ЛП-№(002123)-(РГ-RU) от 06.02.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Зинакорен, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Зинакорен, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ривароксабан.

Зинакорен, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 15,00 мг ривароксабана.

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

Зинакорен, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 20,00 мг ривароксабана.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Зинакорен, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «15» на одной стороне. На изломе видно ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Зинакорен, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневато-красного цвета, с гравировкой «20» на одной стороне. На изломе видно ядро таблетки белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Взрослые

Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

предсердий неклапанного происхождения.

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

Дети

Таблетки дозировкой 15 мг: 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.

Таблетки дозировкой 20 мг: лечение венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и профилактика рецидивов ВТЭ у детей и подростков в возрасте до 18 лет с массой тела более 50 кг после не менее 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых

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

Терапия препаратом Зинакорен должна рассматриваться как долговременное лечение при условии, что польза от профилактики инсульта и системной тромбоэмболии превышает риск кровотечения (см. раздел 4.4.).

Если прием дозы пропущен, пациент должен немедленно принять таблетку препарата Зинакорен и на следующий день продолжать прием препарата один раз в день как рекомендовано. В этот же день не следует принимать двойную дозу для компенсации пропущенной дозы.

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 день в течение первых 3 недель с последующим переходом на дозу 20 мг один раз в день для дальнейшего лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Короткая продолжительность курса лечения (как минимум 3 месяца) должна быть рассмотрена для пациентов с ТГВ или ТЭЛА, спровоцированных серьезными обратимыми факторами риска (т.е. недавнее серьезное 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 неспровоцированными ТГВ или ТЭЛА, или с ТГВ или ТЭЛА в анамнезе.

Когда показана продленная профилактика рецидивов ТГВ или ТЭЛА (после завершения как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА), рекомендованная доза составляет 10 мг

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

один раз в день. Пациентам с высоким риском рецидивирующего ТГВ или ТЭЛА, таким как пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или у которых развился рецидивирующий ТГВ или ТЭЛА при продленной профилактике препаратом Зинакорен в дозировке 10 мг один раз в день, необходимо рассмотреть назначение препарата Зинакорен в дозировке 20 мг один раз в день.

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

	Период времени	Схема приема	Суммарная суточная доза
Лечение и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА	День 1 – 21	15 мг два раза в день	30 мг
	С 22 дня	20 мг один раз в день	20 мг
Профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА	После завершения как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА	10 мг один раз в день или 20 мг один раз в день	10 мг или 20 мг

Если прием дозы пропущен при режиме дозирования 15 мг два раза в день (день 1–21), пациент должен немедленно принять препарат Зинакорен для достижения суточной дозы 30 мг препарата Зинакорен. В данном случае две таблетки 15 мг могут быть приняты в один прием. На следующий день пациент должен продолжать регулярный прием препарата 15 мг два раза в день как рекомендовано.

Если прием дозы пропущен при режиме дозирования один раз в день, пациент должен немедленно принять таблетку препарата Зинакорен и на следующий день продолжать прием препарата один раз в день как рекомендовано. В этот же день не следует принимать двойную дозу для компенсации пропущенной дозы.

Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у детей и подростков

Лечение препаратом Зинакорен 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 день, что является максимальной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

суточной дозой;

- масса тела 50 кг или более:
  рекомендованная доза 20 мг ривароксабана один раз в день, что является максимальной суточной дозой;
- для пациентов с массой тела менее 30 кг необходимо применять другие препараты доступные на рынке в форме гранул для приготовления суспензии для приема внутрь.

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 эту дозу и продолжить прием со следующей дозы в соответствии с назначением врача. Пациент не должен принимать двойную дозу для компенсации пропущенной дозы.

Переход с антагонистов витамина К (АВК) на препарат Зинакорен

- Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии:
  следует прекратить лечение АВК и начать лечение препаратом Зинакорен при значении МНО ≤ 3,0.
- Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов у взрослых, а также при лечении ВТЭ и профилактике рецидивов у детей:
  следует прекратить лечение АВК и начать лечение препаратом Зинакорен при значении МНО ≤ 2,5.

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

Переход с препарата Зинакорен на антагонисты витамина К (АВК)

Существует вероятность возникновения недостаточного антикоагулянтного эффекта при переходе с препарата Зинакорен на АВК. Необходимо обеспечить непрерывный

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

достаточный антикоагулянтный эффект во время перехода на альтернативный антикоагулянт. Следует отметить, что препарат Зинакорен может способствовать повышению МНО.

Пациентам, переходящим с препарата Зинакорен на АВК, следует одновременно принимать АВК, пока МНО не достигнет ≥ 2,0. В течение первых двух дней переходного периода должна применяться стандартная начальная доза АВК с последующей дозой АВК, определяемой в зависимости от величины МНО. Во время одновременного применения препарата Зинакорен и АВК значение МНО должно определяться не ранее, чем через 24 часа после предыдущего приема, но до приема следующей дозы препарата Зинакорен. После прекращения применения препарата Зинакорен 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 Зинакорен на АВК, необходимо продолжать прием препарата Зинакорен в течение 48 часов после приема первой дозы АВК. После двух дней совместного применения следует измерить МНО до приема следующей запланированной дозы препарата Зинакорен. Совместное применение препарата Зинакорен и АВК рекомендуется продолжать, пока МНО не достигнет ≥ 2,0. После прекращения применения препарата Зинакорен значение МНО может быть достоверно определено через 24 часа после приема последней дозы (см. выше и раздел 4.5.).

Переход с парентеральных антикоагулянтов на препарат Зинакорен

У взрослых и детей, получающих парентеральные антикоагулянты, следует прекратить введение парентерального антикоагулянта и начать применение препарата Зинакорен за 0–2 часа до времени следующего планового введения парентерального препарата (например, низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения непрерывного введения парентерального препарата (например, внутривенного введения нефракционированного гепарина).

Переход с препарата Зинакорен на парентеральные антикоагулянты

Следует отменить препарат Зинакорен и ввести первую дозу парентерального антикоагулянта в тот момент, когда нужно было принять следующую дозу препарата Зинакорен.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Взрослые

Имеющиеся ограниченные клинические данные демонстрируют значительное повышение концентраций ривароксабана в плазме крови у пациентов с тяжелой степенью нарушения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

функции почек (КлКр 15–29 мл/мин). Вследствие этого для данной категории пациентов препарат Зинакорен следует применять с осторожностью. Применение не рекомендуется у пациентов с КлКр <15 мл/мин (см. разделы 4.4., 5.2.).

У пациентов со средней (КлКр 30–49 мл/мин) или тяжелой (КлКр 15–29 мл/мин) степенью нарушения функции почек необходимо следовать рекомендациям ниже:

- При профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в день (см. раздел 5.2.).
- При лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА: пациентам необходимо принимать 15 мг два раза в день на протяжении первых трех недель. Впоследствии, когда рекомендуемая доза препарата Зинакорен составит 20 мг один раз в день, следует предусмотреть снижение дозы с 20 мг до 15 мг один раз в день, если риск возникновения кровотечения у пациента выше риска рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Рекомендация по применению дозы 15 мг основана на фармакокинетическом моделировании и не изучалась в клинических исследованиях (см. разделы 4.4., 5.). Когда рекомендованная доза составляет 10 мг один раз в день, коррекции дозы по сравнению с рекомендованной не требуется.

У пациентов с легкой степенью нарушения функции почек (КлКр 50–80 мл/мин) коррекция дозы не требуется (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.).
- Дети и подростки со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин/1,73 м^2): препарат Зинакорен не рекомендуется в связи с отсутствием клинических данных (см. раздел 4.4.).

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Зинакорен противопоказан пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися 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 не требуется (см. раздел 5.2.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Масса тела

Коррекция дозы у взрослых не требуется (см. раздел 5.2.).

Доза у детей определяется в зависимости от массы тела.

Пол

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

Пациенты, подвергающиеся кардиоверсии

Лечение препаратом Зинакорен 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 Зинакорен должно начинаться по меньшей мере за 4 часа до кардиоверсии. Для всех пациентов перед кардиоверсией должно быть получено подтверждение о том, что пациент принял препарат Зинакорен в соответствии с назначением врача. При принятии решений о начале и продолжительности лечения следует принимать во внимание действующие руководства и рекомендации по антикоагулянтной терапии у пациентов, подвергающимся кардиоверсии.

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

Имеется ограниченный опыт применения препарата Зинакорен в уменьшенной дозе 15 мг 1 раз в день (или 10 мг 1 раз в день для пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин)) в комбинации с ингибитором рецептора P2Y12 в течение максимум 12 месяцев у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, которым необходим прием пероральных антикоагулянтов и перенесших ЧКВ со стентированием (см. разделы 4.4., 5.1.).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Зинакорен 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 Зинакорен не рекомендуется к применению у детей в возрасте до 18 лет по показаниям иным, чем лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ.

Способ применения

Взрослые

Препарат Зинакорен предназначен для приема внутрь.

Таблетки следует принимать во время приема пищи (см. раздел 5.2.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Измельчение таблеток

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетка препарата Зинакорен может быть измельчена и смешана с водой или яблочным пюре непосредственно перед применением и пероральным приемом. После приема измельченной таблетки препарата Зинакорен 15 мг или 20 мг необходимо незамедлительно осуществить прием пищи.

Измельченная таблетка также может быть введена через желудочный зонд (см. раздел 5.2.). 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 или 20 мг необходимо незамедлительно осуществить прием энтерального питания.

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

Дети с массой тела не менее 30 кг

Препарат Зинакорен предназначен для приема внутрь.

Пациенту нужно рекомендовать проглатывать таблетку с жидкостью. Также ее следует принимать во время приема пищи (см. раздел 5.2.). Таблетки следует принимать с интервалом примерно 24 часа.

Если пациент срыгивает принятую дозу немедленно или у него начинается рвота 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.

Измельчение таблеток

Возможно измельчение таблетки

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, следует использовать другие препараты доступные на рынке в форме гранул для приготовления суспензии для приема внутрь. Если суспензия для приема внутрь не доступна сразу, когда назначен ривароксабан в дозировке 15 мг или 20 мг, эти дозировки могут быть получены путем измельчения таблетки 15 мг или 20 мг и смешивания ее с водой или яблочным пюре непосредственно перед применением и пероральным приемом.

Измельченная таблетка может быть введена через назогастральный или желудочный зонд

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

(см. раздел 5.2. и 6.6.).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ривароксабану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Активное клинически значимое кровотечение.
- 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 Зинакорен, для выявления признаков кровотечения. Препарат рекомендуется принимать с осторожностью при состояниях с повышенным риском кровотечения. В случае тяжелого кровотечения прием препарата Зинакорен должен быть

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

прекращен (см. раздел 4.9).

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

Несколько подгрупп пациентов, указанные 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 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.).

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 Зинакорен 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.).

Препарат Зинакорен следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек, получающих сопутствующие препараты, которые увеличивают концентрацию ривароксабана в плазме (см. раздел 4.5.).

Препарат Зинакорен не рекомендуется к применению у детей и подростков со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

<50 мл/мин/1,73 м^2) в связи с отсутствием клинических данных.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Применение препарата Зинакорен не рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) или ингибиторами ВИЧ-протеаз (например, ритонавиром). Эти препараты являются мощными ингибиторами как CYP3A4, так и P-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 P-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 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;
- 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ассоциировались с повышенным риском кровотечения во время терапии ривароксабаном. У пациентов со злокачественными новообразованиями и высоким риском кровотечения применение ривароксабана противопоказано (см. раздел 4.3.).

Пациенты с искусственными клапанами сердца

Ривароксабан не следует применять для профилактики тромбозов у пациентов, перенесших недавнюю транскатетерную замену аортального клапана. Безопасность и эффективность препарата Зинакорен не изучалась у пациентов с искусственными клапанами сердца, следовательно, нет данных, подтверждающих, что применение препарата обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект у данной категории пациентов. Применение препарата Зинакорен не рекомендуется у данной категории 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 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 профиля 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 (ТЭЛА) или пациенты, которым требуется проведение тромболизиса или тромбэктомии из легочной артерии

Препарат Зинакорен 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 Зинакорен при таких клинических ситуациях не установлена.

Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция

При выполнении нейроаксиальной анестезии (спинальной/эпидуральной анестезии) или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

Риск этих событий может повышаться при послеоперационном применении постоянных эпидуральных катетеров или сопутствующей терапии лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз. Травматичная или повторная эпидуральная или спинальная пункции также могут повышать риск. Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость ног, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических расстройств необходима срочная диагностика и лечение. Врач должен сопоставить потенциальную пользу и риск перед проведением нейроаксиального вмешательства пациентам, получающим антикоагулянты, или которым планируется назначение антикоагулянтов с целью профилактики тромбозов. Опыт клинического применения ривароксабана в дозировках 15 мг и 20 мг в описанных ситуациях отсутствует.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

вмешательств

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, на основании заключения врача прием препарата Зинакорен 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 Зинакорен 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.).

Пожилой возраст

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

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Степень межлекарственных взаимодействий у детей не известна. 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 Р-гликопротеина

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Совместное применение ривароксабана и кетоконазола (400 мг 1 раз в день) или ритонавира (600 мг 2 раза в день) приводило к повышению средней AUC ривароксабана в 2,6 раза/2,5 раза и увеличению средней C_{max} ривароксабана в 1,7 раза/1,6 раза со значительным усилением фармакодинамических эффектов, что может приводить к увеличению риска кровотечения. В связи с этим применение ривароксабана не рекомендуется пациентам, получающим сопутствующее 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 Р-гликопротеина (см. раздел 4.4.).

Ожидается, что активные вещества, сильно ингибирующие только один из путей выведения ривароксабана, или CYP3A4 или Р-гликопротеин, в меньшей степени увеличивают концентрацию ривароксабана в плазме. Например, кларитромицин (500 мг 2 раза в день), который считается мощным ингибитором CYP3A4 и умеренным ингибитором Р-гликопротеина, вызывал увеличение 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 3 раза в день), умеренный ингибитор CYP3A4 и Р-гликопротеина, вызывал увеличение значений средней AUC и C_{max} ривароксабана в 1,3 раза. 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 3 раза в день) 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 день), 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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, не сопровождавшийся дополнительными эффектами в отношении проб на свертываемость крови (протромбиновое время (ПВ), АЧТВ). Эноксапарин не влиял на фармакокинетику ривароксабана.

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

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.

Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между ривароксабаном (15 мг) и клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг, за которой следует поддерживающая доза 75 мг), но в подгруппе пациентов наблюдалось значимое увеличение времени кровотечения, не коррелировавшее 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 при одновременном применении 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)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

увеличивал протромбиновое время/МНО (Neoplastin) в большей степени, чем при простом суммировании эффектов (отдельные значения МНО могут достигать 12), в то время как влияние на АЧТВ, подавление активности фактора Xa 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-Xa активности, PiCT и HepTest. Начиная с 4–го дня после приема последней дозы варфарина все лабораторные показатели (в том числе ПВ, АЧТВ, ингибирование активности фактора Xa и ЭПТ) 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 одновременному 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 пациент находится под тщательным наблюдением на предмет развития признаков и симптомов тромбоза.

Прочая сопутствующая терапия

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

Ривароксабан не ингибирует и не индуцирует CYP3A4.

Влияние на лабораторные параметры

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

Беременность

Безопасность и эффективность препарата Зинакорен 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 Зинакорен противопоказан во время беременности (см. раздел 4.3.).

Женщины детородного возраста должны избегать беременности во время терапии ривароксабаном.

Лактация

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

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 Зинакорен 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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения	7 750	20 мг	41 месяц
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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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
Профилактика атеротромботических событий у пациентов с ИБС или ЗПА	6,7 на 100 пациенто-лет	0,15 на 100 пациенто-лет**
	8,38 на 100 пациенто-лет	0,74 на 100 пациенто-лет***#

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости нежелательных реакций, зарегистрированных у детей и взрослых при применении ривароксабана, приведена в Таблице 3 ниже с разделением по системно-органным классам (MedDRA) и по частоте.

Частота встречаемости определяется как:

очень часто (>1/10),

часто (>1/100 до <1/10),

нечасто (>1/1 000 до <1/100),

редко (>1/10 000 до <1/1 000),

очень редко (<1/10 000),

частота неизвестна (невозможно оценить на основании доступных данных).

Таблица 3. 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор[A], диарея, рвота[A]				
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
Повышение активности трансаминаз	Нарушение функции печени, повышение концентрации билирубина, повышение активности щелочной фосфатазы[A] крови, повышение активности ГГТ[A]	Желтуха, повышение концентрации конъюгированного билирубина (при сопутствующем повышении активности АЛТ или без него), холестаз, гепатит (включая гепатоцеллюлярное повреждение)		
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки				
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 гематурию и меноррагию[B]), нарушение функции почек (включая				Почечная недостаточность / острая почечная недостаточность, как

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

повышение концентрации креатинина крови, повышение концентрации мочевины крови)				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 активности амилазы[A]			
Травмы, интоксикации и осложнения процедур				
Кровотечение после процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), ушиб, 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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

Описание отдельных нежелательных реакций

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

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

При применении ривароксабана 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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, 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.

Сообщения 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

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Адрес: 0051, Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон «горячей линии»: (+374 10) 20 05 05, (+374 96) 22 05 05

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: http://www.pharm.am

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: http://www.rceth.by/

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. Данные у детей ограничены. В связи с ограниченным всасыванием ожидается формирование плато концентрации препарата без дальнейшего увеличения его средней концентрации в плазме крови при применении доз, превышающих терапевтические, 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 ривароксабана для снижения всасывания может применяться активированный уголь.

Лечение

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием ривароксабана следует отложить или, при необходимости, отменить лечение. 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 применять соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при тяжелых носовых кровотечениях), хирургический гемостаз с процедурами контроля кровотечения, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарной массы или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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 лекарственных препаратов у взрослых и детей, получающих ривароксабан, весьма ограничен. Данные рекомендации также 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

У пациентов, получающих ривароксабан для лечения и профилактики рецидивов 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 день, и от 15 до 30 секунд при приеме 20 мг ривароксабана один раз в день. В промежутке через 8–16 часов после приема таблетки 5/95 процентили варьируют от 14 до 24 секунд при приеме 15 мг два раза в день, и через 18–30 часов после приема таблетки - от 13 до 20 секунд при приеме 20 мг один раз в день.

У пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, принимающих ривароксабан для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии, 5/95 процентили для протромбинового времени (Neoplastin) через 1–4 часа после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 14 до 40 секунд у пациентов, принимающих 20 мг один раз в день, и от 10 до 50 секунд у пациентов с нарушением функции почек средней степени, принимающих 15 мг один раз в день. В промежутке через 16–36 часов после приема таблетки 5/95 процентили варьируют от 12 до 26 секунд у пациентов, принимающих 20 мг один раз в день, и от 12 до 26 секунд у пациентов с нарушением функции почек средней степени, принимающих 15 мг один раз в день.

В клиническом фармакологическом исследовании изменения фармакодинамики ривароксабана у здоровых взрослых добровольцев (n = 22) было изучено влияние однократных доз (50 МЕ/кг) двух различных типов концентрата протромбинового комплекса: 3-факторного (факторы II, IX и X) и 4-факторного (факторы II, VII, IX и X). 3-факторный концентрат протромбинового комплекса снизил средние значения протромбинового времени (Neoplastin), примерно на 1,0 секунду в течение 30 минут по сравнению со снижением примерно на 3,5 секунды, наблюдаемым при использовании 4-факторного концентрата протромбинового комплекса. Напротив, 3-факторный концентрат протромбинового комплекса оказал более выраженное и быстрое общее влияние на обратимость изменений в генерации эндогенного тромбина, чем 4-факторный концентрат протромбинового комплекса (см. раздел 4.9).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

Дети

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

Клиническая эффективность и безопасность

Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у 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 день 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

возрасте до 2 лет.

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

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

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

Таблица 4. Результаты профиля эффективности в конце основного периода лечения

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

* полная выборка для анализа, т.е. все дети, которые были рандомизированы

ДИ = доверительный интервал

Таблица 5. Результаты профиля безопасности в конце основного периода лечения

Событие	**Ривароксабан N=329***	**Препарат сравнения N=162***
Комбинированная конечная точка: большое кровотечение + клинически значимое небольшое кровотечение (первичная конечная точка	10 (3,0%, 95% ДИ 1,6% – 5,5%)	3 (1,9%, 95% ДИ 0,5% – 5,3%)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

безопасности)		
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 ТИА в анамнезе не включались в исследование.

Группа 1 получала 15 мг ривароксабана один раз в день (10 мг один раз в день у пациентов с клиренсом креатинина КлКр 30–49 мл/мин) и ингибитор рецептора P2Y12. Группа 2 получала 2,5 мг ривароксабана два раза в день и двойную антитромбоцитарную терапию (т.е. 75 мг клопидогрела (или альтернативный ингибитор рецептора P2Y12) и ацетилсалициловую кислоту в низкой дозе) в течение 1, 6 или 12 месяцев с последующим переходом на 15 мг ривароксабана (10 мг один раз в день у пациентов с КлКр 30–49 мл/мин) один раз в день с ацетилсалициловой кислотой в низкой дозе. Группа 3 получала АВК в скорректированной 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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. Средняя продолжительность периода наблюдения составила 569 дней. 59 пациентов были рандомизированы в группу ривароксабана в дозе 20 мг (15 мг для пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин) и 61 – в группу варфарина (МНО 2,0–3,0). Тромбоэмболические события произошли у 12% пациентов, рандомизированных в группу ривароксабана (4 ишемических инсульта и 3 инфаркта миокарда). У пациентов, рандомизированных в группу варфарина, события не были зарегистрированы. Большое кровотечение произошло у 4 пациентов (7%) из группы ривароксабана и 2 пациентов (3%) из группы варфарина.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

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

При приеме внутрь в виде таблеток в дозировке 2,5 мг и 10 мг ривароксабан 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

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

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

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

Биодоступность (AUC и C_{max}) ривароксабана 20 мг при приеме внутрь в виде измельченной таблетки в смеси с яблочным пюре или суспендированной в воде, а также при введении через желудочный зонд с последующим приемом жидкого питания была сравнима с биодоступностью целой таблетки. Учитывая предсказуемый дозозависимый фармакокинетический профиль ривароксабана, результаты данного исследования биодоступности применимы также и к более низким дозам ривароксабана.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

внутривенного введения отсутствуют, поэтому абсолютная биодоступность ривароксабана у детей неизвестна. Было обнаружено снижение относительной биодоступности при увеличении доз (в мг/кг массы тела), на основании чего можно сделать предположение об ограничениях абсорбции для более высоких доз, даже при приеме с пищей. Ривароксабан в виде таблеток дозировкой 15 мг или 20 мг следует принимать во время кормления или во время еды (см. раздел 4.2.).

Распределение

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 дозы подвергаются метаболизму и в дальнейшем выводятся равными частями почками и через кишечник. Оставшаяся 1/3 принятой дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в виде неизмененного действующего вещества главным образом за счет активной почечной секреции.

Ривароксабан метаболизируется посредством изоферментов CYP3A4, CYP2J2, а также при помощи механизмов, независимых от системы цитохромов. Основными участками биотрансформации являются окисление морфолиновой группы и гидролиз амидных связей. Согласно данным, полученным in vitro, ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков P-gp (P-гликопротеина) и Bcrp (белка устойчивости рака молочной железы). Неизмененный ривароксабан является самым важным соединением в человеческой плазме, основные или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким клиренсом. После внутривенного введения 1 мг ривароксабана период полувыведения составляет около 4,5 часов. После перорального приема выведение становится ограниченным скоростью

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

абсорбции. При выведении ривароксабана из плазмы конечный период полувыведения составляет от 5 до 9 часов у молодых пациентов и от 11 до 13 часов у пожилых пациентов.

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 геометрические значения периода полувыведения ($t_{1/2}$), рассчитанные с помощью популяционного фармакокинетического моделирования, уменьшаются с уменьшением возраста и варьируются от 4,2 часа у подростков до примерно 3 часов у детей в возрасте 2–12 лет, до 1,9 и 1,6 часа у детей в возрасте 0,5–<2 лет и менее 0,5 года, соответственно.

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. Коррекция дозы не требуется.

Различная масса тела

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

пределами Японии и Китая по сравнению с общей педиатрической популяцией.

Печеночная недостаточность

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

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

Подавление активности фактора Xa у пациентов с нарушением функции печени средней степени было выражено в 2,6 раза сильнее, чем у здоровых добровольцев; увеличение протромбинового времени в схожей степени возрастало в 2,1 раза. Пациенты с нарушением функции печени средней степени были более чувствительны к ривароксабану, что является следствием более тесной взаимосвязи фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров между концентрацией и протромбиновым временем.

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

Клинические данные для детей с нарушением функции печени отсутствуют.

Почечная недостаточность

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 также увеличивалось в 1,3, 2,2 и 2,4 раза соответственно.

Данные о пациентах с КлКр <15 мл/мин отсутствуют.

Предполагается, что ривароксабан не подвергается диализу в связи с высоким связыванием

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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/1,73 м^2) отсутствуют.

Фармакокинетические данные у пациентов

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

Геометрическое среднее концентраций (90% интервал) в интервалах времени отбора проб, примерно соответствующих максимальной и минимальной концентрации в интервале дозирования, у детей с острой ВТЭ, получающих ривароксабан в дозе, зависящей от массы тела, для получения экспозиции, соответствующей таковой у взрослых пациентов с ТГВ, получающих дозу 20 мг 1 раз в день, представлены в таблице 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 день	**N**	**от 12 до <18 лет**	**N**	**от 6 до <12 лет**				
2,5–4 часа спустя	171	241,5 (105–484)	24	229,7 (91,5–777)				
20–24 часа спустя	151	20,6 (5,69–66,5)	24	15,9 (3,42–45,5)				
Два раза в день	**N**	**от 6 до <12 лет**	**N**	**от 2 до <6 лет**	**N**	**от 0,5 до <2 лет**		
2,5–4 часа спустя	36	145,4 (46,0–343)	38	171,8 (70,7–438)	2	н.р.		
10–16 часов	33	26,0	37	22,2	3	10,7		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

спустя		(7,99–94,9)		(0,25–127)		(н.р. –н.р.)		
Три раза в день	**N**	**от 2 до <6 лет**	**N**	**от рождения до <2 лет**	**N**	**от 0,5 до <2 лет**	**N**	**от рождения до <0,5 лет**
0,5–3 часа спустя	5	164,7 (108–283)	25	111,2 (22,9–320)	13	114,3 (22,9–346)	12	108,0 (19,2–320)
7–8 часов спустя	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

Значения ниже нижнего предела количественного определения (НПКО) были заменены на 1/2 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 несколькими конечными фармакодинамическими точками (ингибирование фактора Xa, протромбиновое время, АЧТВ, HepTest) оценивалось после приема широкого диапазона доз (от 5 до 30 мг два раза в сутки). Взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и активностью фактора Xa наилучшим образом продемонстрирована с использованием модели E_{max}. Для протромбинового времени модель линейной регрессии в целом лучше описывает данные. Угловой коэффициент значительно менялся в зависимости от реактивов, используемых для определения протромбинового времени. При использовании набора Neoplastin PT исходное значение протромбинового времени составило около 13 сек с наклоном линии около 3 – 4 сек (100 мкг/л). Результаты анализа соотношения ФК/ФД в исследованиях II и III фазы соответствовали 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

Зинакорен, 15 мг, таблетки, покрытые оболочкой

Натрия лаурилсульфат

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Кроскармеллоза натрия

Гипромеллоза 2910

Магния стеарат

Готовая пленочная оболочка II:

Гипромеллоза 2910

Титана диоксид (Е171)

Лактозы моногидрат

Макрогол 3350

Триацетин

Краситель железа оксид красный (Е172)

Краситель железа оксид черный (Е172)

Зинакорен, 20 мг, таблетки, покрытые оболочкой

Натрия лаурилсульфат

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Гипромеллоза 2910

Магния стеарат

Готовая пленочная оболочка I:

Гипромеллоза 2910

Титана диоксид (Е171)

Лактозы моногидрат

Макрогол 3350

Триацетин

Краситель железа оксид желтый (Е172)

Краситель железа оксид красный (Е172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Измельченные таблетки

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

часов.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг, 20 мг

По 10, 14 и 28 таблеток в блистер из фольги алюминиевой и пленки поливинилхлоридной /поливинилиденхлоридной (ПВХ/ПВДХ).

3 блистера по 10 таблеток, или 2 блистера по 14 таблеток, или 1 блистер по 28 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

Измельчение таблеток

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 или 20 мг необходимо незамедлительно осуществить прием энтерального питания.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Польша

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО

ул. Пельплиньска, 19, 83–200 Старогард Гданьски

Телефон: +48 58 5631600

Факс: +48 58 5622353

Адрес электронной почты: phv@polpharma.com

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2472
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»

(АО «АКРИХИН»)

142450, Московская область, г.о. Богородский, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29

Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03

Адрес электронной почты: info@akrikhin.ru

Республика Армения

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО

ул. Пельплиньска 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польша

Номер телефона: +995 593 212607

Адрес электронной почты: maka.ketishvili@medpol.ge

Республика Беларусь

ООО «Акрихин БиУай»

7-409, ул. Бехтерева, 220026 Минск

Телефон/факс: +375 17 368 59 98

Адрес электронной почты: sergei.levyj@akrikhin.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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