ЛП-№(002724)-(РГ-RU) от 18.04.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ривароксабан Сандоз, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ривароксабан.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 15 мг ривароксабана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, натрия лаурилсульфат, кроскармеллоза натрия, краситель солнечный закат желтый (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки светло-оранжевого цвета, покрытые пленочной оболочкой с гравировкой "15" с одной стороны.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Взрослые в возрасте от 18 лет и старше

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

Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии.

Дети и подростки младше 18 лет с массой тела от 30 кг до 50 кг

Лечение венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и профилактика рецидивов ВТЭ у детей и подростков в возрасте до 18 лет с массой тела от 30 кг до 50 кг после не менее 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

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

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

Продолжительность лечения: терапия должна быть длительной при условии, что польза профилактики инсульта и системной тромбоэмболии превышает риск развития кровотечения (см. раздел 4.4.).

Действия при пропуске приема препарата

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

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

Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых

Рекомендованная начальная доза при лечении острых ТГВ или ТЭЛА составляет 15 мг два раза в сутки в течение первых 3 недель с последующим переходом на дозу 20 мг один раз в сутки для дальнейшего лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

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

При необходимости продления терапии для профилактики рецидивов ТГВ или ТЭЛА (после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА) рекомендованная доза препарата Ривароксабан Сандоз составляет 10 мг один раз в сутки. Пациентам с высоким риском рецидивирующего ТГВ или ТЭЛА, таким как пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или у которых развился рецидивирующий ТГВ или ТЭЛА при длительном

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

применении препарата Ривароксабан Сандоз в качестве вторичной профилактики в дозировке 10 мг один раз в сутки, необходимо назначить препарат Ривароксабан Сандоз в дозировке 20 мг один раз в сутки.

Продолжительность лечения определяется индивидуально после тщательной оценки пользы лечения относительно риска развития кровотечений (см. раздел 4.4.).

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

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

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

Действия при пропуске приема препарата

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

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

Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у детей и подростков

Лечение препаратом Ривароксабан Сандоз у детей и подростков в возрасте до 18 лет должно быть начато после не менее 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии (см. раздел 5.1.).

Доза для детей и подростков рассчитывается в зависимости от массы тела:

- масса тела от 30 кг до 50 кг:
  рекомендованная доза 15 мг ривароксабана один раз в сутки, что является максимальной суточной дозой;
- масса тела 50 кг или более:
  рекомендованная доза 20 мг ривароксабана один раз в сутки, что является максимальной суточной дозой.

На регулярной основе необходимо мониторировать вес ребенка и пересматривать дозу. Это необходимо, чтобы обеспечить поддержание терапевтической дозы. Корректировка дозы должна выполняться только на основании изменения массы тела.

Терапия у детей и подростков должна продолжаться по крайней мере в течение 3 месяцев. Длительность лечения может быть увеличена до 12 месяцев в случае клинической необходимости. Данные в поддержку снижения дозы у детей после 6 месяцев терапии отсутствуют. Соотношение польза-риск при длительности терапии свыше 3 месяцев должно оцениваться индивидуально, принимая во внимание риск рецидива тромбоза и потенциальный риск кровотечения.

Если прием дозы пропущен, необходимо принять пропущенную дозу как можно быстрее после того, как это заметили, но только в этот же день. Если это невозможно, пациент должен пропустить дозу и продолжить прием со следующей дозы в соответствии с назначением врача. Пациент не должен принимать двойную дозу для компенсации пропущенной дозы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

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

У пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, получающих терапию по показанию профилактика инсульта и системной тромбоэмболии, лечение АВК необходимо прекратить и начать лечение препаратом Ривароксабан Сандоз при показателе международного нормализованного отношения (МНО) ≤ 3,0.

При лечении ТГВ и ТЭЛА или профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых пациентов, а также при лечении ВТЭ и профилактике рецидивов ВТЭ у детей и подростков следует прекратить лечение АВК и назначить лечение препаратом Ривароксабан Сандоз при величине МНО ≤ 2,5.

При переходе пациентов с АВК на терапию препаратом Ривароксабан Сандоз значения МНО будут ошибочно завышенными после приема препарата Ривароксабан Сандоз. МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности препарата Ривароксабан Сандоз и поэтому не должно использоваться с этой целью (см. раздел 4.5.).

Переход с терапии препаратом Ривароксабан Сандоз на терапию антагонистами витамина К

Существует вероятность возникновения недостаточного антикоагулянтного эффекта при переходе с терапии препаратом Ривароксабан Сандоз на терапию АВК. В связи с этим необходимо обеспечить непрерывный достаточный антикоагулянтный эффект во время подобного перехода на альтернативный антикоагулянт. Следует отметить, что препарат Ривароксабан Сандоз может способствовать повышению значения МНО.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

применения препарата Ривароксабан Сандоз значение МНО может быть достоверно определено через 24 часа после приема последней дозы (см. разделы 4.5., 5.2.).

Дети

Детям, которые переводятся с препарата Ривароксабан Сандоз на АВК, необходимо продолжать прием препарата Ривароксабан Сандоз в течение 48 часов после приема первой дозы АВК. После двух дней совместного применения следует измерить МНО до приема следующей запланированной дозы препарата Ривароксабан Сандоз. Совместное применение препарата Ривароксабан Сандоз и АВК рекомендуется продолжать, пока МНО не достигнет ≥ 2,0. После прекращения применения препарата Ривароксабан Сандоз значение МНО может быть достоверно определено через 24 часа после приема последней дозы (см. раздел 4.5.).

Переход с терапии парентеральными антикоагулянтами на терапию препаратом Ривароксабан Сандоз

Для взрослых и детей, получающих парентеральные антикоагулянты, применение препарата Ривароксабан Сандоз следует начинать за 0–2 часа до времени следующего планового парентерального введения препарата (например, низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения непрерывного парентерального введения препарата (например, внутривенного введения нефракционированного гепарина).

Переход с терапии препаратом Ривароксабан Сандоз на терапию парентеральными антикоагулянтами

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Взрослые

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Имеющиеся ограниченные клинические данные демонстрируют значительное повышение концентраций ривароксабана в плазме крови у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КлКр) 15–29 мл/мин). Для лечения этой категории пациентов препарат Ривароксабан Сандоз следует применять с осторожностью. Применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов с КлКр < 15мл/мин (см. разделы 4.4., 5.2.).

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

- при назначении препарата Ривароксабан Сандоз с целью профилактики инсульта и системной тромбоэмболии пациентам с неклапанной фибрилляцией предсердий рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в сутки (см. раздел 5.2.);
- при назначении препарата Ривароксабан Сандоз с целью лечения ТГВ или ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ или ТЭЛА рекомендованная доза составляет 15 мг два раза в сутки в первые 3 недели. Затем, когда рекомендованная доза составит 20 мг один раз в сутки, следует рассмотреть снижение дозы с 20 мг до 15 мг один раз в сутки, если оцениваемый риск развития кровотечений у пациента превышает риск развития рецидива ТГВ и ТЭЛА. Рекомендации по применению дозы 15 мг основаны на фармакокинетическом (ФК)-моделировании и не были изучены в данной клинической ситуации (см. разделы 4.4., 5.1., 5.2.).

При применении препарата Ривароксабан Сандоз в дозировке 10 мг коррекция дозы не требуется.

Не требуется коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (КлКр 50–80 мл/мин) (см. раздел 5.2.).

Дети

- Дети и подростки с легкой степенью нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации 50–80 мл/мин/1,73 м^2): коррекция дозы не требуется на основании данных во взрослой популяции и ограниченного количества данных в детской популяции (см. раздел 5.2.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

- Дети и подростки со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин/1,73 м^2): препарат Ривароксабан Сандоз не рекомендуется в связи с отсутствием клинических данных (см. раздел 4.4.).

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Ривароксабан Сандоз противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, в том числе пациентам с циррозом печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью (см. разделы 4.3., 5.2.).

Для детей с нарушением функции печени клинические данные отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы в зависимости от возраста не требуется (см. разделы 4.4., 5.2.).

Риск развития кровотечения возрастает с возрастом (см. раздел 4.4.).

Масса тела

Коррекция дозы в зависимости от массы тела не требуется (см. раздел 4.4., 5.2.).

Доза у детей определяется в зависимости от массы тела.

Пол

Коррекция дозы в зависимости от пола не требуется (см. раздел 5.2.).

Кардиоверсия

Лечение препаратом Ривароксабан Сандоз 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 Ривароксабан Сандоз должно начинаться по меньшей мере за 4 часа до кардиоверсии (см. разделы 5.1. и 5.2.). Перед кардиоверсией все пациенты должны подтвердить, что они принимали препарат Ривароксабан Сандоз в соответствии с рекомендациями. Решение о начале и продолжительности лечения должно

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

приниматься с учетом существующих рекомендаций по антикоагулянтной терапии у пациентов, которым проводится кардиоверсия.

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

Имеется ограниченный опыт применения сниженной дозы ривароксабана 15 мг один раз в сутки (или ривароксабана 10 мг один раз в сутки у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (КлКр 30–49 мл/мин)) в комбинации с ингибитором рецептора P2Y12. Рекомендуется продолжать эту схему терапии в течение максимум 12 месяцев после ЧКВ со стентированием у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, которым требуется терапия антикоагулянтами для приема внутрь (см. разделы 4.4. и 5.1.).

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

Дети

Эффективность и безопасность препарата Ривароксабан Сандоз у детей в возрасте от 0 до <18 лет по показанию профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения не установлена. Данные отсутствуют. В связи с этим препарат Ривароксабан Сандоз не рекомендуется к применению у детей в возрасте до 18 лет по показаниям иным, чем лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ.

Способ применения

Взрослые

Внутрь. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг следует принимать вместе с пищей (см. раздел 5.2.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

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

Предварительно измельченная таблетка препарата Ривароксабан Сандоз может быть введена через назогастральный зонд после подтверждения положения зонда в желудке (см. разделы 5.2., 6.6.).

Дети с массой тела не менее 30 кг

Внутрь. Пациент должен проглатывать таблетку с жидкостью. Препарат Ривароксабан Сандоз следует принимать во время еды (см. раздел 5.2.). Препарат Ривароксабан Сандоз следует принимать с интервалом примерно 24 часа.

Если у пациента наблюдается рвота сразу или в течение 30 минут после приема дозы, необходим прием новой дозы. Однако, если пациента вырвало позднее 30 минут после приема дозы, повторного приема дозы не требуется, и следующая доза должна быть получена по расписанию.

Нельзя делить таблетку с целью получения части дозы от таблетки.

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, препарат Ривароксабан Сандоз должен быть принят в форме суспензии для приема внутрь. Если суспензия для приема внутрь не доступна в настоящий момент, назначают прием таблетки дозировкой 15 мг или 20 мг, которая измельчена и смешана с водой или яблочным пюре непосредственно перед применением и пероральным приемом.

Измельченная таблетка препарата Ривароксабан Сандоз может быть введена через назогастральную трубку или желудочный зонд (см. разделы 5.2., 6.6.).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ривароксабану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Клинически значимое активное кровотечение.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

- Повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, недавние операции на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или серьезные патологии сосудов головного или спинного мозга.
- Сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, дабигатрана этексилат, апиксабан и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан (см. раздел 4.2.) или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера (см. раздел 4.5.).
- Заболевания печени, протекающие с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса B и C по классификации Чайлд-Пью (см. раздел 5.2.).
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Риск кровотечения

Как и при приеме других антикоагулянтов, необходимо тщательно наблюдать пациентов, принимающих препарат Ривароксабан Сандоз, для выявления признаков кровотечения. Препарат рекомендуется принимать с осторожностью при состояниях с повышенным риском кровотечения. В случае тяжелого кровотечения прием препарата Ривароксабан Сандоз должен быть прекращен (см. раздел 4.9.).

В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (а именно: кровотечение из носа, десен, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, включая

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

аномальное вагинальное или усиленное менструальное кровотечение) и анемия наблюдались чаще при длительном лечении ривароксабаном по сравнению с лечением АВК. Таким образом, в дополнение к надлежащему клиническому наблюдению, лабораторное исследование гемоглобина/гематокрита может быть значимым для выявления скрытых кровотечений и количественной оценки клинической значимости явных кровотечений в случаях, когда применимо.

Несколько подгрупп пациентов, указанных ниже, имеют повышенный риск кровотечения. Необходимо тщательно наблюдать таких пациентов после начала лечения на признаки и симптомы осложнений в виде кровотечений и анемии (см. раздел 4.8.).

При любом необъяснимом снижении гемоглобина или артериального давления необходимо искать источник кровотечения.

При терапии ривароксабаном не требуется рутинный мониторинг его экспозиции. Тем не менее, измерение концентрации ривароксабана с помощью откалиброванного 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., 5.2.).

Дети

Имеются ограниченные данные о применении у детей с тромбозом вен головного мозга и венозных синусов, у которых есть инфекция ЦНС (см. раздел 5.1.). Необходимо тщательно оценивать риск кровотечения перед назначением и во время терапии ривароксабаном.

Нарушение функции почек

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КлКр <30 мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме может быть значительно повышенной (в 1,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечений. Препарат Ривароксабан Сандоз должен применяться с осторожностью у пациентов с КлКр 15–29 мл/мин. Применение препарата у пациентов с КлКр <15 мл/мин не рекомендуется (см. разделы 4.2., 5.2.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Препарат Ривароксабан Сандоз следует применять с осторожностью у пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих сопутствующие препараты, которые увеличивают концентрацию ривароксабана в плазме (см. раздел 4.5.).

Препарат Ривароксабан Сандоз не рекомендуется к применению у детей и подростков со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин/1,73м^2) в связи с отсутствием клинических данных.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Применение препарата Ривароксабан Сандоз не рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми препаратами (такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) или ингибиторами ВИЧ-протеаз (например, ритонавиром). Эти препараты являются мощными ингибиторами CYP3A4 и Р-гликопротеина. Таким образом, эти препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимых значений (в 2,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечений. Клинические данные о сопутствующем системном лечении детей мощными ингибиторами одновременно CYP3A4 и Р-гликопротеина отсутствуют (см. раздел 4.5.).

Следует соблюдать осторожность, если пациент одновременно получает лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетилсалициловую кислоту и ингибиторы агрегации тромбоцитов или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Пациентам с риском развития язвообразования в желудочно-кишечном тракте может быть назначено соответствующее профилактическое лечение (см. раздел 4.5.).

Другие факторы риска кровотечений

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

- врожденная или приобретенная склонность к кровотечениям;
- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

- другие заболевания желудочно-кишечного тракта без активного изъязвления, которые потенциально могут привести к осложнениям в виде кровотечений (например, воспалительное заболевание кишечника, эзофагит, гастрит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь);
- сосудистая ретинопатия;
- бронхоэктазы или легочное кровотечение в анамнезе.

Пациенты с раком

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

Применение ривароксабана у пациентов со злокачественными новообразованиями и высоким риском кровотечения противопоказано (см. раздел 4.3.).

Пациенты с искусственными клапанами сердца

Ривароксабан не следует применять для профилактики тромбозов у пациентов, перенесших недавно транскатетерную замену аортального клапана. Безопасность и эффективность препарата Ривароксабан Сандоз не изучались у пациентов с искусственными клапанами сердца, следовательно, нет данных, подтверждающих, что применение препарата Ривароксабан Сандоз обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект у данной категории пациентов. Применение препарата Ривароксабан Сандоз не рекомендуется у данной группы пациентов.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом

Применение пероральных антикоагулянтов прямого действия, включая ривароксабан, не рекомендуется у пациентов, имеющих тромбозы в анамнезе, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром. В частности, у пациентов с тройным позитивным антифосфолипидным синдромом (наличие волчаночного антикоагулянта, антител к

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину I) терапия пероральными антикоагулянтами прямого действия может сопровождаться повышенной частотой рецидивов тромботических событий в сравнении с терапией антагонистами витамина К.

Пациенты с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, перенесшие ЧКВ со стентированием

Имеются данные интервенционного клинического исследования, первичной целью которого являлась оценка безопасности у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, перенесших ЧКВ со стентированием. Данные по эффективности у данной популяции ограничены (см. разделы 4.2., 5.1.). Данные по таким пациентам с инсультом/транзиторной ишемической атакой в анамнезе отсутствуют.

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

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

Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция

При выполнении нейроаксиальной анестезии (спинальной/эпидуральной анестезии) или спинальной/эпидуральной пункции у пациентов, получающих антитромботические препараты с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, существует риск развития эпидуральной или спинальной гематомы, которая может привести к длительному или постоянному параличу.

Риск этих событий может повышаться при послеоперационном применении постоянных эпидуральных катетеров или сопутствующей терапии лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз. Травматичное выполнение эпидуральной или спинномозговой пункции или повторная пункция также могут повышать риск. Пациенты должны

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

находиться под наблюдением для выявления признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость ног, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических расстройств необходима срочная диагностика и лечение. Врач должен сопоставить потенциальную пользу и риск перед проведением нейроаксиального вмешательства пациентам, получающим антикоагулянты или которым планируется назначение антикоагулянтов с целью профилактики тромбозов. Опыт клинического применения ривароксабана в дозировках 15 мг и 20 мг в описанных ситуациях отсутствует.

С целью снижения потенциального риска кровотечения, ассоциированного с одновременным применением ривароксабана и выполнением нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезии или спинальной пункции, следует учитывать фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку или удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию лучше проводить тогда, когда антикоагулянтный эффект ривароксабана оценивается как слабый (см. раздел 5.2.). Однако точное время для достижения достаточно низкого антикоагулянтного эффекта у каждого пациента неизвестно и должно оцениваться в сравнении со срочностью диагностической процедуры.

Основываясь на общих фармакокинетических характеристиках, эпидуральный катетер извлекают по истечении как минимум двукратного периода полувыведения, т. е. не ранее чем через 18 часов после последнего приема ривароксабана для молодых пациентов и не ранее чем через 26 часов для пожилых пациентов (см. раздел 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 нейроаксиального катетера у детей, принимающих препарат Ривароксабан Сандоз, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

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

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

Прием препарата Ривароксабан Сандоз следует возобновить как можно скорее после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, если лечащим врачом установлено, что это позволяет клиническая ситуация и достигнут адекватный гемостаз (см. раздел 5.2.).

Пациенты пожилого возраста

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

Дерматологические реакции

При проведении постмаркетинговых наблюдений сообщалось о случаях возникновения серьезных кожных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона / токсический эпидермальный некролиз и лекарственно-индуцированную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), на фоне применения ривароксабана (см. раздел 4.8.). Пациенты, по-видимому, подвергаются наибольшему риску возникновения этих реакций на ранних этапах лечения: начало реакции в большинстве случаев происходит в течение первых недель лечения. При первом появлении тяжелой кожной сыпи (например, при ее распространении, интенсификации и/или образовании волдырей) или при наличии каких-либо других симптомов гиперчувствительности, связанных с поражением слизистой оболочки, следует прекратить терапию ривароксабаном.

Вспомогательные вещества

Препарат Ривароксабан Сандоз содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозно-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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Препарат Ривароксабан Сандоз содержит краситель солнечный закат желтый (Е110), который может вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Степень межлекарственных взаимодействий у детей неизвестна. Приведенные ниже данные о взаимодействии, полученные у взрослых пациентов, и предупреждения в разделе 4.4. должны быть приняты во внимание для педиатрической популяции.

Ингибиторы CYP3A4 и P-гликопротеина

Совместное применение ривароксабана и кетоконазола (400 мг один раз в сутки) или ритонавира (600 мг два раза в сутки) приводило к повышению средней AUC (площадь под кривой «концентрация-время») ривароксабана в 2,6 раза / 2,5 раза и увеличению средней C_{max} (максимальная концентрация) ривароксабана в 1,7 раза / 1,6 раза со значительным усилением фармакодинамических эффектов данного препарата, что может приводить к увеличению риска кровотечения. В связи с этим препарат Ривароксабан Сандоз не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение азоловыми противогрибковыми препаратами, такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол или ингибиторами протеазы ВИЧ. Эти активные вещества являются мощными ингибиторами и CYP3A4, и P-гликопротеина (см. раздел 4.4.).

Ожидается, что активные вещества, сильно ингибирующие только один из путей выведения ривароксабана, или CYP3A4, или P-гликопротеин, в меньшей степени увеличивают концентрацию ривароксабана в плазме.

Например, кларитромицин (500 мг два раза в сутки), который считается мощным ингибитором CYP3A4 и умеренным ингибитором P-гликопротеина, вызывал увеличение значений средней AUC ривароксабана в 1,5 раза и увеличение C_{max} в 1,4 раза. Взаимодействие с кларитромицином считается клинически незначимым для большинства пациентов, но может быть потенциально значимым для пациентов из группы высокого риска (для пациентов с нарушением функции почек) (см. раздел 4.4.).

Эритромицин (500 мг три раза в сутки), умеренный ингибитор CYP3A4 и P-гликопротеина, вызывал увеличение значений средней AUC и C_{max} ривароксабана в 1,3 раза.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Взаимодействие с эритромицином считается клинически незначимым для большинства пациентов, но может быть потенциально значимым для пациентов из группы высокого риска.

У пациентов с легкой степенью нарушения функции почек эритромицин (500 мг три раза в сутки) вызывал увеличение значений средней AUC ривароксабана в 1,8 раза и C_{max} в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов со средней степенью нарушения функции почек эритромицин вызывал увеличение значений средней AUC ривароксабана в 2,0 раза и C_{max} в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Эффект эритромицина является аддитивным к нарушению функции почек (см. раздел 4.4.).

Флуконазол (400 мг один раз в сутки), который считается умеренным ингибитором CYP3A4, вызывал увеличение средней AUC ривароксабана в 1,4 раза и увеличение средней C_{max} в 1,3 раза. Взаимодействие с флуконазолом считается клинически незначимым для большинства пациентов, но может быть потенциально значимым для пациентов из группы высокого риска (для пациентов с нарушением функции почек (см. раздел 4.4.)).

На основании имеющихся ограниченных клинических данных необходимо избегать совместного применения ривароксабана с дронедароном.

Антикоагулянты

После одновременного применения эноксапарина (однократная доза 40 мг) и ривароксабана (однократная доза 10 мг) наблюдался суммационный эффект в отношении анти-Ха активности, 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., 4.4.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

НПВП/ингибиторы агрегации тромбоцитов

После совместного применения ривароксабана (15 мг) и напроксена в дозе 500 мг клинически значимого увеличения времени кровотечения не наблюдалось. Тем не менее, у отдельных лиц возможен более выраженный фармакодинамический ответ.

Не наблюдалось клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при совместном применении ривароксабана и 500 мг ацетилсалициловой кислоты.

Клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг, за которой следует поддерживающая доза 75 мг) не продемонстрировал фармакокинетического взаимодействия с ривароксабаном (15 мг), но в подгруппе пациентов наблюдалось значимое увеличение времени кровотечения, которое не коррелировало со степенью агрегации тромбоцитов и содержанием Р-селектина или GPIIb/IIIa-рецептора.

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении с НПВП (включая ацетилсалициловую кислоту) и ингибиторами агрегации тромбоцитов, поскольку применение этих препаратов обычно повышает риск кровотечения (см. раздел 4.4.).

СИОЗС / СИОЗСН

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

Варфарин

Переход пациентов с 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) увеличивал протромбиновое время/МНО (Neoplastin) в большей степени, чем при простом суммировании эффектов (отдельные значения МНО могут достигать 12), в то время как

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

влияние на АЧТВ, подавление активности фактора Ха и эндогенный потенциал тромбина (ЭПТ) были аддитивными.

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов ривароксабана во время переходного периода, в качестве тестов, на которые не оказывает влияние варфарин, можно использовать определение анти-Ха активности, протромбиназо-индуцированное время свертывания (PiCT) и HepTest. Начиная с 4-го дня после приема последней дозы варфарина все лабораторные показатели (в том числе ПВ, АЧТВ, ингибирование активности фактора Ха и ЭПТ (эндогенный потенциал тромбина)) отражали только влияние ривароксабана.

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов варфарина во время переходного периода, может быть использовано измерение величины МНО при $C_{промежут}$ ривароксабана (спустя 24 часа после предыдущего приема ривароксабана), поскольку ривароксабан оказывает минимальный эффект на этот показатель в данный момент времени.

Фармакокинетического взаимодействия между варфарином и ривароксабаном не наблюдалось.

Индукторы CYP3A4

Совместное применение ривароксабана и рифампицина, являющегося мощным индуктором CYP3A4, приводило к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50 % и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное применение ривароксабана с другими мощными индукторами CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами Зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)) также может привести к снижению концентраций ривароксабана в плазме крови. Следовательно, необходимо избегать одновременного применения мощных индукторов CYP3A4, кроме случаев, когда у пациента тщательно контролируют признаки и симптомы тромбоза.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Прочая сопутствующая терапия

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

Ривароксабан не ингибирует и не индуцирует никакие из основных изоформ CYP, таких как CYP3A4.

Влияние на лабораторные параметры

Ривароксабан оказывает влияние на показатели свертываемости крови (ПВ, АЧТВ, НерТest) в связи со своим механизмом действия (см. раздел 5.1.).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины детородного возраста должны избегать беременности во время терапии ривароксабаном.

Беременность

Безопасность и эффективность применения препарата Ривароксабан Сандоз у беременных женщин не установлены. Данные, полученные в исследованиях на животных, показали репродуктивную токсичность. Вследствие возможной репродуктивной токсичности, риска развития кровотечения и данных о способности ривароксабана проникать через плаценту препарат Ривароксабан Сандоз противопоказан во время беременности (см. раздел 4.3.).

Лактация

Безопасность и эффективность применения препарата Ривароксабан Сандоз у женщин в период грудного вскармливания не установлены. Данные, полученные у животных, показывают, что ривароксабан выделяется с грудным молоком. Поэтому препарат Ривароксабан Сандоз противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3.).

Необходимо принять решение об отмене грудного вскармливания или прекращении/приостановлении терапии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Фертильность

Специальных исследований по оценке влияния ривароксабана на фертильность у человека не проводилось. Исследования показали, что ривароксабан не влияет на мужскую и женскую фертильность у крыс.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Суммарно 69 608 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	6 097	10 мг	39 дней

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

тазобедренного или коленного сустава			
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: 10 мг или 20 мг	21 месяц
Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у новорожденных и детей в возрасте до <18 лет после начальной стандартной антикоагулянтной терапии	329	Доза, скорректированная в зависимости от массы тела, для достижения экспозиции, наблюдавшейся у взрослых, получавших 20 мг ривароксабана один раз в день для лечения ТГВ	12 месяцев
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии	7 750	20 мг	41 месяц

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения			
Профилактика атеротромботических событий у пациентов после острого коронарного синдрома (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 ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

реакций», см. раздел 4.4.) (Таблица 2). Наиболее часто регистрировались такие кровотечения, как 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 пациентов.

Показание	**Любое кровотечение**	**Анемия**
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 <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
	6,7 на 100	0,15 на 100

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Профилактика атеротромботических событий у пациентов с ИБС или ЗПА	пациенто-лет	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 препарата Ривароксабан Сандоз, приведена в Таблице 3 ниже с разделением по системно-органным классам (MedDRA) и по частоте.

Частота встречаемости определяется как:

очень часто (≥1/10),

часто (≥1/100, но <1/10),

нечасто (≥1/1 000, но <1/100),

редко (≥1/10 000, но <1/1 000),

очень редко (<1/10 000),

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Анемия (включая соответствующие лабораторные показатели)	Тромбоцитоз (включая повышение количества тромбоцитов)[A], тромбоцитопения			
Нарушения со стороны иммунной системы				
	Аллергическая реакция, аллергический дерматит, ангионевротический отек и аллергический отек		Анафилактические реакции, включая анафилактический шок	
Нарушения со стороны нервной системы				
Головокружение, головная боль	Внутримозговое и внутричерепное кровоизлияние, обморок			
Нарушения со стороны органа зрения				
Кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)				
Нарушения со стороны сердца				
	Тахикардия			
Нарушения со стороны сосудов				

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Снижение артериального давления, гематома				
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Носовое кровотечение, кровохарканье			Эозинофильная пневмония	
Желудочно-кишечные нарушения				
Кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор[A], диарея, рвота[A]	Сухость во рту			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
Повышение активности трансаминаз	Нарушение функции печени, повышение концентрации	Желтуха, повышение концентрации конъюгированн		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

	билирубина, повышение активности щелочной фосфатазы[A] крови, повышение активности ГГТ[A]	ого билирубина (с сопутствующим повышением активности АЛТ или без него), холестаз, гепатит (включая гепатоцеллюлярное повреждение)		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
Кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния	Крапивница		Синдром Стивенса-Джонсона / токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани				
Боль в конечностях[A]	Гемартроз	Кровоизлияние в мышцу		Компартмент-синдром как следствие кровотечения
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
Кровотечение из урогенитального тракта (включая				Почечная недостаточность / острая

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

гематурию и менорраги[B]), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина крови, повышение концентрации мочевины крови)				почечная недостаточность как следствие кровотечения, достаточного для того, чтобы вызвать гипоперфузию
Общие нарушения и реакции в месте введения				
Лихорадка[A], периферический отек, снижение общей физической силы и энергии (включая слабость и астению)	Ухудшение общего самочувствия (включая недомогание)	Локальный отек[A]		
Лабораторные и инструментальные данные				
	Повышение активности ЛДГ[A], повышение активности липазы[A], повышение			

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

	активности амилазы[A]			
Травмы, интоксикации и осложнения процедур				
Кровотечение после процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома, выделение секрета из раны[A]		Сосудистая псевдоаневризма[C]		

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

B: наблюдались при лечении ТГВ, ТЭЛА и 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 явлений

Учитывая фармакологический механизм действия, применение препарата Ривароксабан Сандоз 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. «Лечение кровотечений»). В клинических исследованиях

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

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 быть повышенным у определенных групп пациентов, например, у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз (см. раздел 4.4. «Риск кровотечения»). Менструальное кровотечение может быть более обильным и/или продолжительным.

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

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

Дети

Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ

Оценка безопасности у детей и подростков основана на данных по безопасности открытых исследований с активным контролем (двух исследований II фазы и одного III фазы) с участием детей в возрасте от рождения до <18 лет. Данные по безопасности были в целом сопоставимыми для ривароксабана и препарата сравнения в различных возрастных группах детей. В целом профиль безопасности у 412 детей и подростков, получавших ривароксабан,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

был аналогичен профилю безопасности, наблюдаемому во взрослой популяции, и сохранялся в разных возрастных группах, хотя оценка ограничена небольшим количеством пациентов.

Головная боль (очень часто, 16,7 %), лихорадка (очень часто, 11,7 %), носовое кровотечение (очень часто, 11,2 %), рвота (очень часто, 10,7 %), тахикардия (часто, 1,5 %), повышение концентрации билирубина (часто, 1,5 %) и повышение концентрации конъюгированного билирубина (редко, 0,7 %) регистрировались у педиатрических пациентов чаще, чем у взрослых. Как и во взрослой популяции, менорргия наблюдалась у 6,6 % (часто) девочек-подростков после менархе. Тромбоцитопения, наблюдаемая в рамках пострегистрационного мониторинга во взрослой популяции, в клинических исследованиях среди педиатрической популяции наблюдалась часто (4,6 %). Нежелательные лекарственные реакции у детей были в основном от легкой до умеренной степени тяжести.

Сообщение о подозреваемых нежелательных явлениях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефоны: +7 (800) 550 99 03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

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. раздел 4.9. «Лечение кровотечений»). Данные у детей ограничены. В связи с ограниченным всасыванием

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

ожидается формирование плато концентрации препарата без дальнейшего увеличения его средней концентрации в плазме крови при применении супратерапевтических доз, равных 50 мг ривароксабана или выше 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.

В случае передозировки препаратом Ривароксабан Сандоз для снижения всасывания может применяться активированный уголь.

Лечение кровотечений

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием ривароксабана следует отложить, или, при необходимости, вообще отменить лечение данным препаратом. Период полувыведения ривароксабана у взрослых составляет приблизительно 5–13 часов. Период полувыведения у детей, спрогнозированный с помощью популяционного фармакокинетического моделирования, короче (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, восполнение объема жидкости 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 специфические прокоагулянтные препараты, например концентрат протромбинового комплекса, концентрат активированного протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор VIIa (r-FVIIa). Однако в настоящее время опыт применения данных препаратов у взрослых и детей, получающих ривароксабан, весьма ограничен. Данные рекомендации также

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

основаны на ограниченных неклинических данных. Возможность повторного введения рекомбинантного фактора VIIa и титрование дозы следует рассматривать в зависимости от снижения активности кровотечения. В зависимости от местной доступности, в случае большого кровотечения следует рассмотреть возможность консультации со специалистом по коагуляции (см. раздел 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 взрослых, получающих ривароксабан. Отсутствует опыт применения данных препаратов у детей, получающих ривароксабан. Научное обоснование целесообразности или опыт применения системного гемостатического препарата десмопрессин у пациентов, получающих ривароксабан, отсутствует. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться при проведении диализа.

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 ривароксабана в плазме крови (r = 0,98), если для анализа

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

используется набор Neoplastin. При использовании других реактивов результаты будут отличаться. Протромбиновое время следует измерять в секундах, поскольку МНО откалибровано и сертифицировано только для производных кумарина и не может применяться для других антикоагулянтов.

У пациентов, получающих ривароксабан для лечения и профилактики рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), 5/95 процентили для протромбинового времени (Neoplastin) через 2–4 часа после приема таблетки (т. е. на максимуме эффекта) варьируют от 17 до 32 секунд при приеме 15 мг ривароксабана два раза в сутки, и от 15 до 30 секунд при приеме 20 мг ривароксабана один раз в сутки. 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 сутки, и через 18–30 часов после приема таблетки – от 13 до 20 секунд при приеме 20 мг один раз в сутки.

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 сутки, и от 10 до 50 секунд у пациентов с нарушением функции почек средней степени, принимающих 15 мг один раз в сутки. 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 сутки, и от 12 до 26 секунд у пациентов с нарушением функции почек средней степени, принимающих 15 мг один раз в сутки.

В клиническом фармакологическом исследовании изменения фармакодинамики ривароксабана у здоровых взрослых добровольцев (n = 22) было выявлено 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 сильное и быстрое общее влияние на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

обратимость изменений в генерации эндогенного тромбина, чем 4-факторный концентрат протромбинового комплекса (см. раздел 4.9.).

У пациентов, которым проводятся большие ортопедические операции, 5/95-процентили значений для протромбинового времени (Neoplastin) через 2–4 часа после приема таблетки (т. е. на максимуме эффекта) варьируют от 13 до 25 секунд.

У пациентов, получающих ривароксабан для лечения и профилактики рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), 5/95-процентили для протромбинового времени (Neoplastin) через 2–4 часа после приема таблетки (т. е. на максимуме эффекта) варьирует от 17 до 32 секунд у пациентов, принимающих 15 мг два раза в сутки, и от 15 до 30 секунд у пациентов, принимающих 20 мг один раз в сутки.

Также ривароксабан дозозависимо увеличивает АЧТВ и результат HepTest; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана. В период лечения ривароксабаном проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется. Однако, если для этого есть клиническое обоснование, концентрация ривароксабана может быть измерена при помощи калиброванного количественного теста анти-Ха активности (например, STA – Liquid Anti-Xa, производитель Диагностика Стаго САС, Франция или аналогичный) (см. раздел 5.2.).

Дети

Протромбиновое время (Neoplastin), АЧТВ и анти-Ха активность, измеренные 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 концентрацией ривароксабана в плазме крови у детей). При использовании теста анти-Ха активности для

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

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 детей

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 сутки у взрослых пациентов с ТГВ, что подтверждено в исследовании III фазы (см. раздел 5.2.).

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

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 4 и 5 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

кровотечением, возникшим на фоне терапии, а в группе препарата сравнения – 45 детей (27,8 %).

Таблица 4. Результаты профиля эффективности в конце основного периода лечения.

Событие	**Ривароксабан N=335***	**Препарат сравнении 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Таблица 5. Результаты профиля безопасности в конце основного периода лечения.

Событие	Ривароксабан N=329*	Препарат сравнении 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.

Пациенты с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, перенесшие чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием

Было проведено рандомизированное, открытое многоцентровое исследование (PIONEER AF-PCI) для сравнения безопасности двух режимов дозирования ривароксабана в сравнении с одним режимом дозирования антагониста витамина К (АВК) с участием 2124 пациентов с 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 сутки (10 мг один раз в сутки у пациентов с клиренсом креатинина КлКр 30–49 мл/мин) и ингибитор рецептора P2Y12. Группа 2

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

получала 2,5 мг ривароксабана два раза в сутки 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 сутки у пациентов с КлКр 30– 49 мл/мин) один раз в сутки с ацетилсалициловой кислотой в низкой дозе. Группа 3 получала АВК в скорректированной дозе и двойную антитромбоцитарную терапию в течение 1, 6 или 12 месяцев с последующим переходом на АВК в скорректированной дозе, с 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.

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 по сравнению с терапией варфарином. Средняя продолжительность периода наблюдения составила 569

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

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; 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 сутки 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 (вариационный коэффициент) в диапазоне от 30 до 40 %.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Всасывание ривароксабана зависит от места высвобождения в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Снижение AUC и C_{max} на 29 % и 56 % соответственно наблюдалось при введении гранулята ривароксабана в проксимальный отдел тонкой кишки в сравнении с приемом целой таблетки. Экспозиция препарата также уменьшается при его введении в дистальный отдел тонкой кишки или восходящую ободочную кишку. Следует избегать введения ривароксабана в желудочно-кишечный тракт дистальнее желудка, поскольку это может повлечь снижение всасывания и, соответственно, экспозиции препарата. Биодоступность (AUC и C_{max}) ривароксабана 20 мг при приеме внутрь в виде измельченной таблетки в смеси с яблочным пюре или суспендированной в воде, а также при введении через желудочный зонд с последующим приемом жидкого питания была сравнима с биодоступностью целой таблетки. Учитывая предсказуемый дозозависимый фармакокинетический профиль ривароксабана, результаты данного исследования биодоступности применимы также и к более низким дозам.

Дети

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

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.

Дети

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

Биотрансформация и элиминация

У взрослых пациентов при приеме ривароксабана приблизительно 2/3 от полученной 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 наиболее значимым соединением в плазме человека, основные или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким клиренсом. Период полувыведения после внутривенного введения дозы 1 мг составляет около 4,5 часов. После перорального приема выведение становится ограниченным скоростью абсорбции. При выведении ривароксабана

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

из плазмы конечный период полувыведения составляет от 5 до 9 часов у молодых пациентов и от 11 до 13 часов – у пожилых пациентов.

Дети

Специфичные в отношении детей данные о метаболизме отсутствуют. Данные о фармакокинетике у детей после внутривенного введения ривароксабана отсутствуют. Клиренс у детей (возрастной диапазон от 0 до <18 лет) после перорального приема ривароксабана, спрогнозированный с помощью популяционного фармакокинетического моделирования, зависит от массы тела и может быть описан с помощью аллометрической функции со средним значением 8 л/ч для субъекта с массой тела 82,8 кг. Средние геометрическое 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.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Пол

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

Лица пожилого возраста

У пожилых пациентов концентрации ривароксабана в плазме крови выше, чем у молодых пациентов; среднее значение AUC приблизительно в 1,5 раза превышает соответствующие значения у молодых пациентов, главным образом, вследствие снижения (вероятного) общего и почечного клиренса (см. раздел 4.2.). Коррекция дозы не требуется.

Масса тела

У взрослых критическая масса тела (менее 50 кг и более 120 кг) лишь незначительно влияла на концентрацию ривароксабана в плазме крови (менее 25 %) (см. раздел 4.2.). Коррекция дозы не требуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

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

Межэтнические различия

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

Анализ полученных данных не выявил значимых межэтнических различий в экспозиции ривароксабана у детей японской, китайской или азиатской этнической принадлежности за пределами Японии и Китая по сравнению с общей педиатрической популяцией.

Нарушение функции печени

У взрослых пациентов с циррозом печени и нарушением функции печени легкой степени (класс А по Чайлд-Пью) фармакокинетика ривароксабана лишь незначительно отличалась от соответствующих показателей в контрольной группе здоровых добровольцев (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 печени 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса B и C по классификации Чайлд-Пью (см. раздел 4.3.).

Клинические данные для детей с нарушением функции печени отсутствуют.

Нарушение функции почек

У взрослых пациентов наблюдалось увеличение экспозиции ривароксабана, коррелировавшее со снижением почечной функции, которая оценивалась измерением 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 фактора Xa увеличивалось в 1,5, 1,9 и 2,0 раза соответственно по сравнению со здоровыми добровольцами; протромбиновое время также увеличивалось в 1,3, 2,2 и 2,4 раза соответственно.

Данные о применении ривароксабана у пациентов 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.).

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/1,73м^2) отсутствуют.

Фармакокинетические данные у пациентов

У взрослых пациентов, получающих ривароксабан в дозе 20 мг один раз в сутки 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

максимальной и минимальной концентрациям в интервале дозирования) составило 215 (22–535) мкг/л и 32 (6–239) мкг/л соответственно.

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 сутки, представлены в Таблице 6.

Таблица 6. 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 сутки	**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 сутки	**N**	**от 6 до <12 лет**	**N**	**от 2 до <6 лет**	**N**	**от 0,5 до <2 лет**		
2,5–4 часа спустя	36	145,4 (46,0–343)	38	171,8 (70,7–438)	2	н.р.		
10–16 часов спустя	33	26,0 (7,99–94,9)	37	22,2 (0,25–127)	3	10,7 (н.р.–н.р.)		
Три раза в сутки	**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**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

0,5–3 часа спустя	5	164,7 (108–283)	25	111,2 (22,9–320)	13	114,3 (22,9–346)	12	108,0 (19,2–320)
7–8 часов спустя	5	33,2 (18,7–99,7)	23	18,7 (10,1–36,5)	12	21,4 (10,5–65,6)	11	16,1 (1,03–33,6)

н. р. – не рассчитывалось

Значение ниже нижнего предела количественного определения (НПКО) были заменены на ½ НПКО для расчета статистики (НПКО = 0,5 мкг/л).

Соотношение фармакокинетических параметров и фармакодинамических эффектов

Соотношение фармакокинетических параметров и фармакодинамических эффектов (ФК/ФД) между концентрацией ривароксабана в плазме крови и конечными фармакодинамическими точками (ингибирование фактора Xa, протромбиновое время, АЧТВ, результат HepTest) оценивалось при приеме ривароксабана в широком диапазоне доз (5–30 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 аналогичным показателям у здоровых пациентов.

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

- лактозы моногидрат;
- натрия лаурилсульфат (Е 487);
- гипромеллоза (тип замещения 2910) (Е 464);
- кроскармеллоза натрия (Е 468);
- магния стеарат (Е 470b);
- целлюлоза микрокристаллическая РН 200 (Е460);
- кремния диоксид коллоидный безводный (Е 551).

Пленочная оболочка:

- гипромеллоза (тип замещения 2910) (Е 464);
- титана диоксид (Е 171);
- макрогол (Е 1521);
- краситель солнечный закат желтый (Е 110);
- железа оксид красный (Е 172).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (блистер в картонной пачке).

6.5. Характер и содержание упаковки

Первичная упаковка

По 10 или 14 таблеток в ПВХ/ПВДХ/АЛ блистер.

Вторичная упаковка

По 1, 2, 3 или 10 блистеров в картонную пачку вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем).

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетка препарата Ривароксабан Сандоз может быть измельчена и смешана с водой или яблочным пюре непосредственно перед применением и пероральным приемом. После приема измельченной таблетки препарата Ривароксабан Сандоз 15 мг необходимо незамедлительно осуществить прием пищи.

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

Утилизация

Любое количество неиспользованного лекарственного препарата или отработанные материалы после его использования должны быть утилизированы в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Австрия

Сандоз ГмбХ, Биохемиштрассе 10, 6250 Кундль.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Сандоз», 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70;

Телефон: +7 (495) 660 75 09;

Факс: +7 (495) 660 75 10.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2024 № 24200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

E-mail: adverse.event.russia@sandoz.com (для нежелательных явлений)

E-mail: complaint.eaeu@sandoz.com (для претензий по качеству)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002724)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 10.07.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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