенную мочевину крови) [A]
Частота неизвестна	Почечная недостаточность / острая почечная недостаточность, вторичные к кровотечению и достаточные, чтобы привести к гипоперфузии;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	нефропатия, ассоциированная с приемом антикоагулянтов
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Часто	лихорадка [A], периферический отек, сниение общей физической силы и энергии (включая слабость и астению)
Нечасто	Плохое самочувствие (включая недомогание)
Редко	Локализованный отек [A]
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований	
Нечасто	Повышенныйуровень ЛДГ [A],повышенный уровень липазы[A], повышенный уровень амилазы [A]
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций	
Часто	Постпроцедурное кровотечение(включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), ушиб, раневая секреция [A]
Редко	Сосудистая псевдоаневризма [C]

[A] наблюдались при профилактике ВТЭ у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава;

[B] наблюдались при лечении ТГВ, ТЭЛА и профилактике рецидивов как очень частые у женщин моложе 55 лет;

[C] наблюдались как нечастые в рамках профилактики атеротромботических событий у пациентов после ОКС (после чрескожного коронарного вмешательства).

*Применялся предварительно заданный выборочный подход к сбору данных по нежелательным явлениям в отдельных исследованиях III фазы. На основании анализа данных этих исследований частота нежелательных реакций не повысилась, и новых нежелательных лекарственных реакций идентифицировано не было.

Описание отдельных нежелательных реакций

Учитывая фармакологический механизм действия, применение ривароксабана может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых тканей и органов, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая летальный исход) будут варьировать в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии (см. раздел 4.9). В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (а именно: кровотечение из носа, десен, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, включая аномальное вагинальное или усиленное менструальное кровотечение) и анемия наблюдались чаще при длительном лечении ривароксабаном по сравнению с лечением АВК. Таким образом, в дополнение к надлежащему клиническому наблюдению, лабораторное исследование гемоглобина/гематокрита может быть значимым для выявления скрытых кровотечений и количественной оценки клинической значимости явных кровотечений в случаях, когда применимо. Риск развития кровотечений может увеличиваться у определенных групп пациентов, например, у пациентов с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз (см. раздел 4.4.). Менструальное кровотечение может быть более обильным и/или продолжительным.

Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или необъяснимого шока. В некоторых случаях вследствие анемии наблюдались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди или стенокардия.

При применении препарата Ривароксабан регистрировались такие известные осложнения, вторичные по отношению к тяжелым кровотечениям, как синдром повышенного субфасциального давления (компартмент-синдром) и почечная недостаточность вследствие

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

гипоперфузии. Таким образом, следует учитывать возможность кровотечения при оценке состояния любого пациента, получающего антикоагулянты.

Дети

Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ

Оценка безопасности у детей и подростков основана на данных безопасности двух открытых исследований с активным контролем фазы II и одного фазы III у детей и подростков до 18 лет. Результаты безопасности ривароксабана и препарата сравнения в различных возрастных группах были в целом схожими. В целом профиль безопасности у 412 детей и подростков, получавших ривароксабан, был аналогичен профилю безопасности, наблюдаемому у взрослых, и согласовывался во всех возрастных подгруппах, хотя оценка ограничена небольшим количеством пациентов. Такие нежелательные реакции как головная боль [очень часто (16,7%)], лихорадка [очень часто (11,7%)], носовые кровотечения [очень часто (11,2%)], рвота [очень часто (10,7%)], тахикардия [часто (1,5%)], повышение уровня билирубина [часто (1,5%)] и конъюгированного билирубина [нечасто (0,7%)] регистрировались у детей чаще, чем у взрослых. Как и у взрослых, меноррагия наблюдалась у 6,6% (часто) девочек-подростков после менархе. Тромбоцитопения, наблюдаемая в постмаркетинговом опыте у взрослых, возникала часто (4,6%) в клинических исследованиях с участием детей. Нежелательные реакции у детей и подростков были в основном от легкой до умеренной степени тяжести.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация:

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор).
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.
Телефон: +7 800 550 99 03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru;
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы:

У взрослых были зарегистрированы редкие случаи передозировки до 1960 мг. В случае передозировки необходимо тщательно наблюдать пациента на предмет развития кровотечений или других нежелательных реакций (см. «Лечение кровотечений» ниже). Данные у детей ограничены. В связи с ограниченным всасыванием ожидается формирование плато концентрации препарата без далr,нейшего увеличения его средней концентрации в плазме крови при применении доз, превышающих терапевтические, равных 50 мг ривароксабана или вьше у взрослых, однако у детей отсутствуют данные о дозах, превышающих терапевтические.

Для взрослых существует специфический антидот (андексанет альфа), блокирующий фармакодинамический эффект ривароксабана, однако он не разрешен к применению у детей.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Лечение:

В случае передозировки ривароксабана для снижения всасывания может применяться активированный уголь.

Лечение кровотечений

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотеченияследующий прием ривароксабана следует отложить или, при необходимости, вообще отменить лечение данным препаратом. Период полувыведения ривароксабана составляет приблизительно 5–13 часов (см. раздел 5.2.). Лечение должно быть индивидуальным в зависимости от тяжести и локализации кровотечения. При необходимости можно использовать соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при тяжелых носовых кровотечениях), хирургический гемостаз с процедурами контроля кровотечения, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы, в зависимости от того, возникла анемия или коагулопатия) или тромбоцитов.

Если перечисленные выше мероприятия не приводят к устранению кровотечения, может быть назначен специфический антидот ингибитора фактора Xa (андексанет альфа), который блокирует фармакодинамический эффект ривароксабана, или специфический прокоагулянтный препарат, например, концентрат протромбинового комплекса, концентрат активированного протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор VIIa (r-FVIIa). Однако в настоящее время опыт применения данных препаратов у пациентов, получающих ривароксабан, весьма ограничен. Данные рекомендации также основаны на ограниченных доклинических данных. Возможность повторного введения рекомбинантного фактора VIIa и титрование дозы следует рассматривать в зависимости от снижения активности кровотечения. В зависимости от местной доступности, в случае большого кровотечения следует рассмотреть возможность консультации со специалистом по коагуляции (см. раздел 5.1.).

Предполагается, что протамина сульфат и витамин К не оказывают влияния на антикоагулянтную активность ривароксабана. Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты и отсутствует опыт применения аминокапроновой кислоты и апротинина у пациентов, получающих ривароксабан. Научное обоснование целесообразности или опыт применения системного гемостатического препарата десмопрессин у пациентов, получающих ривароксабан, отсутствует. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться при проведении диализа.

Дети

Данные у детей ограничены. Данные о дозах, превышающих терапевтические, у детей отсутствуют.

Специфический антидот (андексанет альфа), блокирующий фармакодинамический эффект ривароксабана, не разрешен к применению у детей.

Лечение кровотечений

Период полувыведения у детей, спрогнозированный с помощью популяционного фармакокинетического моделирования, короче, чем у взрослых (см. раздел 5.2.).

Опыт применения специфических прокоагулянтных препаратов (например, концентрат протромбинового комплекса, концентрат активированного протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор VIIa (r-FVIIa)) у детей, получающих ривароксабан, весьма ограничен. Отсутствует опыт применения протамина сульфата, витамина К, транексамовой кислоты, аминокапроновой кислоты и апротинина у детей, получающих ривароксабан.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; прямые ингибиторы фактора Xa.
Код АТХ: B01AF01.

Механизм действия
Ривароксабан – высокоселективный прямой ингибитор фактора Xa, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь. Ингибирование фактора Xa нарушает внутренний и внешний пути коагуляционного каскада, ингибируя образование тромбина и формирование тромба. Ривароксабан не ингибирует тромбин (активированный фактор II), а также не продемонстрировал влияния на тромбоциты.

Фармакодинамические эффекты
У человека наблюдается дозозависимое ингибирование активности фактора Xa. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на протромбиновое время, которое хорошо коррелирует с концентрациями в плазме крови (r = 0,98), если для анализа используется набор Neoplastin. При использовании других реактивов результаты будут отличаться. Протромбиновое время следует измерять в секундах, поскольку МНО (международное нормализованное отношение) откалибровано и валидировано только для производных кумарина и не может применяться для других антикоагулянтов.
У пациентов, получающих ривароксабан для лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА, 5/95 процентили для протромбинового времени (Neoplastin) через 2−4 часа после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 17 до 32 секунд при приеме 15 мг ривароксабана два раза в день, и от 15 до 30 секунд при приеме 20 мг ривароксабана один раз в день. В промежутке через 8−16 часов после приема таблетки 5/95 процентили варьируют от 14 до 24 секунд при приеме 15 мг два раза в день, и через 18−30 часов после приема таблетки – от 13 до 20 секунд при приеме 20 мг один раз в день.
У пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, принимающих ривароксабан для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии, 5/95 процентили для протромбинового времени (Neoplastin) через 1−4 часа после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 14 до 40 секунд у пациентов, принимающих 20 мг один раз в день, и от 10 до 50 секунд у пациентов с нарушением функции почек средней степени, принимающих 15 мг один раз в день. В промежутке через 16−36 часов после приема таблетки 5/95 процентили варьируют от 12 до 26 секунд у пациентов, принимающих 20 мг один раз в день, и от 12 до 26 секунд у пациентов с нарушением функции почек средней степени, принимающих 15 мг один раз в день.
В клиническом фармакологическом исследовании изменения фармакодинамики ривароксабана у здоровых взрослых добровольцев (n = 22) было изучено влияние однократных доз (50 МЕ/кг) двух различных типов концентрата протромбинового комплекса: 3-факторного (факторы II, IX и X) и 4-факторного (факторы II, VII, IX и X). 3-факторный концентрат протромбинового комплекса снизил средние значения протромбинового времени (Neoplastin), примерно на 1,0 секунду в течение 30 минут по сравнению со снижением примерно на 3,5 секунды, наблюдаемым при использовании 4-факторного концентрата протромбинового комплекса. Напротив, 3-факторный концентрат протромбинового комплекса оказал более выраженное и быстрое общее влияние на обратимость изменений в генерации эндогенного

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

тромбина, чем 4- факторный концентрат протромбинового комплекса (см. раздел 4.9).
Также ривароксабан дозозависимо увеличивает АЧТВ и результат HepTest; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамического эффекта ривароксабана. В период лечения ривароксабаном проводить мониторинг параметров свертывания крови в рутинной клинической практике не требуется. Однако, если для этого есть клиническое обоснование, концентрация ривароксабана может быть измерена при помощи калиброванного количественного теста анти-Ха активности (см. раздел 5.2).

Клиническая эффективность и безопасность

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

Программа клинических исследований ривароксабана была разработана для того, чтобы показать эффективность ривароксабана в отношении профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения.
В базовом двойном слепом исследовании ROCKET AF 14264 пациента были рандомизированы на прием 20 мг ривароксабана один раз в день (15 мг один раз в день для пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин) или на прием варфарина, дозу которого титровали до достижения целевого значения МНО 2,5 (терапевтический диапазон от 2,0 до 3,0). Медиана длительности лечения составила 19 месяцев, а общая продолжительность лечения – до 41 месяца.
34,9 % пациентов получали терапию ацетилсалициловой кислотой, 11,4 % - получали терапию антиаритмическими препаратами класса III, включая амиодарон.
Ривароксабан не уступал варфарину по первичной комбинированной конечной точке инсульта и системной тромбоэмболии, не связанной с центральной нервной системой (ЦНС). В популяции, получавшей лечение согласно протоколу, инсульт или системная тромбоэмболия произошли у 188 пациентов, получавших ривароксабан, (1,71 % в год) и у 241 пациента, принимавшего варфарин, (2,16 % в год) (отношение рисков (ОР) 0,79; 95 % ДИ, 0,66–0,96; P<0,001 для гипотезы «не уступает»). Среди всех рандомизированных пациентов, проанализированных в соответствии с назначенным вмешательством (ITT), первичные события произошли у 269 пациентов, получавших ривароксабан, (2,12 % в год) и у 306 пациентов, получавших варфарин, (2,42 % в год) (ОР 0,88; 95 % ДИ, 0,74–1,03; P<0,001 для гипотезы «не уступает»; P=0,117 для гипотезы «превосходит»). Результаты для вторичных конечных точек, проверенные в иерархическом порядке в анализе в соответствии с назначенным вмешательством, показаны в таблице 4.
Среди пациентов в группе варфарина значения МНО находились в терапевтическом диапазоне (от 2,0 до 3,0) в среднем 55 % времени (медиана 58 %; межквартильный диапазон от 43 до 71). Эффект ривароксабана не различался на уровне центрального TTR (время в диапазоне целевого МНО от 2,0 до 3,0) в квартилях одинакового размера (P=0,74 для взаимодействия). В пределах самого высокого квартиля по отношению к центру отношение рисков (ОР) ривароксабана по сравнению с варфарином составляло 0,74 (95 % ДИ, 0,49–1,12).
Частота возникновения основной конечной точки безопасности (большие и клинически значимые небольшие кровотечения) была сопоставима в обеих группах лечения (см. Таблицу 5).

Таблица 4. Данные по профилю эффективности в клиническом исследовании III фазы ROCKET AF

Исследуемая	**ITT анализ эффективности у пациентов с фибрилляцией**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

популяция	**предсердий неклапанного происхождения**		
Терапевтическая доза	**Ривароксабан 20 мг один раз в день (15 мг один раз в день для пациентов с умеренной почечной недостаточностью) Частота событий (100 пациенто-лет)**	**Варфарин в дозе, титрованной по целевому уровню МНО 2,5 (терапевтический диапазон от 2,0 до 3,0) Частота событий (100 пациенто-лет)**	**Отношение рисков (95 % ДИ) p-значение, тест на превосходство**
Инсульт и системная тромбоэмболия, не связанная с ЦНС	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74–1,03) 0,117
Инсульт, системная тромбоэмболия, не связанная с ЦНС, и смерть вследствие сердечно-сосудистого заболевания	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84–1,05) 0,265
Инсульт, системная тромбоэмболия, не связанная с ЦНС, смерть вследствие сердечно-сосудистого заболевания и инфаркт миокарда	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83–1,03) 0,158
Инсульт	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76–1,07) 0,221
Системная тромбоэмболия, не связанная с ЦНС	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42–1,32) 0,308
Инфаркт миокарда	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72–1,16) 0,464

Таблица 5. Данные по профилю безопасности в клиническом исследовании III фазы ROCKET AF

Исследуемая популяция	**Пациенты с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения[a)]**		
Терапевтическая доза	**Ривароксабан 20 мг один раз в день (15 мг один раз в день для пациентов с умеренной почечной недостаточностью) Частота событий (100 пациенто-лет)**	**Варфарин в дозе, титрованной по целевому уровню МНО 2,5 (терапевтический диапазон от 2,0 до 3,0) Частота событий (100 пациенто-лет)**	**Отношение рисков (95 % ДИ) p-значение, тест на превосходство**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Большие и клинически значимые небольшие кровотечения	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96–1,11) 0,442
Большие кровотечения	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90–1,20) 0,576
Смерть вследствие кровотечения*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31–0,79) 0,003
Кровотечения из жизненно важных органов*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53–0,91) 0,007
Внутричерепное кровоизлияние **	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47–0,93) 0,019
Падение уровня гемоглобина*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03–1,44) 0,019
Переливание двух или более единиц эритроцитарной массы или цельной крови*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01–1,55) 0,044
Клинически значимые небольшие кровотечения	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96–1,13) 0,345
Смерть от всех причин	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70–1,02) 0,073

а) популяция для изучения безопасности, в период лечения
* номинально значимое

В дополнение к исследованию фазы III ROCKET AF, было проведено проспективное, неконтролируемое пострегистрационное неинтервенционное открытое когортное исследование (XANTUS) с центральной оценкой конечных точек, включая тромбоэмболические события и большие кровотечения. 6704 пациента с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения были включены в исследование клинической практики, в котором изучались по профилактике инсульта и системной тромбоэмболии, не связанной с ЦНС. Средние показатели $CHADS_2$ и HAS-BLED в исследовании XANTUS составили 1,9 и 2,0 по сравнению со средними показателями $CHADS_2$ и HAS-BLED, равными 3,5 и 2,8 в исследовании ROCKET AF, соответственно. Большое кровотечение произошло в 2,1 случаев на 100 пациенто-лет. Смертельное кровотечение было зарегистрировано в 0,2 случаев на 100 пациенто-лет, а внутричерепное кровоизлияние – в 0,4 случаев на 100 пациенто-лет. Инсульт или системная тромбоэмболия, не связанная с ЦНС, были

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

зарегистрированы в 0,8 случаев на 100 пациенто-лет.
Эти наблюдения в клинической практике согласуются с установленным профилем безопасности по этому показанию.
В пострегистрационном неинтервенционном исследовании более 162000 пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения из четырех стран получали ривароксабан для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии. Частота ишемического инсульта составила 0,70 (95 % ДИ 0,44–1,13) на 100 пациенто-лет. Кровотечения, приведшие к госпитализации, возникали со следующей частотой на 100 пациенто-лет: 0,43 (95 % ДИ 0,31–0,59) для внутричерепных кровоизлияний, 1,04 (95 % ДИ 0,65–1,66) для желудочно-кишечных кровотечений, 0,41 (95 % ДИ 0,31–0,53) для урогенитальных кровотечений и 0,40 (95 % ДИ 0,25–0,65) для других кровотечений.

Пациенты, подвергающиеся кардиоверсии
Было проведено проспективное рандомизированное открытое многоцентровое поисковое исследование с заслепленной оценкой конечных точек (X-VERT) с участием 1504 пациентов (как тех, кому лечение пероральными антикоагулянтами было назначено впервые, так и уже получавших ранее) с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, которым показана кардиоверсия, с целью сравнения ривароксабана и антагонистов витамина К (АВК) в дозе, подобранной по МНО (рандомизация в соотношении 2:1), применяемых для профилактики сердечно-сосудистых явлений. Применялись следующие стратегии: чреспищеводная эхокардиография после 1–5 дней предварительной антикоагулянтной терапии или традиционный подход к кардиоверсии (не менее трех недель предварительного лечения). Первичная конечная точка эффективности (все случаи инсульта, транзиторной ишемической атаки, системной тромбоэмболии, не связанной с ЦНС, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин) произошла у 5 (0,5 %) пациентов в группе ривароксабана (n=978) и у 5 (1,0 %) пациентов в группе АВК (n=492; ОР 0,50; 95 % ДИ 0,15–1,73; модифицированная популяция ITT). Основная конечная точка безопасности (большое кровотечение) произошла у 6 (0,6 %) и 4 (0,8 %) пациентов в группах ривароксабана (n=988) и АВК (n=499) соответственно (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,21–2,67; популяция безопасности). В данном поисковом исследовании были продемонстрированы сопоставимые эффективность и безопасность в группах лечения ривароксабана и АВК при проведении кардиоверсии.

Пациенты с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, перенесшие ЧКВ со стентированием
Было проведено рандомизированное открытое многоцентровое исследование (PIONEER AF-PCI) для сравнения безопасности двух режимов дозирования ривароксабана в сравнении с одним режимом дозирования АВК с участием 2124 пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, перенесших ЧКВ со стентированием по поводу атеросклеротического заболевания. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для 12-месячной терапии. Пациенты с инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе не включались в исследование.
Группа 1 получала 15 мг ривароксабана один раз в день (10 мг один раз в день у пациентов с клиренсом креатинина КлКр 30−49 мл/мин) и ингибитор рецептора P2Y12. Группа 2 получала 2,5 мг ривароксабана два раза в день и двойную антитромбоцитарную терапию (т.е. 75 мг клопидогрела (или альтернативный ингибитор рецептора P2Y12) и ацетилсалициловую кислоту в низкой дозе) в течение 1, 6 или 12 месяцев с последующим переходом на 15 мг ривароксабана (10 мг один раз в день у пациентов с КлКр 30−49 мл/мин) один раз в день с ацетилсалициловой кислотой в низкой дозе. Группа 3 получала АВК в скорректированной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

дозе и двойную антитромбоцитарную терапию в течение 1, 6 или 12 месяцев с последующим переходом на АВК в скорректированной дозе, с ацетилсалициловой кислотой в низкой дозе.
Первичная конечная точка безопасности, случаи клинически значимого кровотечения, зарегистрирована у 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) и 167 (24,0 %) пациентов в группе 1, группе 2 и группе 3, соответственно (отношение рисков [ОР] 0,59; 95 % доверительный интервал [ДИ] 0,47−0,76; p<0,001, и ОР 0,63; 95 % ДИ 0,50−0,80; p<0,001, соответственно). Вторичная конечная точка (суммарная частота сердечно-сосудистых событий: смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда или инсульт) развилась у 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) и 36 (5,2 %) пациентов в группе 1, группе 2 и группе 3, соответственно. Каждый из режимов ривароксабана показал значимое снижение частоты случаев клинически значимого кровотечения по сравнению с терапией АВК у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, перенесших ЧКВ со стентированием.
Первичной целью исследования PIONEER AF-PCI являлась оценка безопасности. Данные по эффективности (включая тромбоэмболические события) в этой популяции ограничены.

Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА
Программа клинических исследований ривароксабана была разработана для демонстрации эффективности ривароксабана в начале лечения острого ТГВ и ТЭЛА, продолжении терапии и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА.
Более 12800 пациентов приняли участие в четырех рандомизированных контролируемых клинических исследованиях III фазы (EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE, EINSTEIN Extension и EINSTEIN Choice); кроме того, был проведен дополнительный предварительно спланированный объединенный анализ исследований EINSTEIN DVT и EINSTEIN PE. Максимальная длительность лечения во всех исследованиях составила 21 месяц.
Исследование EINSTEIN DVT проводилось с участием 3449 пациентов с острым ТГВ с целью изучения применения ривароксабана для лечения ТГВ и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА (пациенты, у которых была симптомная ТЭЛА, исключались из данного исследования). Длительность лечения составляла 3, 6 или 12 месяцев в зависимости от клинической оценки исследователя.
В течение первых трех недель лечения острого ТГВ применялся ривароксабан 15 мг два раза в день, с последующим переходом на ривароксабан 20 мг один раз в день.
Исследование EINSTEIN PE проводилось с участием 4832 пациентов с острой ТЭЛА с целью изучения лечения ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Длительность лечения составляла 3, 6 или 12 месяцев в зависимости от клинической оценки исследователя.
В течение первых трех недель начального лечения острой ТЭЛА применялся ривароксабан 15 мг два раза в день, с последующим переходом на ривароксабан 20 мг один раз в день.
В обоих исследованиях EINSTEIN DVT и EINSTEIN PE схема лечения в группе препарата сравнения включала введение эноксапарина в течение по крайней мере 5 дней в сочетании с терапией антагонистом витамина K до достижения терапевтического уровня показателя ПВ/МНО (≥2,0). Далее лечение продолжалось антагонистом витамина K, доза которого была скорректирована таким образом, чтобы поддерживать значения ПВ/МНО в терапевтическом диапазоне от 2,0 до 3,0.
Исследование EINSTEIN Extension проводилось с участием 1197 пациентов с ТГВ или ТЭЛА с целью изучения профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Длительность лечения для пациентов, завершивших от 6 до 12 месяцев лечения венозной тромбоэмболии, составила дополнительно от 6 до 12 месяцев в зависимости от клинической оценки исследователя. Проводилось сравнение ривароксабана 20 мг один раз в день и плацебо.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

В исследованиях EINSTEIN DVT, PE и EINSTEIN использовались одинаковые предварительно определенные первичные и вторичные конечные точки эффективности.
Первичной конечной точкой эффективности был симптомный рецидив ВТЭ, определявшийся как совокупность рецидива ТГВ или фатальной или нефатальной ТЭЛА. Вторичная конечная точка определялась как совокупность рецидива ТГВ, нефатальной ТЭЛА и смерти от всех причин.
В исследовании EINSTEIN Choice 3396 пациентов с подтвержденными симптомными ТГВ и/или ТЭЛА, завершивших 6–12 месяцев лечения антикоагулянтами, изучались на предмет профилактики фатальной ТЭЛА или нефатальных симптомных рецидивов ТГВ или ТЭЛА. Пациенты, которым было показано продолжение антикоагулянтной терапии в терапевтических дозах, исключались из исследования. Продолжительность лечения составляла до 12 месяцев в зависимости от индивидуальной даты рандомизации (медиана: 351 день). Ривароксабан в дозе 20 мг один раз в сутки и ривароксабан в дозе 10 мг один раз в сутки сравнивали с ацетилсалициловой кислотой в дозе 100 мг один раз в сутки.
Первичной конечной точкой эффективности был симптомный рецидив ВТЭ, определявшийся как совокупность рецидива ТГВ или фатальной или нефатальной ТЭЛА.
В исследовании EINSTEIN DVT (см. Таблицу 6) было продемонстрировано, что ривароксабан не уступает эноксапарину/АВК по первичной конечной точке эффективности (p<0,0001 (тест на не меньшую эффективность); ОР: 0,680 (0,443-1,042), p=0,076 (тест на превосходство)). Предварительно определенная чистая клиническая выгода (первичная конечная точка эффективности и случаи большого кровотечения) была зарегистрирована с ОР 0,67 ((95 % ДИ: 0,47–0,95), номинальное значение p = 0,027) в пользу ривароксабана. Значения МНО находились в терапевтическом диапазоне в среднем 60,3 % времени для средней продолжительности лечения 189 дней и 55,4 %, 60,1 % и 62,8 % времени в группах, продленного на 3, 6 и 12 месяцев лечения, соответственно. В группе эноксапарин/АВК не было четкой связи между уровнем среднего центрального TTR (время в диапазоне целевого МНО 2,0–3,0) в тертилях одинакового размера и частотой рецидивов ВТЭ (P = 0,932 для взаимодействия). В пределах самого высокого тертиля относительно центра ОР для ривароксабана по сравнению с варфарином составляло 0,69 (95 % ДИ: 0,35–1,35).
Частота возникновения первичной конечной точки безопасности (случаи большого или клинически значимого небольшого кровотечения), а также вторичной конечной точки безопасности (случаи большого кровотечения) была схожей для обеих групп лечения.

Таблица 6. Данные по профилю эффективности и безопасности в исследовании III фазы EINSTEIN DVT

Исследуемая популяция	**3449 пациентов с симптомным острым тромбозом глубоких вен**	
Терапевтическая доза и продолжительность лечения	**Ривароксабан [a)]** **3, 6 или 12 месяцев** **N=1731**	**Эноксапарин/АВК [b)]** **3, 6 или 12 месяцев** **N=1718**
Симптомный рецидив ВТЭ*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Симптомный рецидив ТЭЛА	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Симптомный рецидив ТГВ	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Симптомные ТЭЛА и ТГВ	1 (0,1 %)	0
Фатальная ТЭЛА/ смерть, при которой нельзя исключить ТЭЛА	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Большое или клинически значимое небольшое кровотечение	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Случаи большого кровотечения	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

a) Ривароксабан 15 мг два раза в день в течение 3 недель, с последующим переходом на 20 мг один раз в день

b) Эноксапарин в течение по меньшей мере 5 дней, с одновременным и последующим приемом АВК

* p<0,0001 (не меньшая эффективность для заранее определенного ОР 2,0); ОР: 0,680 (0,443-1,042), p=0,076 (превосходство).

В исследовании EINSTEIN PE (см. Таблицу 7) было продемонстрировано, что ривароксабан не уступает эноксапарину/АВК по первичной конечной точке эффективности (p=0,0026 (тест на не меньшую эффективность); ОР: 1,123 (0,749–1,684)). Предварительно определенная чистая клиническая выгода (первичная конечная точка эффективности и случаи большого кровотечения) была зарегистрирована с ОР 0,849 ((95 % ДИ: 0,633–1,139), номинальное значение p=0,275). Значения МНО находились в терапевтическом диапазоне в среднем 63 % времени для средней продолжительности лечения 215 дней и 57 %, 62 % и 65 % времени в группах, продленного на 3, 6 и 12 месяцев лечения соответственно. В группе эноксапарин/АВК не было четкой связи между уровнем среднего центрального TTR (время в диапазоне целевого МНО 2,0–3,0) в тертилях одинакового размера и частотой рецидивов ВТЭ (p = 0,082 для взаимодействия). В пределах самого высокого тертиля относительно центра ОР для ривароксабана по сравнению с варфарином составляло 0,642 (95 % ДИ: 0,277–1,484).
Частота возникновения первичной конечной точки безопасности (случаи большого или клинически значимого небольшого кровотечения) была несколько ниже в группе лечения ривароксабаном (10,3 % (249/2412)), чем в группе лечения эноксапарином/АВК (11,4 % (274/2405)). Частота вторичной конечной точки безопасности (случаи большого кровотечения) была ниже в группе ривароксабана (1,1 % (26/2412)), чем в группе эноксапарина/АВК (2,2 % (52/2405)) с ОР 0,493 (95 % ДИ: 0,308–0,789).

Таблица 7. Данные по профилю эффективности и безопасности в исследовании III фазы EINSTEIN PE

Исследуемая популяция	**4832 пациентов с острой симптомной ТЭЛА**	
Терапевтическая доза и продолжительность лечения	**Ривароксабан [a)]** **3, 6 или 12 месяцев** **N=2419**	**Эноксапарин/АВК [b)]** **3, 6 или 12 месяцев** **N=2413**
Симптомный рецидив ВТЭ*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Симптомный рецидив ТЭЛА	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Симптомный рецидив ТГВ	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Симптомные ТЭЛА и ТГВ	0	2 (<0,1 %)
Фатальная ТЭЛА/ смерть, при которой нельзя исключить ТЭЛА	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Большое или клинически значимое небольшое кровотечение	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Случаи большого кровотечения	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) Ривароксабан 15 мг два раза в день в течение 3 недель, с последующим переходом на 20 мг один раз в день

b) Эноксапарин в течение по меньшей мере 5 дней, с одновременным и последующим приемом АВК

* p <0,0026 (не меньшая эффективность для заранее определенного ОР 2,0); ОР: 1,123 (0,749–1,684)

Был проведен предварительно спланированный объединенный анализ конечных точек исследований EINSTEIN DVT и PE (см. Таблицу 8).

Таблица 8. Данные по профилю эффективности и безопасности объединенного анализа в исследованиях III фазы EINSTEIN DVT и EINSTEIN PE

Исследуемая популяция	**8281 пациентов с острыми симптомными ТГВ или ТЭЛА**	
Терапевтическая доза и продолжительность лечения	**Ривароксабан [a)] 3, 6 или 12 месяцев N=4150**	**Эноксапарин/АВК [b)] 3, 6 или 12 месяцев N=4131**
Симптомный рецидив ВТЭ*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Симптомный рецидив ТЭЛА	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Симптомный рецидив ТГВ	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Симптомные ТЭЛА и ТГВ	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
Фатальная ТЭЛА/ смерть, при которой нельзя исключить ТЭЛА	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Большое или клинически значимое небольшое кровотечение	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Случаи большого кровотечения	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

a) Ривароксабан 15 мг два раза в день в течение 3 недель, с последующим переходом на 20 мг один раз в день
b) Эноксапарин в течение по меньшей мере 5 дней, с одновременным и последующим приемом АВК
* p <0,0001 (не меньшая эффективность для заранее определенного ОР 1,75); ОР: 0,886 (0,661–1,186)

Предварительно определенная чистая клиническая выгода первичная конечная точка эффективности плюс случаи большого кровотечения) объединенного анализа была зарегистрирована с ОР 0,771 ((95 % ДИ: 0,614–0,967), номинальное значение p=0,0244).
В исследовании EINSTEIN Extension (см. Таблицу 9) ривароксабан превосходил плацебо по первичным и вторичным конечным точкам эффективности. Частота встречаемости первичной конечной точки безопасности (случаи больших кровотечений) численно была незначительно выше у пациентов, получавших терапию ривароксабаном в дозе 20 мг один раз в день, по сравнению с плацебо. Вторичная конечная точка безопасности (большие или клинически значимые небольшие кровотечения) показала более высокую частоту у пациентов, получавших терапию ривароксабаном в дозе 20 мг один раз в день, по сравнению с плацебо.

Таблица 9. Данные по профилю эффективности и безопасности в исследовании III фазы EINSTEIN Extension

Исследуемая популяция	**1197 пациентов, продолживших лечение и профилактику рецидивов венозной тромбоэмболии**	
Терапевтическая доза и продолжительность лечения	**Ривароксабан [a)] 6 или 12 месяцев N=602**	**Эноксапарин/АВК [b)] 6 или 12 месяцев N=594**
Симптомный рецидив ВТЭ*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Симптомный рецидив ТЭЛА	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Симптомный рецидив ТГВ	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Фатальная ТЭЛА/ смерть, при которой нельзя исключить ТЭЛА	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Случаи большого кровотечения	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Клинически значимое небольшое кровотечение	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Ривароксабан 20 мг один раз в день
* p <0,0001 (превосходство), ОР: 0,185 (0,087 - 0,393)

В исследовании EINSTEIN Choice (см. Таблицу 10) ривароксабан в дозах 20 мг и 10 мг превосходил ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 100 мг по первичной конечной точке эффективности. Основная конечная точка безопасности (случаи большого кровотечения) была схожей у пациентов, получавших ривароксабан в дозах 20 мг и 10 мг один раз в день, по сравнению со 100 мг ацетилсалициловой кислоты.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Таблица 10. Данные по профилю эффективности и безопасности в исследовании III фазы EINSTEIN Choice

Исследуемая популяция	**3396 пациентов, продолживших профилактику рецидивов венозной тромбоэмболии**		
Терапевтическая доза	**Ривароксабан 20 мг 1 раз в день N=1107**	**Ривароксабан 10 мг 1 раз в день N=1127**	**АСК 100 мг 1 раз в день N=1131**
Медиана продолжительности лечения [межквартильный диапазон]	349 [189-362] дней	353 [190-362] дня	350 [186-362] дней
Симптомный рецидив ВТЭ	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Симптомный рецидив ТЭЛА	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Симптомный рецидив ТГВ	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Фатальная ТЭЛА/ смерть, при которой нельзя исключить ТЭЛА	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	2 (0,2 %)
Симптомный рецидив ВТЭ, инфаркт миокарда, инсульт или системная тромбоэмболия, не связанная с ЦНС	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Случаи большого кровотечения	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Клинически значимое небольшое кровотечение	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Симптомный рецидив ВТЭ или большое кровотечение (чистая клиническая выгода)	23 (2,1 %)$^{+}$	17 (1,5 %)$^{++}$	53 (4,7 %)

* p<0,001 (превосходство) Ривароксабан 20 мг один раз в день по сравнению с АСК 100 мг один раз в день; ОР=0,34 (0,20–0,59)

** p<0,001 (превосходство) Ривароксабан 10 мг один раз в день по сравнению с АСК 100 мг один раз в день; ОР=0,26 (0,14-0,47)

$^{+}$ Ривароксабан 20 мг один раз в день по сравнению с АСК 100 мг один раз в день; ОР=0,44 (0,27–0,71), p=0,0009 (номинальное)

$^{++}$ Ривароксабан 10 мг один раз в день по сравнению с АСК 100 мг один раз в день; ОР=0,32 (0,18–0,55), p <0,0001 (номинальное)

В дополнение к программе исследований III фазы EINSTEIN было проведено проспективное

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

неинтервенционное открытое когортное исследование (XALIA) с центральной оценкой конечных точек, включая рецидив ВТЭ, большое кровотечение и смерть. В исследование клинической практики были включены 5142 пациента с острым ТГВ для изучения долгосрочной безопасности ривароксабана по сравнению со стандартной антикоагулянтной терапией. Частота большого кровотечения, рецидива ВТЭ и смерти от всех причин для ривароксабана составила 0,7 %, 1,4 % и 0,5 % соответственно. Были различия в исходных характеристиках пациентов, включая возраст, рак и нарушение функции почек. Для корректировки исходных межгрупповых различий использовался заранее спланированный стратифицированный подбор по индексу соответствия. Несмотря на это, остаточное искажение могло влиять на результаты. Скорректированные ОР, сравнивающие ривароксабан и стандарт лечения в отношении большого кровотечения, рецидива ВТЭ и смерти от всех причин, составили 0,77 (95 % ДИ 0,40–1,50), 0,91 (95 % ДИ 0,54–1,54) и 0,51 (95 % ДИ 0,24–1,07) соответственно. Эти результаты клинической практики согласуются с установленным профилем безопасности для данного показания.

В пострегистрационном неинтервенционном исследовании более 40000 пациентов из четырех стран без рака в анамнезе получали ривароксабан для лечения или профилактики ТГВ и ТЭЛА. Частота событий на 100 пациенто-лет для симптомных/клинически выраженных ВТЭ/тромбоэмболических событий, приводящих к госпитализации, варьировала от 0,64 (95 % ДИ 0,40–0,97) в Великобритании до 2,30 (95 % ДИ 2,11–2,51) в Германии. Кровотечения, приводящие к госпитализации, возникали со следующей частотой на 100 пациенто-лет: 0,31 (95 % ДИ 0,23–0,42) для внутричерепных кровоизлияний, 0,89 (95 % ДИ 0,67–1,17) для желудочно-кишечных кровотечений, 0,44 (95% ДИ 0,26–0,74) для урогенитальных кровотечений и 0,41 (95 % ДИ 0,31–0,54) для других кровотечений.

Дети

Фармакодинамические эффекты

Протромбиновое время (Neoplastin), АЧТВ и анти-Ха активность, измеренная с помощью калиброванного количественного теста, тесно коррелируют с концентрациями в плазме крови у детей. Корреляция между анти-Ха активностью и плазменной концентрацией является линейной с тангенсом угла наклона прямой, близким к 1. Могут возникать индивидуальные расхождения более высоких или более низких значений анти-Ха активности по сравнению с соответствующими концентрациями в плазме крови. В период лечения ривароксабаном не требуется проводить мониторинг параметров свертывания крови. Однако, если для этого есть клиническое обоснование, концентрации ривароксабана могут быть измерены в мкг/л при помощи калиброванных количественных тестов анти-Ха активности (см. Таблицу 6 в разделе 5.2. для диапазонов наблюдаемых концентраций ривароксабана в плазме крови у детей). При использовании теста анти-Ха активности для количественной оценки концентраций ривароксабана в плазме крови у детей необходимо учитывать нижний предел количественной оценки. Пороговые значения для критериев эффективности или безопасности не установлены.

Клиническая эффективность и безопасность

Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у пациентов детского возраста

Было проведено 6 открытых многоцентровых исследований с участием детей, в которые в общем были включены 727 детей с подтвержденной острой венозной тромбоэмболией (ВТЭ), из которых 528 получали ривароксабан. Доза ривароксабана, которая применялась у детей от рождения до <18 лет, была скорректирована по массе тела и приводила к действию ривароксабана, аналогичному при приеме дозы 20 мг ривароксабана один раз в день у взрослых пациентов с ТГВ, что подтверждено в исследовании III фазы (см. раздел 5.2.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

EINSTEIN Junior − рандомизированное открытое многоцентровое клиническое исследование III фазы с активным контролем с участием 500 пациентов (в возрасте от рождения до <18 лет) с подтвержденной острой ВТЭ, из которых 276 детей были в возрасте от 12 до <18 лет, 101 ребенок – от 6 до <12 лет, 69 детей – от 2 до <6 лет и 54 ребенка в возрасте до 2 лет.

ВТЭ классифицировалась как катетер-ассоциированная ВТЭ (90/335 пациентов в группе ривароксабана, 37/165 пациентов в группе препарата сравнения), тромбоз вен головного мозга и синусов (74/335 пациентов в группе ривароксабана, 43/165 пациентов в группе препарата сравнения) или как другие ВТЭ, включая ТГВ и ТЭЛА (не катетер-ассоциированная ВТЭ, 171/335 пациентов в группе ривароксабана, 85/165 пациентов в группе препарата сравнения). Наиболее распространенной ВТЭ у детей от 12 до <18 лет была не катетер-ассоциированная ВТЭ у 211 детей (76,4 %); у детей от 6 до <12 лет и от 2 до <6 лет – тромбоз вен головного мозга и синусов у 48 детей (47,5 %) и у 35 детей (50,7 %) соответственно; у детей младше 2 лет – катетер-ассоциированная ВТЭ у 37 детей (68,5 %)). В группе ривароксабана не было детей младше 6 месяцев с тромбозом вен головного мозга и синусов. У 22 пациентов с тромбозом вен головного мозга и венозных синусов была инфекция ЦНС (13 пациентов в группе ривароксабана и 9 пациентов в группе препарата сравнения).

ВТЭ была спровоцирована постоянными или временными факторами риска или их совокупностью у 438 (87,6 %) детей.

Пациенты получали начальное лечение терапевтическими дозами нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина или фондапаринукса в течение по крайней мере 5 дней, после чего были рандомизированы в соотношении 2:1 или в группу ривароксабана в дозе, скорректированной по массе тела, или в группу препарата сравнения (гепарины, АВК) в течение основного периода лечения, составившего 3 месяца (1 месяц для детей младше 2 лет с катетер-ассоциированной ВТЭ). В случае клинической осуществимости в конце основного периода лечения проводилась повторная визуализация сосудов; первичная проводилась на этапе включения в исследование. После этого прием исследуемого препарата мог быть прекращен или, по решению исследователя, продолжался суммарно до 12 месяцев (для детей младше 2 лет с катетер-ассоциированной ВТЭ до 3 месяцев).

Первичной конечной точкой эффективности была частота симптомного рецидива ВТЭ. Первичной конечной точкой безопасности была комбинированная частота больших и клинически значимых небольших кровотечений. Все конечные точки эффективности и безопасности централизованно оценивались независимым комитетом, для которого было заслеплено распределение пациентов по группам лечения. Результаты эффективности и безопасности приведены в таблицах 11 и 12 ниже.

Рецидив ВТЭ произошел у 4 из 335 пациентов в группе ривароксабана и у 5 из 165 пациентов в группе сравнения. Комбинированная частота большого кровотечения и клинически значимого небольшого кровотечения отмечалась у 10 из 329 пациентов (3 %), получавших ривароксабан, и у 3 из 162 пациентов (1,9 %), получавших препарат сравнения. Чистая клиническая выгода (комбинированная частота симптомного рецидива ВТЭ и большого кровотечения) отмечена у 4 из 335 пациентов в группе ривароксабана и у 7 из 165 пациентов в группе сравнения. Реканализация вены при повторной визуализации наблюдалась у 128 из 335 пациентов при лечении ривароксабаном и у 43 из 165 пациентов в группе препарата сравнения. Эти результаты были в целом сопоставимыми у детей разных возрастных групп. В группе ривароксабана было 119 детей (36,2 %) с любым кровотечением, возникшим на фоне терапии, а в группе препарата сравнения – 45 детей (27,8 %).

Таблица 11. Данные по профилю эффективности ривароксабана и препарата сравнения в конце

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

основного периода лечения

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

* полная выборка для анализа, т.е. все дети, которые были рандомизированы
ДИ = доверительный интервал.

Таблица 12. Данные по профилю безопасности ривароксабана и препарата сравнения в конце основного периода лечения

Событие	**Ривароксабан N = 329***	**Препарат сравнения N = 162***
Комбинированная конечная точка: большое кровотечение + клинически значимое небольшое кровотечение (первичная конечная точка безопасности)	10 (3,0%, 95% ДИ 1,6% – 5,5%)	3 (1,9%, 95% ДИ 0,5 – 5,3%)
Большое кровотечение	0 (0,0%, 95% ДИ 0,0% – 1,1%)	2 (1,2%, 95% ДИ 0,2% – 4,3%)
Любое кровотечение, возникшее на фоне терапии	119 (36.2%)	45 (27.8%)

* выборка для анализа безопасности, т.е. все дети, которые были рандомизированы и получили по крайней мере одну дозу исследуемого лекарственного препарата.

Профиль эффективности и безопасности ривароксабана был в целом сопоставимым у педиатрической популяции с ВТЭ и взрослой популяции с ТГВ/ТЭЛА, однако соотношение пациентов с любым кровотечением было выше в педиатрической популяции с ВТЭ по сравнению со взрослой популяцией с ТГВ/ТЭЛА.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Пациенты с тройным позитивным антифосфолипидным синдромом высокого риска

В спонсируемом исследователем рандомизированном открытом многоцентровом исследовании с заслепленной оценкой конечных точек ривароксабан изучался в сравнении с варфарином у пациентов с тромбозом в анамнезе, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром с высоким риском тромбоэмболических событий (положительный результат для всех трех тестов на антифосфолипидный синдром: наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину I). После включения 120 пациентов исследование было прекращено досрочно по причине повышенной частоты событий у пациентов в группе ривароксабана. Средняя продолжительность периода наблюдения составила 569 дней. 59 пациентов были рандомизированы в группу ривароксабана в дозе 20 мг (15 мг для пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин) и 61 – в группу варфарина (МНО 2,0–3,0). Тромбоэмболические события произошли у 12 % пациентов, рандомизированных в группу ривароксабана (4 ишемических инсульта и 3 инфаркта миокарда). У пациентов, рандомизированных в группу варфарина, события не были зарегистрированы. Большое кровотечение произошло у 4 пациентов (7 %) из группы ривароксабана и 2 пациентов (3 %) из группы варфарина.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Представленная ниже информация основана на данных, полученных во взрослой популяции.

Ривароксабан быстро всасывается; максимальная концентрация (C_{max}) достигается через 2– 4 часа после приема таблетки.

При приеме ривароксабана внутрь в виде таблеток в дозировке 2,5 мг и 10 мг препарат всасывается практически полностью, при этом его биодоступность высокая (80–100 %) независимо от приема пищи. Совместный с пищей прием ривароксабана в дозе 2,5 мг и 10 мг не влияет на AUC и C_{max} ривароксабана.

В связи со сниженной степенью всасывания, при приеме таблеток дозировкой 20 мг натощак наблюдалась биодоступность 66 %. При приеме таблеток ривароксабана дозировкой 20 мг во время еды отмечалось увеличение средней AUC на 39 % по сравнению с приемом таблетки натощак, показывая практически полное всасывание и высокую биодоступность. Ривароксабан в дозировках 15 мг и 20 мг следует принимать во время еды (см. раздел 4.2.).

Фармакокинетика ривароксабана практически линейна в дозах до 15 мг один раз в день при приеме натощак. В условиях приема ривароксабана в виде таблеток дозировкой 10 мг, 15 мг и 20 мг во время еды наблюдается дозозависимость. При более высоких дозах ривароксабан демонстрирует абсорбцию, ограниченную растворением, с уменьшенной биодоступностью и сниженной скоростью абсорбции при повышении дозы.

Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной межиндивидуальной вариабельностью в диапазоне (вариационный коэффициент) от 30 до 40 %.

Всасывание ривароксабана зависит от места высвобождения в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Снижение AUC и C_{max} на 29 % и 56 % соответственно наблюдалось при высвобождении гранулята ривароксабана в проксимальном отделе тонкой кишки в сравнении с приемом целой таблетки. Экспозиция препарата еще более снижается при введении ривароксабана в дистальный отдел тонкой кишки или восходящую ободочную кишку. Таким образом, следует избегать введения ривароксабана дистальнее желудка, поскольку это может повлечь снижение всасывания и, соответственно, экспозиции ривароксабана.

Биодоступность (AUC и C_{max}) ривароксабана 20 мг при приеме внутрь в виде измельченной таблетки в смеси с яблочным пюре или суспендированной в воде, а также при введении через

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

желудочный зонд с последующим приемом жидкого питания была сравнима с биодоступностью целой таблетки. Учитывая предсказуемый дозозависимый фармакокинетический профиль ривароксабана, результаты данного исследования биодоступности применимы также и к более низким дозам ривароксабана.

Распределение

Связывание с белками плазмы у взрослых высокое и составляет приблизительно 92–95 %, основным связывающим компонентом является сывороточный альбумин. Объем распределения – умеренный, V_{ss} составляет приблизительно 50 л.

Биотрансформация и элиминация

У взрослых пациентов при приеме ривароксабана приблизительно 2/3 дозы ривароксабана подвергаются метаболизму и в дальнейшем выводятся равными частями почками и через кишечник. Оставшаяся 1/3 полученной дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизмененном виде, главным образом за счет активной почечной секреции.

Ривароксабан метаболизируется посредством изоферментов CYP3A4, CYP2J2, а также при помощи механизмов, независимых от системы цитохромов. Основными участками биотрансформации являются окисление морфолиновой группы и гидролиз амидных связей. Согласно данным, полученным *in vitro*, ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков P-gp (P-гликопротеина) и Bcrp (белка устойчивости рака молочной железы).

Неизмененный ривароксабан является самым важным соединением в человеческой плазме, основные или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким клиренсом. После внутривенного введения 1 мг ривароксабана период полувыведения составляет около 4,5 часов. После перорального приема выведение становится ограниченным скоростью абсорбции. 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.

Фармакокинетические данные у пациентов

У взрослых пациентов, получающих ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз в день для лечения острого ТГВ, геометрическое среднее концентраций (90 % предиктивный интервал) через 2−4 часа и примерно через 24 часа после приема дозы (что примерно соответствует максимальной и минимальной концентрациям в интервале дозирования) составило 215 (22−535) мкг/л и 32 (6−239) мкг/л, соответственно.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Соотношение фармакокинетических параметров и фармакодинамических эффектов (ФК/ФД) между концентрацией ривароксабана в плазме крови и несколькими конечными фармакодинамическими точками (ингибирование фактора Xa, протромбиновое время, АЧТВ, HepTest) оценивалось после приема широкого диапазона доз (от 5 до 30 мг два раза в сутки). Взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и активностью фактора Xa наилучшим образом продемонстрирована с использованием модели E_{max}. Для протромбинового времени модель линейной регрессии в целом лучше описывает данные. Угловой коэффициент значительно менялся в зависимости от реактивов, используемых для определения протромбинового времени. При использовании набора Neoplastin PT исходное значение протромбинового времени составило около 13 сек с наклоном линии около 3−4 сек (100 мкг/л). Результаты анализа соотношения ФК/ФД в исследованиях II и III фазы соответствовали

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

аналогичным показателям у здоровых пациентов.

Пол

У взрослых не было клинически значимых различий фармакокинетики и фармакодинамики среди мужчин и женщин.

Пожилой возраст

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

Различная масса тела

У взрослых критическая масса тела (менее 50 кг и более 120 кг) лишь незначительно влияла на концентрацию ривароксабана в плазме крови (менее 25 %). Коррекция дозы не требуется.

Межэтнические различия

Клинически значимых различий фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов европеоидной, афроамериканской, латиноамериканской, японской или китайской этнической принадлежности не наблюдалось.

Нарушение функции печени

У взрослых пациентов с циррозом печени и нарушением функции печени легкой степени (класс А по Чайлд-Пью) фармакокинетика ривароксабана лишь незначительно отличалась от соответствующих показателей в контрольной группе здоровых испытуемых (в среднем отмечалось увеличение AUC ривароксабана в 1,2 раза).

У пациентов с циррозом печени и нарушением функции печени средней степени (класс В по Чайлд-Пью) средняя AUC ривароксабана была значительно повышена (в 2,3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами. Несвязанная AUC увеличивалась в 2,6 раза. У этих пациентов также было снижено выведение ривароксабана почками, схожее с таковым у пациентов с нарушением функции почек средней степени. Данные по пациентам с тяжелым нарушением функции отсутствуют.

Подавление активности фактора Xa у пациентов с нарушением функции печени средней степени было выражено в 2,6 раза сильнее, чем у здоровых добровольцев; увеличение протромбинового времени в схожей степени возрастало в 2,1 раза. Пациенты с нарушением функции печени средней степени были более чувствительны к ривароксабану, что является следствием более тесной взаимосвязи фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров между концентрацией и протромбиновым временем. Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью (см. раздел 4.3.).

Нарушение функции почек

У взрослых пациентов наблюдалось увеличение экспозиции ривароксабана, коррелировавшее со снижением почечной функции, которая оценивалась измерением клиренса креатинина. У пациентов с легкой (КлКр 50−80 мл/мин), средней (КлКр 30−49 мл/мин) и тяжелой (КлКр 15−29 мл/мин) степенью нарушения функции почек концентрации ривароксабана в плазме крови (AUC) были повышены в 1,4, 1,5 и 1,6 раза соответственно. Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным. У пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью нарушения функции почек общее подавление активности

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

фактора Ха увеличивалось в 1,5, 1,9 и 2,0 раза соответственно по сравнению со здоровыми добровольцами; протромбиновое также увеличивалось в 1,3, 2,2 и 2,4 раза соответственно.
Данные о пациентах с КлКр <15 мл/мин отсутствуют.
Предполагается, что ривароксабан не подвергается диализу в связи с высоким связыванием с белками плазмы.
Не рекомендуется применять препарат у пациентов с КлКр <15 мл/мин. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с КлКр 15–29 мл/мин (см. раздел 4.4.).

Дети
Безопасность и эффективность ривароксабана у детей и подростков в возрасте до 18 лет по показанию профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения не установлены.

Абсорбция
Дети получали ривароксабан в виде таблеток или суспензии для приема внутрь во время или сразу после кормления или приема пищи, вместе с обычной порцией жидкости для обеспечения надлежащего дозирования у детей. Как у взрослых, так и у детей ривароксабан быстро всасывается после перорального приема препарата в лекарственной форме таблетки или гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь. Не отмечалось разницы ни в скорости, ни в степени всасывания между лекарственными формами таблетки и гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь. Данные о фармакокинетике у детей после внутривенного введения отсутствуют, поэтому абсолютная биодоступность ривароксабана у детей неизвестна. Было обнаружено снижение относительной биодоступности при увеличении доз (в мг/кг массы тела), на основании чего можно сделать предположение об ограничениях абсорбции для более высоких доз, даже при приеме с пищей. Ривароксабан в виде таблеток дозировкой 15 мг или 20 мг следует принимать во время кормления или во время еды (см. раздел 4.2.).

Распределение
Специфичные в отношении детей данные о связывании ривароксабана с белками плазмы отсутствуют. Данные о фармакокинетике у детей после внутривенного введения ривароксабана отсутствуют. V_{ss} у детей (возрастной диапазон от 0 до <18 лет) после перорального приема ривароксабана, спрогнозированный с помощью популяционного фармакокинетического моделирования, зависит от массы тела и может быть описан с помощью аллометрической функции со средним значением 113 л для субъекта с массой тела 82,8 кг.

Биотрансформация и элиминация
Специфичные в отношении детей данные о метаболизме отсутствуют. Данные о фармакокинетике у детей после внутривенного введения ривароксабана отсутствуют. Клиренс у детей (возрастной диапазон от 0 до <18 лет) после перорального приема ривароксабана, спрогнозированный с помощью популяционного фармакокинетического моделирования, зависит от массы тела и может быть описан с помощью аллометрической функции со средним значением 8 л/ч для субъекта с массой тела 82,8 кг. Средние геометрические значения периода полувыведения ($t_{1/2}$), рассчитанные с помощью популяционного фармакокинетического моделирования, уменьшаются с уменьшением возраста и варьируются от 4,2 часа у подростков до примерно 3 часов у детей в возрасте 2−12 лет, до 1,9 и 1,6 часа у детей в возрасте 0,5 − <2 лет и менее 0,5 года, соответственно.

Фармакокинетические данные у пациентов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Геометрическое среднее концентраций (90 % интервал) в интервалах времени отбора проб, примерно соответствующих максимальной и минимальной концентрации в интервале дозирования, у детей с острой ВТЭ, получающих ривароксабан в дозе, зависящей от массы тела, для получения экспозиции, соответствующей таковой у взрослых пациентов с ТГВ, получающих дозу 20 мг 1 раз в день, представлены в таблице 13.

Таблица 13. Сводная статистика (геометрическое среднее (90 % интервал)) равновесных концентраций ривароксабана в плазме крови (мкг/л) в зависимости от режима дозирования и возраста.

Временные интервалы								
Один раз в день	**N**	**от 12 до <18 лет**	**N**	**от 6 до <12 лет**				
2.5–4 часа спустя	171	241.5 (105–484)	24	229.7 (91.5–777)				
20–24 часа спустя	151	20.6 (5.69–66.5)	24	15.9 (3.42–45.5)				
Два раза в день	**N**	**от 6 до <12 лет**	**N**	**от 2 до <6 лет**	**N**	**от 0,5 до <2 лет**		
2,5–4 часа спустя	36	145.4 (46.0–343)	38	171.8 (70.7–438)	2	НР		
10–16 часов спустя	33	26.0 (7.99–94.9)	37	22.2 (0.25–127)	3	10.7 (НР)		
Три раза в день	**N**	**от 2 до <6 лет**	**N**	**от рождения до <2 лет**	**N**	**от 0,5 до <2 лет**	**N**	**от рождения до <0,5 лет**
0,5–3 часа спустя	5	164.7 (108–283)	25	111.2 (22.9–320)	13	114.3 (22.9–346)	12	108.0 (19.2–320)
7–8 часов спустя	3	33.2 (18.7–99.7)	23	18.7 (10.1–36.5)	12	21.4 (10.5–65.6)	11	16.1 (1.03–33.6)

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

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Пол
Анализ полученных данных не выявил существенных различий в экспозиции ривароксабана у детей разного пола.

Различная масса тела
У детей доза ривароксабана зависит от массы тела. Анализ данных, полученных для детей, не выявил значимого влияния недостаточной массы тела или ожирения на экспозицию ривароксабана.

Межэтнические различия
Анализ полученных данных не выявил значимых межэтнических различий в экспозиции

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ривароксабана у детей японской, китайской или азиатской этнической принадлежности за пределами Японии и Китая по сравнению с общей педиатрической популяцией.

Нарушение функции печени
Клинические данные для детей с нарушением функции печени отсутствуют.

Нарушение функции почек
Данные клинических исследований у детей в возрасте 1 года и старше со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин/1,73 м^2) отсутствуют.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ривароксабан, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Ядро таблетки:
Целлюлоза микрокристаллическая
Лактозы моногидрат
Гипромеллоза
Кроскармеллоза натрия
Натрия лаурилсульфат
Магния стеарат
Пленочное покрытие AquaPolish® P red 040.195C:
Гипромеллоза
Макрогол
Титана диоксид (Е171)
Оксид железа красный (Е172)

Ривароксабан, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Ядро таблетки:
Целлюлоза микрокристаллическая
Лактозы моногидрат
Гипромеллоза
Кроскармеллоза натрия
Натрия лаурилсульфат
Магния стеарат
Пленочное покрытие AquaPolish® P red 040.196C:
Гипромеллоза
Макрогол
Титана диоксид (Е171)
Оксид железа красный (Е172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Измельченные таблетки
Измельченные таблетки ривароксабана стабильны в воде и в яблочном пюре в течение 4 часов.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Форма выпуска и упаковка

Ривароксабан, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
По 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПВДХ/ПВХ и фольги алюминиевой.
10 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или 1, 2, 3, 4, 7 контурных ячейковых упаковок по 14 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную, разрешенную к использованию в РФ.

Ривароксабан, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
по 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПВДХ/ПВХ и фольги алюминиевой.
10 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или 1, 2, 4 или 7 контурных ячейковых упаковок по 14 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную, разрешенную к использованию в РФ.

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

Измельчение таблеток
Таблетки препарата Ингибса могут быть измельчены, суспендированы в 50 мл воды и введены через назогастральный или желудочный зонд после подтверждения положения зонда в желудке. После этого необходимо промыть зонд водой. В связи с тем, что абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения действующего вещества, необходимо избегать введения ривароксабана дистальнее желудка, в противном случае это может привести к снижению абсорбции и, следовательно, к снижению экспозиции действующего вещества. После введения измельченной таблетки препарата Ингибса 15 мг или 20 мг необходимо незамедлительно осуществить прием энтерального питания.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «ГЕРОФАРМ»
191119, г. Санкт–Петербург, ул. Звенигородская, д. 9
Телефон: +7(812) 703-79-75 (многоканальный)
Факс: +7(812) 703-79-76
Адрес электронной почты: inform@geropharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Российская Федерация
ООО «ГЕРОФАРМ»
Адрес: 196608, г. Санкт-Петербург, г. Пушкин, Ячевский проезд, д. 4, стр. 1.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18288
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Телефон: +7 (812) 493-55-01 (многоканальный)
Телефон горячей линии: 8-800-333-43-76 (звонок по России бесплатный)
Адрес электронной почты: inform@geropharm.ru, farmakonadzor@geropharm.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ингибса доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org/