ЛП-№(002432)-(РГ-RU) от 24.01.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1299
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ривароксабан, 10 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ривароксабан.

Каждая таблетка содержит 10 мг ривароксабана

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведён в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Ривароксабан показан к применению у взрослых для профилактики:

- венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях;
- рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА) после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Профилактика ВТЭ у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях

Рекомендуемая доза – 1 таблетка (10 мг) 1 раз в день.

Первую дозу следует принять через 6–10 ч после операции при условии достигнутого гемостаза.

Продолжительность лечения зависит от индивидуального риска ВТЭ у пациента, который определяется типом ортопедической операции:

- 5 недель после большой операции на тазобедренном суставе;
- 2 недели после большой операции на коленном суставе.

Действия при пропуске приёма препарата

В случае пропуска приёма препарата пациенту следует принять таблетку препарата Ривароксабан немедленно и на следующий день продолжить лечение по 1 таблетке в день, как и ранее.

Профилактика рецидивов ТГВ или ТЭЛА после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА

Рекомендуемая начальная доза при лечении острых ТГВ или ТЭЛА составляет 15 мг* 2 раза в день в течение первых 3 недель с последующим переходом на дозу 20 мг** 1 раз в день

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1299
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

для дальнейшего лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

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

При необходимости продления терапии для профилактики рецидивов ТГВ или ТЭЛА (после как минимум шестимесячного лечения ТГВ или ТЭЛА) рекомендованная доза препарата Ривароксабан составляет 10 мг 1 раз в день. Пациентам с высоким риском рецидива ТГВ или ТЭЛА, таким как пациенты с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями или у которых развился рецидив ТГВ или ТЭЛА на фоне длительного приёма препарата Ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в день, необходимо рассмотреть назначение препарата Ривароксабан в дозе 20 мг** 1 раз в день.

Продолжительность лечения и выбор дозы определяется индивидуально после тщательной оценки пользы лечения против риска возникновения кровотечения (см. раздел 4.4.).

	Период	**Схема приёма**	**Суммарная суточная доза**
Лечение и профилактика рецидивов ТГВ или ТЭЛА	от 1 до 21 дня	15 мг* 2 раза в день	30 мг
	22 день и далее	20 мг** 1 раз в день	20 мг
Профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА	после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА	10 мг 1 раз в день или 20 мг** 1 раз в день	10 мг или 20 мг

* в случае необходимости приёма препарата в дозе 15 мг следует применять препарат Ривароксабан, выпускаемый в соответствующей дозировке, так как таблетки препарата с дозировкой 10 мг выпускаются без риски.

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

Действия при пропуске приёма препарата

В случае пропуска приёма препарата при назначении Ривароксабана в дозировке 15 мг 2 раза в день следует немедленно принять пропущенную таблетку, чтобы обеспечить приём рекомендуемой суточной дозы препарата – 30 мг. В этом случае допускается принять 2 таблетки препарата Ривароксабан в дозировке 15 мг в один приём. На следующий день необходимо продолжить лечение в соответствии с рекомендованной схемой приёма препарата.

В случае пропуска приёма препарата при назначении препарата Ривароксабан 1 раз в день следует немедленно принять пропущенную таблетку, чтобы обеспечить приём суточной дозы препарата. На следующий день необходимо продолжить лечение в соответствии с рекомендованной схемой приёма препарата.

Не следует удваивать принимаемую дозу в 1 день для компенсации пропущенной дозы.

Перевод пациентов с лечения антагонистами витамина К (АВК) на препарат Ривароксабан

При лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА следует прекратить лечение АВК и начать лечение препаратом Ривароксабан при величине международного нормализованного отношения (МНО) ≤ 2,5.

При переводе пациентов с АВК на препарат Ривароксабан после приёма препарата Рива-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1299
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

роксабан значения МНО будут ложно повышаться. В связи с этим МНО нельзя использовать для определения антикоагулянтной активности препарата Ривароксабан и поэтому не должно использоваться с этой целью (см. раздел 4.5.).

Перевод пациентов с препарата Ривароксабан на лечение АВК

Существует вероятность недостаточного антикоагулянтного эффекта при переводе пациентов с препарата Ривароксабан на АВК. В переходный период, связанный с переводом на другой противосвёртывающий препарат, необходимо обеспечить непрерывный и достаточный антикоагулянтный эффект. Следует иметь в виду, что препарат Ривароксабан может способствовать повышению показателя МНО.

При переводе пациента с препарата Ривароксабан на АВК, оба препарата следует назначать одновременно до тех пор, пока МНО не достигнет значения ≥ 2. В первые 2 дня переходного периода следует использовать стандартную начальную дозу АВК с последующей дозой АВК, определяемой в зависимости от величины МНО. В период совместного приёма Ривароксабана и АВК МНО следует определять не ранее, чем через 24 ч после приёма предыдущей, но до приёма следующей дозы препарата Ривароксабан. После отмены препарата Ривароксабан определение МНО с достаточной степенью надежности возможно через 24 ч после приёма последней дозы препарата (см. разделы 4.5. и 5.2.).

Перевод пациентов с парентеральных антикоагулянтов на препарат Ривароксабан

При переводе пациента с парентеральных антикоагулянтов на препарат Ривароксабан приём препарата Ривароксабан следует начать за 0–2 ч до предполагаемого введения следующей дозы парентерального препарата (например, низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения непрерывного парентерального введения препарата (например, внутривенного нефракционированного гепарина).

Перевод пациентов с препарата Ривароксабан на парентеральные антикоагулянты

После завершения приёма препарата Ривароксабан первую дозу парентерального антикоагулянта следует ввести во время предполагаемого приёма следующей дозы препарата Ривароксабан.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Имеющиеся ограниченные клинические данные демонстрируют значительное повышение концентраций ривароксабана в плазме крови у пациентов с тяжёлой степенью нарушения функции почек — клиренс креатинина (КлКр) 15–29 мл/мин. Для лечения этой категории пациентов препарат Ривароксабан следует применять с осторожностью.

Применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов с КлКр менее 15 мл/мин (см. разделы 4.4. и 5.).

При назначении препарата Ривароксабан с целью профилактики ВТЭ взрослым пациентам, подвергающимся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях, с лёгкой или средней степенью нарушения функции почек (КлКр 50–80 мл/мин или 30–49 мл/мин, соответственно), коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

При назначении препарата Ривароксабан с целью лечения и профилактики рецидивов ТГВ или ТЭЛА пациентам с лёгкой степенью нарушения функции почек (КлКр 50–80 мл/мин) коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациентам со средней (КлКр 30–49 мл/мин) или тяжёлой (КлКр 15–29 мл/мин) степенью нарушения функции почек следует принимать препарат Ривароксабан в дозе 15 мг 2 раза в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1299
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

день на протяжении первых 3 недель. Впоследствии, когда рекомендуемая доза препарата Ривароксабан составит 20 мг 1 раз в день, следует предусмотреть снижение дозы до 15 мг 1 раз в день, если риск возникновения кровотечения выше риска рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Рекомендации по применению препарата Ривароксабан в дозе 15 мг основаны на фармакокинетическом моделировании в клинических исследованиях не изучались (см. разделы 4.4. и 5.).
При применении препарата Ривароксабан в рекомендуемой дозе 10 мг 1 раз в день коррекция дозы не требуется.

Примечание. Информация о применении препарата Ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в день пациентам с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, перенёсших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с установкой стента и имеющих среднюю степень нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), размещена в общей характеристике лекарственного препарата Ривароксабан 15 / 20 мг.

Пациенты с нарушением функции печени
Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, в том числе пациентам с циррозом печени (класс В и С по Чайлд-пью) (см. разделы 4.3. и 5.2.).

Возраст/ Масса тела/ Пол
Коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Дети
Безопасность и эффективность применения препарата Ривароксабан, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 10 мг у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные для этой категории пациентов отсутствуют. Препарат Ривароксабан, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 10 мг, не рекомендуется к применению у детей в возрасте до 18 лет.

Способ применения
Внутрь, независимо от приёма пищи (см. разделы 4.5. и 5.1.).
Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, непосредственно перед приёмом внутрь таблетка препарата Ривароксабан может быть измельчена, суспендирована в 50 мл воды или смешана с яблочным пюре и введена через назогастральный зонд или желудочный зонд (см. разделы 5.2. и 6.6.) для кормления после подтверждения положения зонда в желудке. После этого необходимо дополнительно ввести небольшое количество воды для того, чтобы смыть остатки препарата со стенок зонда. В связи с тем, что абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения действующего вещества, необходимо избегать введения ривароксабана дистальнее желудка, в противном случае это может снизиться абсорбция и, следовательно, экспозиция действующего вещества. После введения таблетки в дозе 10 мг не требуется незамедлительный приём энтерального питания.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ривароксабану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- Клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепные кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения);
- Повреждение или патологическое состояние, связанное с повышенным риском возникновения большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная язва

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1299
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), наличие злокачественных новообразований с высоким риском развития кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, недавние оперативные вмешательства на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или большие аномалии строения сосудов головного или спинного мозга);

- Сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином (НФГ), низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин, фраксипарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), за исключением тех случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ривароксабан (см. раздел 4.2.), или же когда НФГ назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера (см. раздел 4.5.);
- Заболевания печени, протекающие с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени (класс В и С по Чайлд-Пью) (см. раздел 5.2.);
- Беременность, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.);
- Тяжёлая степень нарушения функции почек (КлКр < 15 мл/мин; клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью следует использовать препарат у пациентов:

- с повышенным риском развития кровотечения (в том числе при врождённой или приобретённой склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжёлой артериальной гипертонии, заболеваниях ЖКТ без активного изъявления, которые потенциально могут привести к осложнениям в виде кровотечений (например, воспалительные заболевания кишечника, эзофагит, гастрит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь), сосудистой ретинопатии, при бронхоэктазах или лёгочном кровотечении в анамнезе). У пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения;
- с нарушением функции почек средней тяжести (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови (см. раздел 4.5.);
- с тяжёлым нарушением функции почек (КлКр 15–29 мл/мин) (см. раздел 4.4.);
- одновременно получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом или позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром) (см. разделы 4.4. и 4.5.);
- получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ингибиторы агрегации тромбоцитов, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН).

В течение всего периода лечения рекомендуется клиническое наблюдение в соответствии с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1299
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

клинической практикой применения антикоагулянтов.

Риск кровотечения

Как и при приёме других антикоагулянтов необходимо тщательно наблюдать пациентов, принимающих препарат Ривароксабан, для своевременного выявления признаков кровотечения. Препарат рекомендуется принимать с осторожностью при состояниях с повышенным риском кровотечения. В случае развития тяжёлого кровотечения приём препарата Ривароксабан должен быть прекращён (см. раздел 4.9.).

В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (а именно: кровотечение из носа, дёсен, ЖКТ, мочеполовой системы, включая аномальное вагинальное или усиленное менструальное кровотечение) и анемия наблюдались чаще при длительном лечении ривароксабаном по сравнению с лечением АВК. Таким образом, в дополнение к надлежащему клиническому наблюдению, лабораторное исследование гемоглобина/гематокрита может быть значимым для выявления скрытых кровотечений и количественной оценки клинической значимости явных кровотечений.

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.). Для пациентов, получающих препарат Ривароксабан для профилактики ВТЭ после большой ортопедической операции, это может быть осуществлено путём проведения регулярных физикальных обследований, тщательного контроля за состоянием дренажа послеоперационной раны, а также путём периодического определения уровня гемоглобина. При любом необъяснимом снижении гемоглобина или артериального давления необходимо искать источник кровотечения.

Терапия ривароксабаном не требует рутинного мониторинга его экспозиции. Тем не менее, её измерение с помощью калиброванного теста для количественного определения анти-Ха активности может оказаться полезным в исключительных случаях, когда информация об экспозиции ривароксабана может быть использована при принятии клинически значимых решений, например, в случае передозировки или экстренного хирургического вмешательства (см. раздел 5.).

Нарушение функции почек

Применение препарата Ривароксабан не рекомендуется у пациентов с КлКр менее 15 мл/мин (см. разделы 4.2. и 5.2.).

У пациентов с тяжёлой степенью нарушения функции почек (КлКр < 30 мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме может быть значимо повышена (в среднем в 1,6 раза), что может привести к повышенному риску развития кровотечений. Препарат Ривароксабан должен применяться с осторожностью у пациентов с КлКр 15–29 мл/мин.

Ривароксабан следует с осторожностью применять у пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих сопутствующие препараты, которые могут приводить к повышению концентрации ривароксабана в плазме (см. раздел 4.5.).

Применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми препаратами (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами ВИЧ-протеаз (например, ритонавиром). Эти препараты являются сильными ингибиторами CYP_3A_4 и Р-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1299
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

гликопротеина, в силу чего могут клинически значимо повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови (в среднем в 2,6 раза), что может привести к повышенному риску развития кровотечений (см. раздел 4.5.).

Следует соблюдать осторожность, если пациент одновременно получает лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, НПВП, ацетилсалициловую кислоту и ингибиторы агрегации тромбоцитов или СИОЗС и СИОЗСН.
Пациентам с риском развития язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть назначено соответствующее профилактическое лечение (см. раздел 4.5.).

Другие факторы риска развития кровотечений
Ривароксабан, как и другие антитромбические средства, следует с осторожностью применять при лечении пациентов, имеющим повышенный риск кровотечений, в том числе:

- врождённая или приобретённая склонность к кровотечениям;
- неконтролируемая тяжёлая артериальная гипертензия;
- другие заболевания ЖКТ без активного изъявления, которые потенциально могут привести к осложнениям в виде кровотечений (например, воспалительные заболевания кишечника, эзофагит, гастрит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь);
- сосудистая ретинопатия;
- бронхоэктазы или лёгочное кровотечение в анамнезе.

Пациенты с онкологическими заболеваниями
Пациенты со злокачественным заболеванием могут одновременно подвергаться более высокому риску как кровотечения, так 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 и 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
Применение препарата Ривароксабан не рекомендуется для профилактики тромбозов у пациентов, перенёсших недавнюю транскатетерную замену аортального клапана (TAVR). Безопасность и эффективность применения ривароксабана не изучались у пациентов с искусственными клапанами сердца, в силу чего нет данных, подтверждающих, что применение препарата Ривароксабан способно обеспечить достаточный антикоагулянтный эффект у этих пациентов. Лечение таких пациентов препаратом Ривароксабан не рекомендуется.

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

Оперативные вмешательства при переломе проксимальных отделов бедренной кости

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1299
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Эффективность и безопасность применения ривароксабана при оперативных вмешательствах по поводу переломов проксимальных отделов бедренной кости в интервенционных клинических исследованиях не изучалась. Имеются ограниченные данные, полученные в наблюдательных исследованиях, у пациентов, подвергающихся оперативным вмешательствам при переломе нижних конечностей, в том числе, при переломе проксимальных отделов бедренной кости.

Пациенты с гемодинамически нестабильной ТЭЛА и пациенты, которым требуется проведение тромболизиса и тромбэктомии

Препарат Ривароксабан не рекомендуется в качестве альтернативы НФГ у пациентов с гемодинамически нестабильной ТЭЛА, а также у пациентов, которые могут нуждаться в проведении тромболизиса или тромбэктомии, поскольку безопасность и эффективность ривароксабана при таких клинических ситуациях не установлена.

Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция

При выполнении нейроаксиальной (спинальной/эпидуральной) анестезии или спинальной/эпидуральной пункции пациентам, получающим 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 применении постоянных катетеров или сопутствующей терапии лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз. Травматичное выполнение эпидуральной или спинальной пункции или повторная пункция также могут повышать риск. Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость ног, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических расстройств необходима срочная диагностика и лечение. Врач должен сопоставить потенциальную пользу и риск перед проведением спинномозгового вмешательства пациентам, получающим антикоагулянты, а также лицам, которым планируется назначение антикоагулянтов с целью профилактики тромбозов.

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 спинномозговую пункцию лучше проводить тогда, когда антикоагулянтный эффект ривароксабана оценивается как слабый (см. раздел 5.2.). Эпидуральный катетер извлекают не ранее чем через 18 ч после приёма последней дозы ривароксабана. Приём следующей дозы ривароксабана следует осуществлять не ранее чем через 6 ч после извлечения эпидурального катетера.

В случае травматичной пункции применение ривароксабана следует отложить на 24 ч.

Хирургические операции и вмешательства

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, приём препарата Ривароксабан следует прекратить, по крайней мере, за 24 ч до вмешательства, если это возможно.

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

Приём препарата Ривароксабан следует возобновить, как только это будет возможно, после

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1299
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, при условии наличия соответствующих клинических показателей и адекватного гемостаза (см. раздел 5.2.).

Пожилой возраст

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

Дерматологические реакции

При проведении постмаркетинговых наблюдений сообщалось о случаях возникновения серьёзных 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 тяжёлой кожной сыпи (например, при её распространении, интенсификации и/или образовании волдырей) или при наличии других симптомов гиперчувствительности, связанных с поражением слизистой оболочки, следует прекратить терапию препаратом Ривароксабан.

Вспомогательные вещества

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы CYP_3A_4 и Р-гликопротеина

Совместное применение ривароксабана и кетоконазола (400 мг 1 раз в день) или ритонавира (600 мг 2 раза в день) приводит к повышению площади под кривой «концентрация – время» (AUC) ривароксабана, соответственно, в среднем 2,6 и 2,5 раза, а также к увеличению максимальной концентрации (C_{max}) ривароксабана, соответственно, в среднем 1,7 и 1,6 раза, со значительным усилением фармакодинамических эффектов данного препарата, что может приводить к увеличению риска кровотечения. В связи с этим ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы, такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол, или ингибиторами протеазы ВИЧ. Эти активные вещества являются мощными ингибиторами и CYP_3A_4, и Р-гликопротеина (см. раздел 4.4.).

Активные вещества, сильно угнетающие только один из путей выведения ривароксабана, или CYP_3A_4, или Р-гликопротеина, вероятно в меньшей степени будут повышать концентрацию ривароксабана в плазме.

Например, кларитромицин (500 мг 2 раза в день), мощный ингибитор изофермента CYP_3A_4 и умеренный ингибитор Р-гликопротеина, может вызвать увеличение значений AUC в 1,5 раза и C_{max} ривароксабана 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 3 раза в день), умеренный ингибитор изофермента CYP_3A_4 и Р-гликопротеина, вызывает увеличение значений средней AUC и C_{max} ривароксабана в 1,3

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1299
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

У пациентов с лёгкой степенью нарушения функции почек (КлКр 50–80 мл/мин) эритромицин (500 мг 3 раза в день) может вызвать 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 (КлКр 30–49 мл/мин) эритромицин может вызвать увеличение значений средней AUC ривароксабана в 2 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 1 раз в день), который считается умеренным ингибитором изофермента CYP_3A_4, может вызывать увеличение значений 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.).

Следует избегать одновременного применения ривароксабана с дронедароном в связи с ограниченностью клинических данных о совместном применении.

Антикоагулянты

После одновременного применения эноксапарина (однократная доза 40 мг) и ривароксабана (однократная доза 10 мг) может наблюдаться суммация активности анти-Ха, не сопровождающаяся дополнительными суммационными эффектами в отношении проб на свёртываемость крови (протромбиновое время – ПВ, активированное частичное тромбопластиновое время – аЧТВ). Эноксапарин не меняет фармакокинетику ривароксабана.

В связи с повышенным риском кровотечения необходимо соблюдать осторожность при совместном применении с любыми другими антикоагулянтами (см. разделы 4.3. и 4.4.).

НПВП / ингибиторы агрегации тромбоцитов

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

Не наблюдается клинически значимых фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий при совместном применении ривароксабана и 500 мг АСК.

Клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг, за которой следует поддерживающая доза 75 мг) не демонстрирует фармакокинетического взаимодействия с ривароксабаном (15 мг), но может вызывать значимое увеличение времени кровотечения, не коррелирующее со степенью агрегации тромбоцитов и содержанием Р-селектина или GPIIb/IIIa-рецептора.

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении НПВП (включая АСК) 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 развития кровотечения у пациентов, одновременно применяющих ривароксабан с СИОЗС и СИОЗСН, вследствие влияния этих препаратов на тромбоциты. Результаты клинических

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1299
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

исследований ривароксабана продемонстрировали численное повышение больших и небольших клинически значимых кровотечений во всех группах лечения при совместном применении этих препаратов.

Варфарин

Перевод пациентов с АВК варфарина (МНО от 2 до 3) на ривароксабан (20 мг) или с ривароксабана (20 мг) на варфарин (МНО от 2 до 3) увеличивал ПВ/МНО (Neoplastin) больше, чем при простом суммировании эффектов (отдельные значения МНО могут достигать 12), в то время как влияние на аЧТВ, подавления активности фактора Ха и влияние на эндогенный потенциал тромбина (ЭПТ) могут быть аддитивными.

Если необходимо исследовать фармакодинамические эффекты ривароксабана во время переходного периода, в качестве необходимых тестов, на которые не оказывает влияние варфарин, можно использовать определение анти-Ха, протромбиназоиндуцированное время свёртывания (PiCT) и HepTest. Начиная с 4-го дня после приёма последней дозы варфарина все лабораторные показатели (в том числе ПВ, аЧТВ, ингибирование активности фактора Ха и ЭПТ) отражали только влияние ривароксабана.

Если необходимо исследовать фармакодинамические эффекты варфарина во время переходного периода, можно использовать показатель МНО, определяемый через 24 ч после предыдущего приёма ривароксабана, так как в данный момент времени ривароксабан практически не оказывает влияния на этот показатель.

Фармакокинетического взаимодействия между варфарином и ривароксабаном не наблюдалось.

Индукторы CYP_3A_4

Совместное назначение ривароксабана и рифампицина, являющегося мощным индуктором CYP_3A_4, приводит к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50% и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное применение ривароксабана с другими мощными индукторами CYP_3A_4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами зверобоя продырявленного) также может привести к снижению концентраций ривароксабана в плазме. Следовательно, необходимо избегать одновременного применения мощных индукторов CYP_3A_4, кроме случаев, когда у пациента тщательно контролируют признаки и симптомы тромбоза.

Прочая сопутствующая терапия

Клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при совместном применении ривароксабана с мидазоламом (субстрат CYP_3A_4), дигоксином (субстрат Р-гликопротеина), аторвастатином (субстрат CYP_3A_4 и Р-гликопротеина), или омепразолом (ингибитор протонной помпы) не наблюдалось. Ривароксабан не ингибирует и не индуцирует никакие из основных изоформ CYP, таких как CYP_3A_4.

Клинически значимых взаимодействий с пищевыми продуктами не наблюдалось (см. раздел 4.2.).

Влияние на лабораторные параметры

Ривароксабан оказывает влияние на показатели свёртываемости крови (ПВ, аЧТВ, HepTest) в связи со своим механизмом действия (см. раздел 5.1.).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1299
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Эффективность и безопасность применения ривароксабана у беременных женщин не установлены.
В эксперименте на животных выявлена выраженная репродуктивная токсичность.
Вследствие возможной репродуктивной токсичности, риска развития кровотечения и способности проникать через плаценту препарат Ривароксабан противопоказан во время беременности (см. раздел 4.3.).
Женщинам детородного возраста должны избегать беременности в период лечения ривароксабаном.

Лактация
Эффективность и безопасность применения ривароксабана у женщин в период грудного вскармливания не установлены.
В эксперименте на животных показано, что ривароксабан выделяется с грудным молоком.
Препарат Ривароксабан противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3.).
Необходимо принять решение об отмене грудного вскармливания или прекращении терапии.

Фертильность
Исследований влияния ривароксабана на фертильность у человека не проводилось (он не влияет на мужскую и женскую фертильность у крыс).

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

При применении препарата Ривароксабан отмечались случаи обмороков и головокружения, которые могут влиять на способность управления транспортными средствами или другими механизмами (см. раздел 4.8.). Пациентам, у которых возникают данные неблагоприятные реакции, не следует управлять транспортными средствами или другими механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности
Безопасность ривароксабана оценивалась в 13 основных исследованиях III фазы *(см. Таблицу 2).*
Суммарно 69 608 взрослых пациентов в 19 исследованиях III фазы, а также 412 пациентов детского возраста в 2-х исследованиях II фазы и одном исследовании III фазы принимали ривароксабан.

Таблица 2. Число пациентов, участвовавших в исследовании, суммарная суточная доза и максимальная продолжительность лечения в клинических исследованиях III фазы с участием взрослых и педиатрических пациентов

Клиническое состояние, при котором проводилось исследование III фазы	Число пациентов*	Суммарная суточная доза	Максимальная продолжительность лечения
Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов, перенёсших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава (RECORD 1-4)	6 097	10 мг	39 дней
Профилактика венозной тромбоэмболии у госпитализированных по медицинским показаниям пациентов (MAGELLAN)	3 997	10 мг	39 дней
Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА (EINSTEIN DVT, -PE, -EXT, -CHOICE)	6 790	День 1 -21: 30 мг. Начиная с 22 дня: 20 мг. После минимум 6	21 месяц

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1299
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Клиническое состояние, при котором проводилось исследование III фазы	Число пациентов*	Суммарная суточная доза	Максимальная продолжительность лечения
		месяцев терапии: 10 мг или 20 мг	
Лечение и профилактика рецидивов ВТЭ у новорождённых и детей в возрасте до 18 лет после начальной стандартной антикоагулянтной терапии (EINSTEIN Junior, III фаза)	329	Доза, скорректированная в зависимости от массы тела, для достижения фармакологического действия, эквивалентного таковому у взрослых, получавших 20 мг ривароксабана 1 раз в день для лечения ТГВ и ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА	12 месяцев
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (ROCKETAF, J-ROCKET)	7 750	20 мг	41 месяц
Профилактика атеротромботических осложнений у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС) (ATLAS ACS TIMI 51)	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) (COMPASS, VOYAGER PAD)	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
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с недавно перенесённым эмболическим инсультом с неустановленным источником тромбоэмболии (NAVIGATE ESUS)	3 562	15 мг 1 раз в день	24 месяца
Профилактика событий симптоматической ВТЭ и смертей, связанных с ВТЭ. в течение 45 дней после выписки из больницы у пациентов, госпитализированных по медицинским показаниям с высоким риском ВТЭ (MARINER)	5 982	10 (или 7,5) мг один раз в день	45 дней
Снижение риска смерти, инфаркта миокарда или инсульта у пациентов с сердечной недостаточностью и подтверждённой ИБС после эпизода декомпенсированной сердечной недостаточности (COMMANDER HF)	2 499	2,5 мг 2 раза в день в комбинации с ацетилсалициловой кислотой 100 мг	42 месяца (или >1260 дней)
Снижение комбинированной частоты ТГВ, ТЭЛА и ВТЭ-ассоциированной смерти у взрослых пациентов с различными типами рака и высоким риском ВТЭ (CASSINI)	405	10 мг 1 раз в день	6,9 месяцев (или 207 дней)
Изучение антитромботической стратегии лечения, включавшей ривароксабан, по сравнению с антиагрегантной стратегией лечения у пациентов после транскатетерной замены аортального клапана для	801	10 мг 1 раз в день + низкая доза ацетилсалициловой кислоты — последние 90 дней	24 месяца (или 720 дней)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1299
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Клиническое состояние, при котором проводилось исследование III фазы	Число пациентов*	Суммарная суточная доза	Максимальная продолжительность лечения
улучшения клинических исходов (GALILEO)		10 мг в монотерапии	

* *Пациенты, получившие по меньшей мере одну дозу ривароксабана.*

** *Из исследования VOYAGER PAD*

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями у пациентов, получавших ривароксабан, были кровотечения (см. раздел 4.4.). Наиболее частыми кровотечениями являлись носовое кровотечение (4,5%) и желудочно-кишечное кровотечение (3,8%).

Таблица 3. Частота возникновения кровотечений и анемии у пациентов, получавших лечение ривароксабаном в завершенных клинических исследованиях III фазы с участием взрослых и педиатрических пациентов*

Клиническое состояние, при котором проводилось исследование III фазы	Любое кровотечение	Анемия
Профилактика ВТЭ у пациентов, перенёсших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава (RECORD 1-4)	6,8% пациентов	5,9% пациентов
Профилактика ВТЭ у госпитализированных по медицинским показаниям пациентов (MAGELLAN)	12,6% пациентов	2,1% пациентов
Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА (EINSTEIN DVT, -PE, -EXT, -CHOICE)	23% пациентов	1,6% пациентов
Лечение и профилактика рецидивов ВТЭ у новорождённых и детей в возрасте до 18 лет после начальной стандартной антикоагулянтной терапии (EINSTEIN Junior, III фаза)	39,5% пациентов	4,6% пациентов
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (ROCKET AF, J-ROCKET)	28 событий на 100 пациенто-лет	2,5 события на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических осложнений у пациентов после ОКС (ATLAS ACS TIMI 51)	22 события на 100 пациенто-лет	1,4 события на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических событий у пациентов с ИБС или ЗПА (COMPASS, VOYAGER PAD)	6,7 события на 100 пациенто-лет	0,15 события на 100 пациенто-лет**
	8,38 событий на 100 пациенто-лет#	0,74 события на 100 пациенто-лет*** #
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с недавно перенесённым эмболическим инсультом с неустановленным источником тромбоэмболии (NAVIGATE ESUS)	12,4% пациентов	0,3%* пациентов
Профилактика событий симптоматической ВТЭ и смертей, связанных с ВТЭ, в течение 45 дней после выписки из больницы у пациентов, госпитализированных по медицинским показаниям с высоким риском ВТЭ (MARINER)	3% пациентов	<0,1% пациентов
Снижение риска смерти, инфаркта миокарда или инсульта у пациентов с сердечной недостаточностью и подтверждённой ИБС после эпизода декомпенсированной сердечной недостаточности (COMMANDER HF)	11,5% пациентов	1,4% пациентов
Снижение комбинированной частоты ТГВ, ТЭЛА и ВТЭ-ассоциированной смерти у взрослых пациентов с различными типами рака и высоким риском ВТЭ (CASSINI) ♦	23,2% пациентов	14,1% пациентов
Изучение антитромботической стратегии лечения, включавшей ривароксабан, по сравнению с антиагрегантной стратегией лече-	25,6% пациентов	2,4% пациентов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1299
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Клиническое состояние, при котором проводилось исследование III фазы	Любое кровотечение	Анемия
ния у пациентов после транскатетерной замены аортального клапана для улучшения клинических исходов (GALILEO)		

***** *Во всех клинических исследованиях ривароксабана все случаи кровотечения собираются, репортируются и оцениваются.*

****** *В исследовании COMPASS в качестве предустановленного выборочного подхода применялась низкая частота возникновения анемии.*

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

 # Из исследования VOYAGER PAD

Резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости нежелательных лекарственных реакций (НЛР) при использовании препаратов, содержащих ривароксабан приведена ниже. В рамках каждой группы, выделенной по частоте, системно-органного класса (MedDRA – Медицинский словарь нормативно-правовой лексики) нежелательные явления представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Частота встречаемости определяется как:

очень часто	≥ 1/10)
часто	от ≥ 1/100 до < 1/10)
нечасто	от ≥ 1/1000 до < 1/100)
редко	от ≥ 1/10000 до < 1/1000)
очень редко	≥ 1/10000)
частота неизвестна	невозможно оценить на основании доступных данных)

Таблица 4. Все нежелательные реакции, зарегистрированные у взрослых пациентов в клинических исследованиях III фазы или в ходе пострегистрационного применения а также у педиатрических пациентов в 2 клинических исследованиях II фазы и одном III фазы*

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
Анемия (включая соответствующие лабораторные показатели)	Тромбоцитоз[A], тромбоцитопения			
Нарушения со стороны иммунной системы				
	Аллергическая реакция, аллергический дерматит, ангионевротический отёк и аллергический отёк		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 22.01.2025 № 1299
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Снижение артериального давления, гематома				
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Носовое кровотечение, кровохарканье				
Желудочно-кишечные нарушения				
Кровоточивость дёсен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в ЖКТ и боль в животе, диспепсия, тошнота, запор[A], диарея, рвота[A]	Сухость во рту			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
Повышение активности печёночных трансаминаз	Нарушение функции печени, повышение концентрации билирубина, повышение активности щелочной фосфатазы[A], повышение активности ГГТ[A]	Желтуха, повышение концентрации конъюгированного билирубина (при сопутствующем 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, вторичный к кровотечению
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
Кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и менорраргию[B]), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины крови)				Почечная недостаточность, острая почечная недостаточность (как следствие кровотечения, достаточного для того, чтобы вызвать гипоперфузии)
Общие расстройства и нарушения в месте введения				
Лихорадка[A], перифе-	Ухудшение об-	Локальный отёк[A]		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1299
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
рический отёк, снижение общей физической силы и энергии (включая слабость и астению)	щего самочувствия (включая недомогание)			
Лабораторные и инструментальные данные				
	Повышение активности ЛДГ[A], повышение активности липазы[A], повышение активности амилазы[A]			
Травмы, интоксикации и осложнения процедур				
Кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома, выделение секрета из раны[A]		Сосудистая псевдоаневризма[C]		

[A] наблюдались при профилактике ВТЭ у взрослых пациентов после больших ортопедических операций на нижних конечностях

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

[C] наблюдались как нечастые в рамках профилактики атеротромботических событий у пациентов после ОКС (после проведения чрескожных вмешательств).

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Учитывая фармакологический механизм действия, применение препарата Ривароксабан может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых тканей и органов, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая летальный исход) будут варьировать в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии (см. раздел 4.9.).

В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (а именно: кровотечение из носа, дёсен, ЖКТ, мочеполовой системы, включая аномальное вагинальное или усиленное менструальное кровотечение) и анемия наблюдались чаще при длительном лечении ривароксабаном по сравнению с лечением АВК. Таким образом, в дополнение к надлежащему клиническому наблюдению, лабораторное исследование гемоглобина/гемокрита может быть значимым для выявления скрытых кровотечений и количественной оценки клинической значимости явных кровотечений в случаях, когда применимо. Риск развития кровотечений может увеличиваться у определённых групп пациентов, например, у пациентов с тяжёлой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз (см. раздел 4.4.). Менструальное кровотечение может быть более обильным и/или продолжительным.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1299
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

4.9. Передозировка

Были зарегистрированы редкие случаи передозировки дозами до 1960 мг. В случае передозировки необходимо тщательно наблюдать пациента на предмет развития кровотечений или других нежелательных реакций. Вследствие ограниченного всасывания ожидается формирование плато концентрации без дальнейшего увеличения средней концентрации ривароксабана в плазме при приёме супертерапевтических доз, равных 50 мг и выше.

Существует специфический антидот (андексанет альфа), блокирующий фармакодинамический эффект ривароксабана.

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

Лечение кровотечений

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, в зависимости от ситуации следующий приём препарата должен быть отложен или лечение должно быть отменено. Период полувыведения ривароксабана составляет приблизительно 5–13 ч (см. раздел 5.2.). Лечение следует подбирать индивидуально, в соответствии с тяжестью и локализацией кровотечения. При необходимости может применяться соответствующее симптоматическое лечение, например, механическая компрессия (например, в случае сильного носового кровотечения), хирургический гемостаз с процедурами контроля за кровотечением, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы, в зависимости от того, возникла анемия или коагулопатия) или тромбоцитов.

Если перечисленные выше мероприятия не приводят к устранению кровотечения, может

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1299
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

быть назначен специфический антидот ингибитора фактора Xa (андексанет альфа), который блокирует фармакодинамический эффект ривароксабана, или специфический прокоагулянт, например, концентрат протромбинового комплекса, концентрат активированного протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор VIIa (rfVIIa). Однако до настоящего времени опыт применения этих препаратов при лечении пациентов, получающих ривароксабан, очень ограничен. Данные рекомендации также основаны на ограниченных доклинических данных. Необходимо предусмотреть пересмотр дозы рекомбинантного фактора VIIa 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 будут оказывать влияния на антикоагулянтную активность ривароксабана.

Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты и отсутствует опыт применения аминокапроновой кислоты и апротинина у пациентов, получающих ривароксабан. Научное обоснование целесообразности или опыт использования 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

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

Механизм действия

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

Ривароксабан, вызывая дозозависимое ингибирование активности фактора Xa, оказывает дозозависимое влияние на ПВ и близко коррелирует с концентрациями в плазме (r=0,98), если для анализа используется набор Neoplastin, при использовании других реактивов результаты могут отличаться. ПВ следует измерять в секундах, поскольку МНО откалибровано и сертифицировано только для производных кумарина и не может использоваться для оценки действия других антикоагулянтов.

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

У пациентов, получающих ривароксабан для лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА, 5/95-процентили для ПВ (Neoplastin) через 2–4 часа после приёма таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 17 до 32 секунд (доза 15 мг 2 раза в день) и от 15 до 30 секунд (доза 20 мг 1 раз день).

Ривароксабан дозозависимо увеличивает аЧТВ и результат HepTest; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1299
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

В период лечения ривароксабаном проводить мониторинг параметров свёртывания крови не требуется. Однако, если для этого имеются клинические предпосылки (например, при передозировке препарата или при необходимости выполнения экстренного хирургического вмешательства), концентрация ривароксабана может быть измерена при помощи калиброванного количественного теста анти-фактора Xa (например, STA – Liquid Anti-Xa, производитель Диагностика Стаго СаС, Франция или аналогичный) (см. раздел 5.2.).

Клиническая эффективность и безопасность

В клиническом исследовании изменения фармакодинамики ривароксабана у здоровых добровольцев (n=22) было изучено влияние однократных доз (50 МЕ/кг) двух различных типов концентрата протромбинового комплекса: 3-факторного (факторы II, IX и X) и 4-факторного (факторы II, VII, IX и X). 3-факторный концентрат протромбинового комплекса снизил средние значения ПВ (Neoplastin), примерно на 1 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 обратимость изменений в генерации эндогенного тромбина, чем 4-факторный концентрат протромбинового комплекса (см. раздел 4.9.).

В рандомизированном открытом многоцентровом исследовании с заслеплённой оценкой конечных точек ривароксабан изучался в сравнении с варфарином у пациентов с тромбозом в анамнезе и с высоким риском тромбоэмболических событий, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром (положительный результат для всех 3 тестов на антифосфолипидный синдром: наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к бета-$_2$-гликопротеину I). После включения 120 пациентов исследование было прекращено досрочно по причине повышенной частоты событий у пациентов в группе ривароксабана. Средняя продолжительность периода наблюдения составила 569 дней. 59 пациентов были рандомизированы в группу ривароксабана в дозе 20 мг (15 мг для пациентов с КлКр менее 50 мл/мин) и 61 – в группу варфарина (МНО 2–3). 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.

Влияние на корригированный интервал QT

У мужчин и женщин старше 50 лет удлинение интервала QT под влиянием ривароксабана не наблюдалось.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Ривароксабан быстро всасывается: C_{max} достигается через 2–4 ч после его перорального приёма.

При приёме ривароксабана внутрь в виде таблеток дозировкой 2.5 мг и 10 мг препарат всасывается практически полностью и характеризуется высокой биодоступностью (80–100%) независимо от приёма пищи. При приёме ривароксабана в дозе 2,5 мг и 10 мг во

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1299
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

время еды AUC и C_{max} не меняются. Ривароксабан в дозировке 2,5 мг и 10 мг может приниматься как вместе с пищей, так и натощак.

Фармакокинетика ривароксабана практически линейна при приёме в дозах до 15 мг 1 раз в день. При более высоких дозах ривароксабан демонстрирует абсорбцию, ограниченную растворением, с уменьшенной биодоступностью и сниженной скоростью абсорбции при повышении дозы. Это более выражено при приёме натощак, чем при приёме во время еды. Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной межиндивидуальной изменчивостью в диапазоне (вариационный коэффициент) от 30 до 40%, за исключением дня проведения хирургической операции и следующего дня, когда изменчивость экспозиции более высокая (70%).

Всасывание ривароксабана зависит от места высвобождения в ЖКТ. При введении гранулята ривароксабана в проксимальный отдел тонкой кишки наблюдается снижение AUC и C_{max} (соответственно, на 29% и 56%) в сравнении с приёмом внутрь целой таблетки. При введении ривароксабана в дистальный отдел тонкой кишки или восходящую ободочную кишку снижается его экспозиция. Следует избегать введения ривароксабана в ЖКТ дистальнее желудка, поскольку это может повлечь снижение всасывания и, соответственно, экспозиции препарата.

Биодоступность (AUC и C_{max}) ривароксабана при приёме целой таблетки 20 мг сопоставима с таковой препарата, принятого внутрь в виде измельчённой таблетки (в смеси с яблочным пюре или суспендированной в воде). Учитывая предсказуемый дозозависимый фармакокинетический профиль ривароксабана, результаты данного исследования биодоступности применимы также и к более низким дозам.

Распределение

В организме человека большая часть ривароксабана (92–95%) связывается с белками плазмы крови, в основном с сывороточным альбумином. Объем распределения – умеренный, в равновесном состоянии составляет приблизительно 50 л.

Биотрансформация

Ривароксабан метаболизируется с участием изоферментов CYP_3A_4, CYP_2J_2, 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 Р-гликопротеина и белка устойчивости рака молочной железы. Ривароксабан только в неизмененном виде обладает фармакологической активностью, активные метаболиты в плазме не обнаружены.

Элиминация

При приёме внутрь приблизительно 2/3 от принятой дозы ривароксабана подвергается метаболизму и в дальнейшем выводится равными частями почками и через кишечник. Оставшаяся 1/3 дозы выводится почками в неизменённом виде, главным образом, за счет активной почечной секреции.

Ривароксабан относится к лекарственным препаратам с низким уровнем системного клиренса (составляет приблизительно 10 л/ч). Период полувыведения после внутривенного введения дозы 1 мг составляет около 4,5 ч. После перорального приёма выведение становится ограниченным скоростью всасывания. При выведении ривароксабана из плазмы ко-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1299
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

нечный период полувыведения составляет 5–9 ч у молодых пациентов и 11–13 ч – у пожилых пациентов.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

При приёме ривароксабана в широком диапазоне доз (5–30 мг 2 раза в сутки) оценивалось соотношение фармакокинетических и фармакодинамических эффектов (ФК/ФД) между концентрацией ривароксабана в плазме и конечными фармакодинамическими точками (ингибирование фактора Xa, ПВ, аЧТВ и результат HepTest).

Взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и активностью фактора Xa наилучшим образом продемонстрирована с использованием модели E_{max}. Модель линейной регрессии лучше демонстрирует взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и значением ПВ. Угловой коэффициент значительно менялся в зависимости от реактивов, используемых для определения ПВ. При использовании Neoplastin исходное значение ПВ 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. На исходный уровень фактора Xa и ПВ у пациентов оказывала влияние хирургическая операция, что приводило к разнице в наклоне линии концентрация-ПВ между днем после операции и стабильным состоянием.

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек отмечено увеличение AUC ривароксабана, обратно пропорциональное степени снижения почечной функции, оцениваемой по клиренсу креатинина.

У пациентов с лёгкой (КлКр 50–80 мл/мин), средней (КлКр 30-49 мл/мин) или тяжёлой (КлКр 15–29 мл/мин) степенью почечной недостаточности наблюдалось 1,4-, 1,5- и 1,6-кратное увеличение AUC ривароксабана в плазме, соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным.

У пациентов с лёгкой, средней и тяжёлой степенью нарушения функции почек общее подавление активности фактора Xa увеличивалось в 1,5, 1,9 и 2 раза по сравнению со здоровыми добровольцами; ПВ также увеличивалось в 1,3, 2,2 и 2,4 раза, соответственно.

Данные о применении ривароксабана у пациентов с КлКр < 15 мл/мин отсутствуют.

В связи с интенсивным связыванием с белками плазмы считается, что ривароксабан не будет выводиться с помощью гемодиализа.

Не рекомендуется применять препарат Ривароксабан у пациентов с КлКр < 15 мл/мин. Следует применять с осторожностью у пациентов с КлКр 15–29 мл/мин. (см. раздел 4.4.).

Печёночная недостаточность

Фармакокинетические параметры ривароксабана у пациентов с циррозом печени с лёгкой степенью печёночной недостаточности (класс А по Чайлд-Пью) лишь незначительно отличались (отмечалось увеличение AUC ривароксабана в среднем в 1,2 раза) от таковых у здоровых испытуемых. У пациентов с циррозом печени и печёночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) средняя AUC ривароксабана была значимо увеличена (в 2,3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами. Несвязанная AUC увеличивалась в 2,6 раза. Скорость выведения ривароксабана почками у таких пациентов была снижена также, как и у пациентов со средней степенью почечной недостаточности.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1299
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Данные по пациентам с печёночной недостаточностью класса С по классификации Чайлд-Пью отсутствуют.
Подавление активности фактора Ха у пациентов с печёночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) было выражено сильнее (в 2,6 раза), чем у здоровых добровольцев; ПВ также в 2,1 раза превышало показатели у здоровых добровольцев. Пациенты со среднетяжёлой печёночной недостаточностью более чувствительны к ривароксабану, что является следствием отмеченной выше тесной взаимосвязи фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров, особенно между концентрацией и ПВ.
Применение ривароксабана противопоказано у пациентов с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения, включая пациентов с циррозом печени классов В и С по классификации Чайлд-Пью (см. раздел 4.3.).

Фармакокинетические данные у пациентов
У пациентов, получающих ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в день для профилактики ВТЭ, геометрическое среднее концентраций (90% предиктивный интервал) через 2–4 ч и примерно через 24 ч после приёма дозы (что примерно соответствует максимальной и минимальной концентрациям в интервале дозирования) составило 101 (7–273) мкг/л и 14 (4–51) мкг/л, соответственно.

Лица пожилого возраста
У пожилых пациентов концентрация ривароксабана в плазме выше, чем у молодых пациентов, среднее значение AUC приблизительно в 1,5 раза превышает соответствующие значения у молодых пациентов, главным образом, вследствие снижения общего и почечного клиренса. Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Пол
У мужчин и женщин клинически значимых различий фармакокинетики не обнаружено.

Масса тела
Слишком малая или большая масса тела (менее 50 кг и более 120 кг) лишь незначительно влияет на концентрацию ривароксабана в плазме (различие составляет менее 25%) (см. раздел 4.2.). Коррекция дозы препарата в зависимости от массы тела пациента не требуется.

Межэтнические различия
Клинически значимые различия фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов европеоидной, афроамериканской, латиноамериканской, японской или китайской этнической принадлежности отсутствуют.

Дети
Безопасность и эффективность ривароксабана у детей в возрасте до 18 лет не установлены по показанию первичная профилактика ВТЭ.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Микрокристаллическая целлюлоза, тип 101
Лактозы моногидрат
Кроскармеллоза натрия
Гипромеллоза, тип 2910 5cP

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1299
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Натрия лаурилсульфат
Магния стеарат

Оболочка
Гипромеллоза
Титана диоксид (Е171)
Макрогол 4000

6.2. Несовместимость
Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)
2 года.
Измельчённые таблетки Ривароксабана стабильны в воде и в яблочном пюре в течение 4 ч.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении
Не храните при температуре выше 25 ºС. Хранить в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка в пачке) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки
При упаковке на ООО «НоваМедика Иннотех»:
По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой/фольги алюминиевой (АЛЮ/АЛЮ).
По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.
При упаковке на ЗАО «ОХФК»:
По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из плёнки поливинилхлоридной/ поливинилиденхлоридной (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной.
По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом
Нет особых требований к утилизации. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в обычном порядке.
Непосредственно перед приёмом внутрь таблетка препарата Ривароксабан может быть измельчена, суспендирована в 50 мл воды или смешана с яблочным пюре и введена через назогастральный зонд или желудочный зонд для кормления после подтверждения положения зонда в желудке. После этого необходимо дополнительно вводят небольшое количество воды для того, чтобы смыть остатки препарата со стенок зонда. После приёма таблетки в дозе 10 мг не требуется незамедлительный приём энтерального питания.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ
Российская Федерация
Общество с ограниченной ответственностью «МИРА АВРОРА» (ООО «МИРА АВРОРА»)
Юридический адрес: 249033, Калужская обл., г.о. «Город Обнинск», г. Обнинск, ул. Горького, д. 4, пом. 306
Тел./факс: (495) 984-28-40 / (495) 984-28-41

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1299
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

e-mail: info@mirpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «МИРА АВРОРА» (ООО «МИРА АВРОРА»)

Юридический адрес: 249033, Калужская обл., г.о. «Город Обнинск», г. Обнинск, ул. Горького, д. 4, пом. 306

Тел./факс: (495) 984-28-40 / (495) 984-28-41

Телефон круглосуточной линии с автоответчиком для сбора сообщений о нежелательных реакциях: (495) 984-28-47

e-mail: info@mirpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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