ЛП-№(009388)-(РГ-RU) от 24.03.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Гелтракса, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ривароксабан.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2,5 мг ривароксабана.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки с риской, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета. На поперечном разрезе – внутренний слой белого или почти белого цвета.

Линия разлома (риска) предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для разделения на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Гелтракса показан к применению у взрослых пациентов в возрасте 18 лет и старше.

Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиенопиридинами – клопидогрелом или тиклопидином.

Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Острый коронарный синдром (ОКС)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Пациентам, принимающим по 1 таблетке препарата Гелтракса 2,5 мг два раза в день, также необходимо принимать суточную дозу ацетилсалициловой кислоты 75–100 мг или суточную дозу ацетилсалициловой кислоты 75–100 мг в сочетании с суточной дозой клопидогрела 75 мг или стандартной суточной дозой тиклопидина.

Проводимое лечение должно регулярно оцениваться с точки зрения соблюдения баланса между риском развития ишемических событий и риском кровотечения. Решение о продлении лечения свыше 12 месяцев должно быть принято индивидуально для каждого пациента, поскольку опыт применения препарата вплоть до 24 месяцев ограничен.

Лечение препаратом Гелтракса 2,5 мг следует начинать как можно раньше после стабилизации пациента в ходе текущего ОКС (включая процедуры реваскуляризации). Лечение препаратом Гелтракса следует начинать минимум через 24 часа после госпитализации. Прием препарата Гелтракса 2,5 мг следует начинать тогда, когда парентеральное введение антикоагулянтов обычно прекращается.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) или заболевание периферических артерий (ЗПА)

Пациентам, принимающим по 1 таблетке препарата Гелтракса 2,5 мг два раза в день, также необходимо принимать суточную дозу ацетилсалициловой кислоты 75–100 мг. Пациентам после успешной процедуры реваскуляризации нижних конечностей (хирургической или эндоваскулярной, включая гибридные процедуры) вследствие симптомного ЗПА следует начинать лечение только после достижения гемостаза.

Длительность лечения должна определяться индивидуально для каждого пациента на основании регулярных оценок. Необходимо взвешивать риск возникновения тромботических событий по сравнению с риском кровотечения.

Острый коронарный синдром (ОКС), ишемическая болезнь сердца (ИБС) или заболевание периферических артерий (ЗПА)

Прием одновременно с антитромбоцитарной терапией

У пациентов с острым тромботическим событием или вмешательством на сосудах, которым требуется двойная антитромбоцитарная терапия, следует оценить необходимость продолжения приема препарата Гелтракса 2,5 мг два раза в день в зависимости от типа тромботического события или вмешательства, а также схемы антитромбоцитарной терапии. Безопасность и эффективность препарата Гелтракса 2,5 мг при приеме два раза в день в комбинации с двойной антитромбоцитарной терапией были изучены у пациентов:

- недавно перенесших ОКС, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом/тиклопидином (см. раздел 4.1.), и
- после недавно перенесенной процедуры реваскуляризации нижних конечностей вследствие симптомного ЗПА, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой и, если

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

применимо, краткосрочным применением клопидогрела (см. раздел 4.4.).

Действия при пропуске приема препарата

Если доза пропущена, пациент должен продолжить прием препарата в обычной дозе, то есть в следующий запланированный в соответствии с рекомендациями прием. Не следует принимать двойную дозу для компенсации пропущенной дозы.

Переход пациентов с лечения антагонистами витамина К (АВК) на препарат Гелтракса

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

Переход пациентов с препарата Гелтракса на лечение АВК

Существует вероятность возникновения недостаточного антикоагулянтного эффекта при переходе с терапии препаратом Гелтракса на АВК. Необходимо обеспечить непрерывный достаточный антикоагулянтный эффект во время перехода на альтернативный антикоагулянт. Следует отметить, что препарат Гелтракса может способствовать повышению МНО.

Пациентам, переходящим с препарата Гелтракса 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 Гелтракса и АВК МНО должно определяться не ранее, чем через 24 часа после предыдущего приема, но до приема следующей дозы препарата Гелтракса. После прекращения применения препарата Гелтракса значение МНО может быть достоверно определено не ранее, чем через 24 часа после приема последней дозы (см. разделы 4.5. и 5.2.).

Переход пациентов с парентеральных антикоагулянтов на препарат Гелтракса

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

Переход пациентов с препарата Гелтракса на парентеральные антикоагулянты

Следует ввести первую дозу парентерального антикоагулянта в то время, когда нужно было принимать следующую дозу препарата Гелтракса.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Имеющиеся ограниченные клинические данные демонстрируют значительное повышение концентраций ривароксабана в плазме у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КК 15–29 мл/мин). Вследствие этого для данной категории пациентов препарат Гелтракса следует применять с осторожностью. Применение препарата не рекомендовано у пациентов с КК <15 мл/мин (см. разделы 4.4. и 5.2.).

У пациентов с нарушением функции почек легкой (КК 50–80 мл/мин) или средней (КК 30–49 мл/мин) степени тяжести не требуется коррекции дозы (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Гелтракса 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. и 5.2.).

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется (см. разделы 4.4. и 5.2.). Риск кровотечения увеличивается с повышением возраста (см. раздел 4.4.).

Масса тела

Коррекция дозы не требуется (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Пол

Коррекция дозы не требуется (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Дети

Безопасность и эффективность применения ривароксабана в дозировке 2,5 мг у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют. В связи с этим, препарат Гелтракса таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг, не рекомендуется к применению у детей в возрасте до 18 лет.

Способ применения

Рекомендованная доза составляет 2,5 мг два раза в день. Внутрь, независимо от приема пищи (см. разделы 4.5. и 5.2.).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ривароксабану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Клинически значимое активное кровотечение (например, внутричерепные кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- 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.).
- Лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (см. раздел 4.4.).
- Применение в сочетании с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с ИБС или ЗПА, ранее перенесших геморрагический или лакунарный инсульт, а также в течение первого месяца после любого инсульта (см. раздел 4.4.).
- Заболевания печени, протекающие с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая цирроз печени класса В и С 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

У пациентов после ОКС эффективность и безопасность препарата Гелтракса 2,5 мг два раза в день были изучены в комбинации с антиагрегантным средством ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом/тиклопидином.

У пациентов с высоким риском ишемических событий с ИБС или ЗПА эффективность и безопасность препарата Гелтракса 2,5 мг два раза в день были изучены в комбинации с ацетилсалициловой кислотой.

У пациентов после недавно перенесенной процедуры реваскуляризации нижних конечностей вследствие симптомного ЗПА эффективность и безопасность препарата Гелтракса 2,5 мг два раза в день были изучены в комбинации с антиагрегантным средством ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и краткосрочной терапией клопидогрелом. При

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

необходимости, двойная антитромбоцитарная терапия с клопидогрелом должна быть краткосрочной; следует избегать длительной двойной антитромбоцитарной терапии.

Применение в комбинированной терапии с другими антиагрегантными средствами (например, прасугрелом или тикагрелором) не было изучено и не рекомендовано.

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 Гелтракса, для выявления признаков кровотечения. Препарат рекомендуется принимать с осторожностью при состояниях с повышенным риском кровотечения. В случае тяжелого кровотечения прием препарата Гелтракса должен быть прекращен (см. раздел 4.9.).

В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (а именно: кровотечение из носа, десен, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, включая аномальное вагинальное или усиленное менструальное кровотечение) и анемия наблюдались чаще при длительном лечении ривароксабаном в дополнение к монотерапии или двойной антитромбоцитарной терапии. 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. В связи с этим, при применении препарата Гелтракса в комбинации с двойной антитромбоцитарной терапией у пациентов с известным повышенным риском кровотечений, данный риск должен быть соотнесен с пользой от предотвращения атеротромботических событий. Также 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.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК <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 Гелтракса должен применяться с осторожностью у пациентов с КК 15–29 мл/мин. Применение препарата не рекомендуется у пациентов с КК <15 мл/мин (см. разделы 4.2. и 5.2.).

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

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Применение препарата Гелтракса не рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми препаратами (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) или ингибиторами ВИЧ-протеаз (например, ритонавиром). Эти препараты являются мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина (P-gp). Таким образом, эти препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме до клинически значимых значений (в 2,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечений (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 норадреналина (СИОЗСН). Пациентам с риском язвообразования в желудочно-кишечном тракте может быть назначено соответствующее профилактическое лечение (см. раздел 4.5.).

Если пациенты получают препарат Гелтракса и антитромбоцитарные препараты, использовать сопутствующую терапию НПВП следует, только если польза перевешивает риск кровотечения.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

рефлюксная болезнь);

- сосудистая ретинопатия;
- бронхоэктазы или легочное кровотечение в анамнезе.

Использовать с осторожностью у пациентов с ОКС и ИБС/ЗПА:

- Возраст ≥75 лет, если принимается вместе с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом/тиклопидином. Необходимо регулярно индивидуально оценивать соотношение пользы и риска от лечения.
- Низкая масса тела (<60 кг), если принимается вместе с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом/тиклопидином.
- Пациенты с ИБС и тяжелой симптомной сердечной недостаточностью. Исследования показывают, что такие пациенты могут получить меньше пользы от лечения ривароксабаном.

Пациенты с онкологическими заболеваниями

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

Пациенты с искусственными клапанами сердца

Ривароксабан не следует применять для профилактики тромбозов у пациентов, перенесших недавнюю транскатетерную замену аортального клапана. Безопасность и эффективность применения препарата Гелтракса не изучались у пациентов с искусственными клапанами сердца, следовательно нет данных, подтверждающих, что применение препарата Гелтракса обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект у данной категории пациентов. Лечение таких пациентов препаратом Гелтракса не рекомендуется.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом

Применение пероральных антикоагулянтов прямого действия, включая ривароксабан, не рекомендуется у пациентов, имеющих тромбозы в анамнезе, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром. В частности, у пациентов с тройным позитивным антифосфолипидным синдромом (наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину I) терапия пероральными антикоагулянтами

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

прямого действия может сопровождаться повышенной частотой рецидивов тромботических событий в сравнении с терапией антагонистами витамина К.

Пациенты с инсультом и/или ТИА в анамнезе

Пациенты с ОКС

Прием препарата Гелтракса 2,5 мг противопоказан для лечения пациентов с ОКС, имеющих инсульт или ТИА в анамнезе (см. раздел 4.3.). Было проведено исследование лишь нескольких пациентов с ОКС, имеющих в анамнезе инсульт или ТИА, но полученные ограниченные данные по эффективности демонстрируют отсутствие клинической выгоды от лечения у таких пациентов.

Пациенты с ИБС/ЗПА

Пациенты с ИБС или ЗПА с наличием в анамнезе геморрагического или лакунарного инсульта, или у которых наблюдался ишемический нелакунарный инсульт в течение предшествующего месяца, не изучались (см. раздел 4.3.).

Пациенты после недавно перенесенной процедуры реваскуляризации нижних конечностей вследствие симптомного ЗПА с предшествующим инсультом или ТИА не изучались. У этих пациентов, получающих двойную антитромбоцитарную терапию, следует избегать лечения препаратом Гелтракса 2,5 мг.

Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция

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

Риск этих событий может повышаться при послеоперационном применении постоянного эпидурального катетера или сопутствующей терапии лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз. Травматичное выполнение эпидуральной или спинномозговой пункции или повторная пункция также могут повышать риск. Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления признаков или 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 препарата Гелтракса 2,5 мг с антиагрегантными средствами в описанных ситуациях отсутствует. Ингибиторы агрегации тромбоцитов необходимо

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

отменить в соответствии с инструкцией производителя.

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

Рекомендации по приему препарата до и после инвазивных процедур и хирургических вмешательств

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием препарата Гелтракса 2,5 мг следует прекратить по крайней мере за 12 часов до вмешательства, если это возможно, и на основании клинической оценки врача. Если пациенту проводится плановое оперативное вмешательство и нежелателен антитромбоцитарный эффект, применение ингибиторов агрегации тромбоцитов следует прекратить, как указано в инструкции по применению препарата, предоставляемой производителем.

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

Прием препарата Гелтракса следует возобновить, как только это будет возможно, после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, если позволяет клиническая ситуация и достигнут адекватный гемостаз, что определяется лечащим врачом (см. раздел 5.2.).

Пациенты пожилого возраста

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

Дерматологические реакции

При проведении постмаркетинговых наблюдений сообщалось о случаях возникновения серьезных кожных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз и 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 других симптомов гиперчувствительности, связанных с поражением слизистой оболочки, следует прекратить терапию ривароксабаном.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Вспомогательные вещества

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина

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 данного препарата, что может приводить к увеличению риска кровотечения. В связи с этим препарат Гелтракса не рекомендуется к применению у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми препаратами, такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол, или ингибиторами протеазы ВИЧ. Эти активные вещества являются мощными ингибиторами и изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина (см. раздел 4.4).

Активные вещества, сильно ингибирующие только один из путей выведения ривароксабана, или изофермент CYP3A4, или P-гликопротеин, вероятно, в меньшей степени будут повышать концентрацию ривароксабана в плазме.

Например, кларитромицин (500 мг 2 раза в день), который считается мощным ингибитором изофермента CYP3A4 и умеренным ингибитором P-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 три раза в день), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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

Антикоагулянты

После одновременного применения эноксапарина (однократная доза 40 мг) и ривароксабана (однократная доза 10 мг) наблюдался суммационный эффект в отношении анти-Ха активности, без какого-либо дополнительного влияния на показатели свертывания (ПВ (протромбиновое время)), АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время)). Эноксапарин не изменял фармакокинетику ривароксабана.

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

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

СИОЗС / СИОЗСН

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

Варфарин

Переход пациентов с антагониста витамина К варфарина (МНО от 2,0 до 3,0) на ривароксабан (20 мг) или с ривароксабана (20 мг) на варфарин (МНО от 2,0 до 3,0) увеличивал протромбиновое время/МНО (Neoplastin) больше, 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.

Если необходимо исследовать фармакодинамические эффекты ривароксабана во время переходного периода, в качестве необходимых тестов, на которые не оказывает влияние варфарин, можно использовать определение анти-Xa активности, протромбиназо-индуцированное время свертывания (PiCT) и HepTest. Начиная с 4-го дня после приема последней дозы варфарина все лабораторные показатели (в том числе ПВ, АЧТВ, ингибирование активности фактора Xa и ЭПТ) отражали только влияние ривароксабана. Если необходимо исследовать фармакодинамические эффекты варфарина во время переходного периода, можно использовать значение МНО при $C_{промежут.}$ ривароксабана (через 24 часа после предыдущего приема ривароксабана), так как в данный момент времени ривароксабан практически не оказывает влияния на этот показатель.

Между варфарином и ривароксабаном не было зарегистрировано никаких фармакокинетических взаимодействий.

Индукторы изофермента CYP3A4

Совместное применение ривароксабана и рифампицина, являющегося мощным индуктором изофермента CYP3A4, приводило к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50 % и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное применение ривароксабана с другими мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами Зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum)) также может привести к снижению концентраций ривароксабана в плазме. Следовательно, необходимо избегать одновременного применения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

мощных индукторов изофермента CYP3A4, кроме случаев, когда у пациента тщательно контролируют признаки и симптомы тромбоза.

Прочая сопутствующая терапия

Клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при совместном применении ривароксабана с мидазоламом (субстрат изофермента CYP3A4), дигоксином (субстрат Р-гликопротеина), аторвастатином (субстрат изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина), или омепразолом (ингибитор протонной помпы) не наблюдалось. Ривароксабан не ингибирует и не индуцирует никакие из основных изоформ CYP, таких как изофермент CYP3A4.

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

Влияние на лабораторные параметры

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность и эффективность ривароксабана у беременных женщин не установлены. Данные, полученные у животных, показали репродуктивную токсичность. Вследствие возможной репродуктивной токсичности, риска развития кровотечения и способности ривароксабана проникать через плаценту препарат Гелтракса противопоказан при беременности (см. раздел 4.3.).

Женщины детородного возраста должны избегать беременности во время терапии ривароксабаном.

Лактация

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

Фертильность

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Суммарно 69 608 взрослых пациентов в девятнадцати исследованиях III фазы и 488 детей в двух исследованиях II фазы и двух исследованиях III фазы принимали ривароксабан.

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

Показание	**Число пациентов***	**Суммарная суточная доза**	**Максимальная 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 терапии: 10 мг или 20 мг	21 месяц

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

* Пациенты, получившие по меньшей мере одну дозу ривароксабана.

** Из исследования VOYAGER PAD.

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями у пациентов, получавших

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ривароксабан, были кровотечения (см. ниже «Описание отдельных нежелательных реакций», см. раздел 4.4. и Таблицу 2). Наиболее часто регистрировались такие кровотечения, как носовое кровотечение (4,5 %) и желудочно-кишечное кровотечение (3,8 %).

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

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

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

** В исследовании COMPASS частота встречаемости анемии низкая, поскольку применялся выборочный подход к сбору данных по нежелательным реакциям.

*** При сборе данных о нежелательных реакциях применялся выборочный подход.

Из исследования VOYAGER PAD.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 (≥1/1000 до <1/100),

редко (≥1/10 000 до <1/1000),

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 клинических исследованиях II фазы и двух исследованиях III фазы*

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	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор[A], диарея, рвота[A]	Сухость во рту			

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 (с сопутствующим повышением 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 ТГВ и ТЭЛА как очень частые у женщин моложе 55 лет;

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

* Применялся предварительно заданный выборочный подход к сбору данных по нежелательным реакциям 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

случаях, когда применимо. Риск развития кровотечений может увеличиваться у определенных групп пациентов, например, у пациентов с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз (см. раздел 4.4.). Менструальное кровотечение может быть более интенсивным 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.

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 (Росздравнадзор)

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

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

https://roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Были зарегистрированы редкие случаи передозировки до 1960 мг. В случае передозировки необходимо тщательно наблюдать пациента на предмет развития кровотечений или других нежелательных реакций (см. «Лечение кровотечений» ниже). В связи с ограниченным всасыванием ожидается формирование плато концентрации без дальнейшего увеличения средней концентрации ривароксабана в плазме при применении супратерапевтических доз,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

равных 50 мг или выше.

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

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

Лечение кровотечений

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

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

проведении диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; прямые ингибиторы фактора Xa.

Код АТХ: B01AF01

Механизм действия

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

Фармакодинамические эффекты

У человека наблюдается дозозависимое ингибирование активности фактора Xa. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на протромбиновое время, которое хорошо коррелирует с концентрациями ривароксабана в плазме (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 сертифицировано только для производных кумарина и не может применяться для других антикоагулянтов.

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 сильное и быстрое общее влияние на обратимость изменений в генерации эндогенного тромбина, чем 4-факторный концентрат протромбинового комплекса (см. раздел 4.9.).

Также ривароксабан дозозависимо увеличивает АЧТВ и результат HepTest; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана. В период лечения ривароксабаном проводить мониторинг параметров

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

свертывания крови не требуется. Однако, если для этого есть клиническое обоснование, концентрация ривароксабана может быть измерена при помощи калиброванного количественного теста анти-Ха активности (см. раздел 5.2.).

Клиническая эффективность и безопасность

ОКС

Клиническая программа ривароксабана была разработана с целью демонстрации эффективности ривароксабана для профилактики смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда или инсульта у пациентов с недавним ОКС (инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST или нестабильная стенокардия). В ключевом двойном слепом исследовании ATLAS ACS 2 TIMI 51 15526 пациентов были случайным образом распределены в соотношении 1:1:1 в одну из трех групп лечения: ривароксабан 2,5 мг перорально два раза в день, 5 мг перорально два раза в день или плацебо два раза в день, в комбинации с монотерапией АСК или двойной антитромбоцитарной терапией (АСК и тиенопиридин (клопидогрел или тиклопидин)). Пациенты с ОКС в возрасте до 55 лет должны были иметь либо сахарный диабет, либо перенесенный ранее инфаркт миокарда. Среднее время лечения составило 13 месяцев, а максимальный срок лечения достигал почти 3 года. 93,2 % пациентов получали лечение АСК одновременно с тиенопиридином и 6,8 % только АСК. Среди пациентов, получавших двойную антитромбоцитарную терапию, 98,8 % получали клопидогрел, 0,9 % − тиклопидин и 0,3 % − прасугрел. Пациенты получали первую дозу ривароксабана минимум через 24 часа и до 7 дней (в среднем 4,7 дня) после поступления в больницу, но как можно скорее после стабилизации пациента в ходе текущего ОКС (включая процедуры реваскуляризации) и когда парентеральная антикоагулянтная терапия обычно прекращается.

Как режим 2,5 мг ривароксабана два раза в день, так и 5 мг ривароксабана два раза в день были эффективны в дальнейшем снижении частоты сердечно-сосудистых событий на фоне стандартной антитромбоцитарной терапии. При приеме 2,5 мг два раза в день снижалась смертность, и было доказано, что при более низкой дозе риск кровотечений ниже, поэтому рекомендуется назначать ривароксабан в дозе 2,5 мг два раза в день совместно с монотерапией АСК или двойной антитромбоцитарной терапией (АСК и клопидогрел или тиклопидин) для профилактики атеротромботических событий у взрослых пациентов после ОКС с повышенными сердечными биомаркерами.

По сравнению с плацебо ривароксабан значительно снижал первичную комбинированную конечную точку, включающую смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда или инсульт. Преимущество терапии, обусловленное снижением смерти вследствие сердечно-сосудистых событий и инфаркта миокарда, проявлялось рано и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

сохранялось в течение всего периода лечения (см. таблицу 4 и рисунок 1). Также была значительно снижена первая вторичная конечная точка, включающая смерть от всех причин, инфаркт миокарда или инсульт. Дополнительный ретроспективный анализ показал номинально значимое снижение частоты тромбоза стента по сравнению с плацебо (см. таблицу 4). Частота основной конечной точки безопасности (не связанных с аортокоронарным шунтированием (АКШ) больших кровотечений по шкале TIMI) была выше у пациентов, получавших ривароксабан, чем у пациентов, получавших плацебо (см. таблицу 6). Однако частота смертельных кровотечений, артериальной гипотензии, требующей лечения внутривенными инотропными средствами, и хирургического вмешательства при продолжающемся кровотечении была одинаковой для ривароксабана и плацебо.

В таблице 5 представлены результаты эффективности у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Результаты безопасности в подгруппе пациентов, перенесших ЧКВ, были сопоставимы с общими результатами безопасности.

Пациенты с повышенными биомаркерами (тропонин или CK-MB) и без предшествующего инсульта/ТИА составляли 80 % исследуемой популяции. Результаты этой популяции пациентов также соответствовали общим результатам эффективности и безопасности.

Таблица 4. Результаты эффективности из исследования III фазы ATLAS ACS 2 TIMI 51

Исследуемая популяция	**Пациенты с недавним острым коронарным синдромом** [a]	
Терапевтическая доза	**Ривароксабан 2,5 мг, два раза в день, N=5114 n (%) Отношение рисков (ОР) (95 % ДИ) p-значение** [b]	**Плацебо N=5113 n (%)**
Смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда или инсульт	313 (6,1 %) 0,84 (0,72, 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)
Смерть вследствие любых причин, инфаркт миокарда или инсульт	320 (6,3 %) 0,83 (0,72, 0,97) p = 0,016*	386 (7,5 %)
Смерть вследствие сердечно-сосудистых причин	94 (1,8 %) 0,66 (0,51, 0,86) p = 0,002**	143 (2,8 %)
Смерть вследствие любых причин	103 (2,0 %) 0,68 (0,53, 0,87) p = 0,002**	153 (3,0 %)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Инфаркт миокарда	205 (4,0 %) 0,90 (0,75, 1,09) p = 0,270	229 (4,5 %)
Инсульт	46 (0,9 %) 1,13 (0,74, 1,73) p = 0,562	41 (0,8 %)
Тромбоз стента	61 (1,2 %) 0,70 (0,51, 0,97) p = 0,033**	87 (1,7 %)

a) измененный подход обработки набора анализов (подход с обработкой полного набора анализов при тромбозе стента)

b) по сравнению с плацебо; логарифмическое значение p-значения

* статистически превосходящий

** номинально значимый

Таблица 5. Результаты эффективности из исследования III фазы ATLAS ACS 2 TIMI 51 у пациентов, перенесших ЧКВ

Исследуемая популяция	**Пациенты с недавним острым коронарным синдромом, перенесшие ЧКВ** [a)]	
Терапевтическая доза	**Ривароксабан 2,5 мг, два раза в день, N=3114** **n (%)** **Отношение рисков (ОР) (95 % ДИ) p-значение** [b)]	**Плацебо** **N=3096** **n (%)**
Смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда или инсульт	153 (4,9 %) 0,94 (0,75, 1,17) p = 0,572	165 (5,3 %)
Смерть вследствие сердечно-сосудистых причин	24 (0,8 %) 0,54 (0,33, 0,89) p = 0,013**	45 (1,5 %)
Смерть вследствие любых причин	31 (1,0 %) 0,64 (0,41, 1,01) p = 0,053	49 (1,6 %)
Инфаркт миокарда	115 (3,7 %) 1,03 (0,79, 1,33) p = 0,829	113 (3,6 %)
Инсульт	27 (0,9 %) 1,30 (0,74, 2,31) p = 0,360	21 (0,7 %)
Тромбоз стента	47 (1,5 %) 0,66 (0,46, 0,95) p = 0,026**	71 (2,3 %)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

a) измененный подход обработки набора анализов (подход с обработкой полного набора анализов при тромбозе стента)

b) по сравнению с плацебо; логарифмическое значение p-значения

** номинально значимый

Таблица 6. Результаты безопасности из исследования III фазы ATLAS ACS 2 TIMI 51

Исследуемая популяция	**Пациенты с недавним острым коронарным синдромом** [a]	
Терапевтическая доза	**Ривароксабан 2,5 мг, два раза в день, N=5115** **n (%)** **Отношение рисков (ОР) (95 % ДИ) p-значение** [b]	**Плацебо** **N=5125** **n (%)**
Большое кровотечение по шкале TIMI, не связанное с аортокоронарным шунтированием	65 (1,3 %) 3,46 (2,08, 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4 %)
Смертельное кровотечение	6 (0,1 %) 0,67 (0,24, 1,89) p = 0,450	9 (0,2 %)
Симптоматическое внутричерепное кровоизлияние	14 (0,3 %) 2,83 (1,02, 7,86) p = 0,037	5 (0,1 %)
Гипотензия, требующая лечения внутривенными инотропными препаратами	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Хирургическое вмешательство по поводу продолжающегося кровотечения	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
Переливание 4 или более единиц крови в течение 48 часов	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

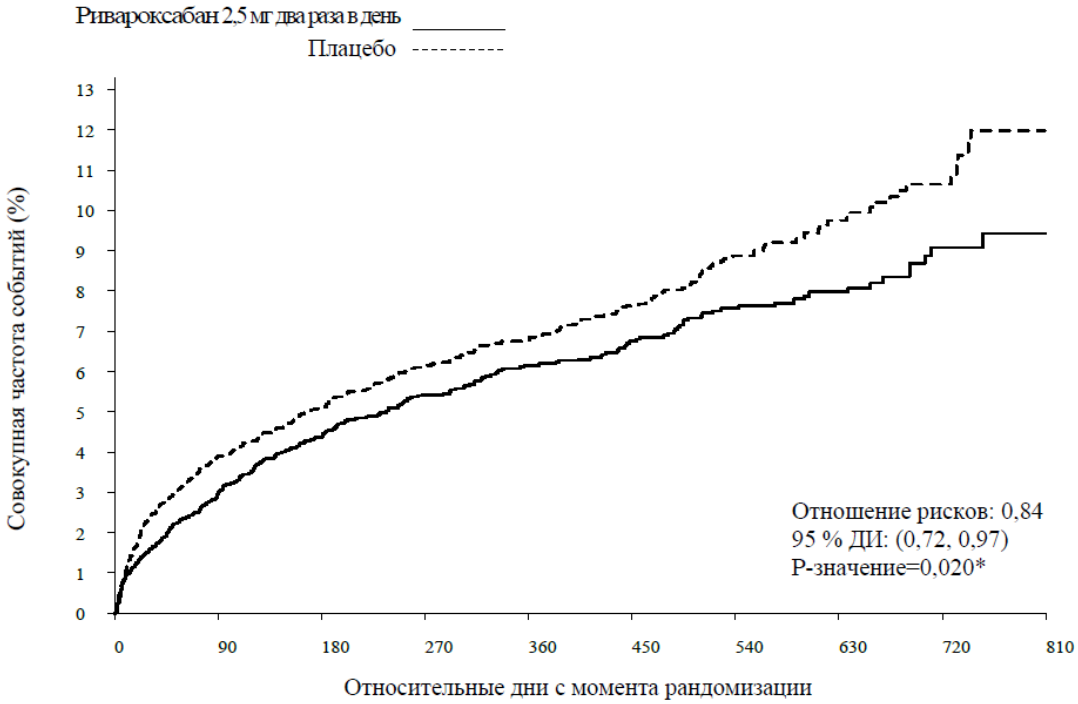
a) популяция безопасности, получающая терапию

b) по сравнению с плацебо; логарифмическое значение p-значения

* статистически превосходящий

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Рисунок 1. Время до первого наступления первичной конечной точки эффективности (смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда или инсульт)



Количество пациентов из группы риска

Ривароксабан	5114	4431	3943	3199	2609	2005	1425	878	415	89
Плацебо	5113	4437	3974	3253	2664	2059	1460	878	421	87

ИБС/ЗПА

Исследование III фазы COMPASS (27395 пациентов, 78,0 % мужчин, 22,0 % женщин) продемонстрировало эффективность и безопасность ривароксабана для профилактики неблагоприятных событий, включающих смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт, у пациентов с ИБС или симптомным ЗПА с высоким риском ишемических событий. Наблюдение за пациентами продолжалось в среднем 23 месяца и максимум 3,9 года.

Пациенты, не нуждавшиеся в постоянном лечении ингибиторами протонной помпы, были рандомизированы на прием пантопразола или плацебо. Затем все пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на прием ривароксабана 2,5 мг два раза в день/АСК 100 мг один раз в день, ривароксабана 5 мг два раза в день или только АСК 100 мг один раз в день и соответствующие им плацебо.

У пациентов с ИБС была многососудистая ИБС и/или предшествующий инфаркт миокарда. Для пациентов в возрасте <65 лет требовалось наличие атеросклероза, поражающего по крайней мере два сосудистых русла, или по крайней мере два дополнительных сердечно-сосудистых фактора риска.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Пациенты с ЗПА ранее перенесли такие вмешательства, как шунтирование или чрескожная транслюминальная ангиопластика, или ампутацию конечности или стопы по поводу заболевания артериальных сосудов или имели перемежающуюся хромоту с соотношением артериального давления лодыжки/руки <0,90 и/или значительный стеноз периферических артерий, или предшествующую реваскуляризацию сонной артерии, или бессимптомный стеноз сонной артерии ≥50 %.

В исследование не включались пациенты, которым была необходима двойная антитромбоцитарная или другая антитромбоцитарная терапия, не связанная с АСК, или прием пероральных антикоагулянтов, а также пациенты с высоким риском кровотечения, сердечной недостаточностью с фракцией выброса <30 % или III или IV классом по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, любым ишемическим нелакунарным инсультом в течение 1 месяца или любым геморрагическим или лакунарным инсультом в анамнезе. Ривароксабан в дозе 2,5 мг два раза в день в комбинации с АСК в дозе 100 мг один раз в день превосходил АСК в дозе 100 мг в отношении снижения первичной комбинированной конечной точки, включающей смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда и инсульт (см. таблицу 7 и рисунок 2).

У пациентов, получавших ривароксабан в дозе 2,5 мг два раза в день в комбинации с АСК в дозе 100 мг один раз в день, наблюдалось значительное увеличение событий первичной конечной точки безопасности (большие кровотечения по модифицированным критериям ISTH) по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию АСК в дозе 100 мг (см. таблицу 8).

По первичной конечной точке эффективности наблюдаемое преимущество ривароксабана в дозе 2,5 мг два раза в день в сочетании с АСК 100 мг один раз в день по сравнению с АСК 100 мг один раз в день составило ОР=0,89 (95 % ДИ 0,7–1,1) у пациентов ≥75 лет (частота встречаемости: 6,3 % против 7,0 %) и ОР=0,70 (95 % ДИ 0,6–0,8) у пациентов <75 лет (3,6 % против 5,0 %). Частота больших кровотечений по модифицированным критериям ISTH составила ОР=2,12 (95 % ДИ 1,5–3,0) у пациентов ≥75 лет (5,2 % против 2,5 %) и ОР=1,53 (95 % ДИ 1,2–1,9) у пациентов <75 лет (2,6 % против 1,7 %).

Применение пантопразола в дозе 40 мг один раз в день в дополнение к изучаемому антитромботическому препарату пациентами, не имеющими клинической необходимости в ингибиторе протонной помпы, не показало никакой пользы в предотвращении осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (т.е. сочетание кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, изъязвлений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, обструкции или перфорации верхних отделов желудочно-кишечного тракта); частота возникновения осложнений со стороны верхних отделов желудочно-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

кишечного тракта составила 0,39 на 100 пациенто-лет в группе, получавшей пантопразол в дозе 40 мг один раз в день, и 0,44 на 100 пациенто-лет в группе, получавшей плацебо один раз в день.

Таблица 7. Результаты эффективности из исследования III фазы COMPASS

Исследуемая популяция	**Пациенты с ИБС/ЗПА** [a]					
Терапевтическая доза	**Ривароксабан 2,5 мг два раза в день в сочетании с АСК 100 мг один раз в день N=9152**		**АСК 100 мг один раз в день N=9126**			
	Пациенты с событиями	**КМ %**	**Пациенты с событиями**	**КМ %**	**ОР (95 % ДИ)**	**p-значение** [b]
Инсульт, инфаркт миокарда или смерть вследствие сердечно-сосудистых причин	379 (4,1 %)	5,20 %	496 (5,4 %)	7,17 %	0,76 (0,66; 0,86)	p = 0,00004*
- инсульт	83 (0,9 %)	1,17 %	142 (1,6 %)	2,23 %	0,58 (0,44; 0,76)	p = 0,00006
- инфаркт миокарда	178 (1,9 %)	2,46 %	205 (2,2 %)	2,94 %	0,86 (0,70; 1,05)	p = 0,14458
- смерть вследствие сердечно-сосудистых причин	160 (1,7 %)	2,19 %	203 (2,2 %)	2,88 %	0,78 (0,64; 0,96)	p = 0,02053
Смертность от всех причин	313 (3,4 %)	4,50 %	378 (4,1 %)	5,57 %	0,82 (0,71; 0,96)	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Острая ишемия конечности	22 (0,2 %)	0,27 %	40 (0,4 %)	0,60 %	0,55 (0,32; 0,92)	

a) анализ популяции по назначенному лечению, первичный анализ

b) по сравнению с АСК 100 мг; логарифмическое значение p-значения

* Снижение первичной конечной точки эффективности было статистически значимо выше.

ДИ: доверительный интервал; КМ %: оценки совокупного риска заболеваемости по Каплану-Мейеру, рассчитанные на 900 дней

Таблица 8. Результаты безопасности из исследования III фазы COMPASS

Исследуемая популяция	**Пациенты с ИБС/ЗПА** [a)]		
Терапевтическая доза	**Ривароксабан 2,5 мг два раза в день в сочетании с АСК 100 мг один раз в день, N=9152 n (Кум. риск %)**	**АСК 100 мг один раз в день N=9126 n (Кум. риск %)**	**Отношение рисков (95 % ДИ) p-значение** [b)]
Большое кровотечение по модифицированным критериям ISTH	288 (3,9 %)	170 (2,5 %)	1,70 (1,40; 2,05) p < 0,00001
- Кровотечение со смертельным исходом	15 (0,2 %)	10 (0,2 %)	1,49 (0,67; 3,33) p = 0,32164
- Симптоматическое кровотечение в критическом органе (несмертельное)	63 (0,9 %)	49 (0,7 %)	1,28 (0,88; 1,86) p = 0,19679
- Кровотечение в месте хирургического вмешательства, требующее	10 (0,1 %)	8 (0,1 %)	1,24 (0,49; 3,14) p = 0,65119

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

повторной операции (несмертельное, не в критическом органе)			
- Кровотечение, приводящее к госпитализации (несмертельное, не в критическом органе, не требующее повторной операции)	208 (2,9 %)	109 (1,6 %)	1,91 (1,51; 2,41) p < 0,00001
- С ночным пребыванием	172 (2,3 %)	90 (1,3 %)	1,91 (1,48; 2,46) p < 0,00001
- Без ночного пребывания	36 (0,5 %)	21 (0,3 %)	1,70 (0,99; 2,92) p = 0,04983
Сильное желудочно-кишечное кровотечение	140 (2,0 %)	65 (1,1 %)	2,15 (1,60; 2,89) p < 0,00001
Сильное внутричерепное кровотечение	28 (0,4 %)	24 (0,3 %)	1,16 (0,67; 2,00) p = 0,59858

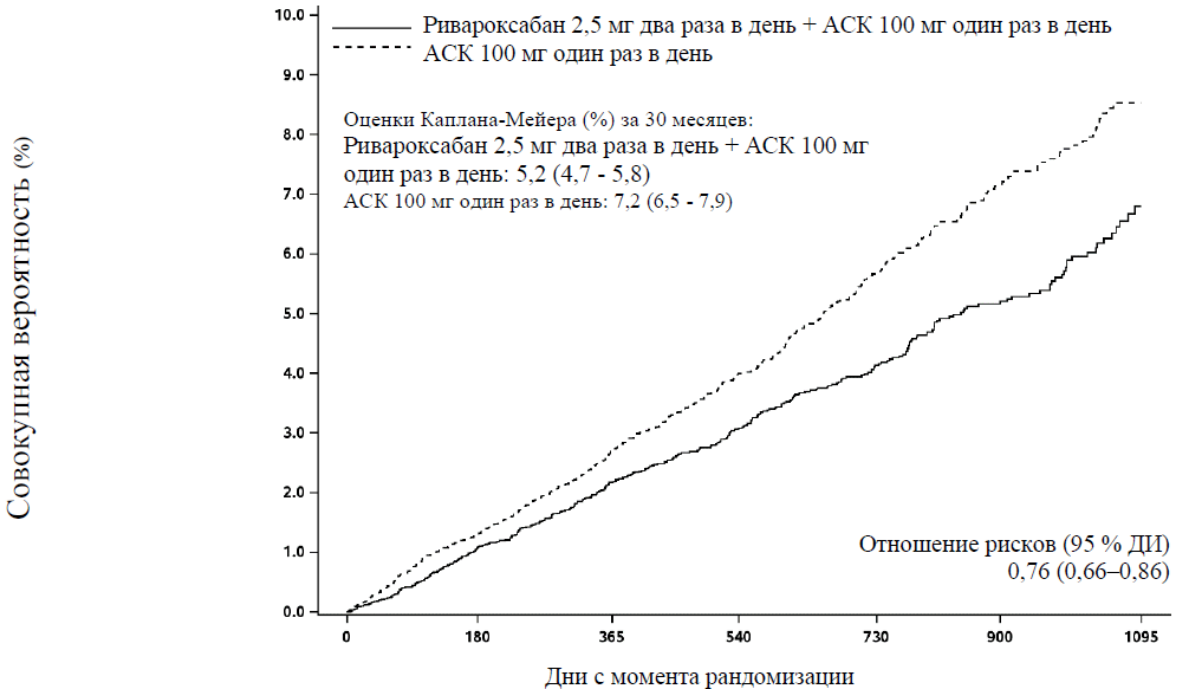
a) анализ популяции пациентов по намерению лечить, первичный анализ

b) по сравнению с АСК 100 мг; логарифмическое значение p-значения

ДИ: доверительный интервал; Кум. риск: Кумулятивный риск заболеваемости (оценки Каплана-Мейера) через 30 месяцев; ISTH: Международное общество по тромбозу и гемостазу

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Рисунок 2. Время до первого наступления первичной конечной точки эффективности (инсульт, инфаркт миокарда, смерть вследствие сердечно-сосудистых причин) в исследовании COMPASS



Количество пациентов из группы риска

Ривароксабан 2,5 мг два раза в день + АСК 100 мг один раз в день	9152	9026	7898	6352	3911	2302	658
АСК 100 мг один раз в день	9126	8982	7798	6233	3860	2253	668

ДИ: доверительный интервал

Пациенты после недавней процедуры реваскуляризации нижней конечности вследствие симптомного ЗПА

В ключевом двойном слепом исследовании III фазы VOYAGER PAD 6564 пациента после недавней успешной процедуры реваскуляризации нижней конечности (хирургической или эндоваскулярной, включая гибридные процедуры) из-за симптомного ЗПА были рандомизированы случайным образом в соотношении 1:1 в одну из двух групп антитромботического лечения: ривароксабан 2,5 мг два раза в день в комбинации с АСК 100 мг один раз в день или АСК 100 мг один раз в день. Пациентам было разрешено дополнительно получать стандартную дозу клопидогрела один раз в день в течение срока до 6 месяцев. Целью исследования было продемонстрировать эффективность и безопасность ривароксабана в комбинации с АСК для профилактики инфаркта миокарда, ишемического инсульта, смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, острой ишемии конечности или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

большой ампутации сосудистой этиологии у пациентов после недавних успешных процедур реваскуляризации нижних конечностей вследствие симптомного ЗПА.

Были включены пациенты в возрасте ≥50 лет с документально подтвержденным умеренным или тяжелым симптомным атеросклеротическим ЗПА нижних конечностей, подтвержденным всем из перечисленного: клинически (т.е. функциональными ограничениями), анатомически (т.е. визуализацией, подтверждающей наличие ЗПА дистальнее наружной подвздошной артерии) и гемодинамически (лодыжечно-плечевой индекс [ЛПИ] ≤0,80 или пальце-плечевой индекс [ППИ] ≤0,60 для пациентов без реваскуляризации конечностей в анамнезе или ЛПИ ≤0,85 или ППИ ≤0,65 для пациентов с реваскуляризацией конечностей в анамнезе). Были исключены пациенты, нуждавшиеся в двойной антитромбоцитарной терапии в течение более 6 месяцев или в любой дополнительной антитромбоцитарной терапии, отличной от АСК и клопидогрела, или пероральной антикоагулянтной терапии, а также пациенты с внутричерепным кровоизлиянием, инсультом или ТИА в анамнезе, или пациенты с рСКФ <15 мл/мин.

Средняя продолжительность наблюдения составила 24 месяца, а максимальный срок наблюдения − 4,1 года. Средний возраст включенных в исследование пациентов составил 67 лет, а 17 % пациентов были старше 75 лет. Среднее время от процедуры индексной реваскуляризации до начала исследуемого лечения в общей популяции составило 5 дней (6 дней после хирургической и 4 дня после эндоваскулярной реваскуляризации, включая гибридные процедуры). В целом, 53,0 % пациентов получали кратковременную фоновую терапию клопидогрелом средней продолжительностью 31 день. Согласно протоколу исследования, лечение может быть начато как можно скорее, но не позднее, чем через 10 дней после успешной надлежащей процедуры реваскуляризации и обеспечения гемостаза. Ривароксабан 2,5 мг два раза в день в комбинации с АСК 100 мг один раз в день был эффективнее в снижении первичной комбинированной конечной точки, включающей инфаркт миокарда, ишемический инсульт, смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, острую ишемию конечности и большую ампутацию сосудистой этиологии по сравнению с приемом только АСК (см. таблицу 9). Первичная конечная точка безопасности по большим кровотечениям по шкале TIMI была выше у пациентов, получавших ривароксабан и АСК, без увеличения числа смертельных или внутричерепных кровотечений (см. таблицу 10).

Вторичные конечные точки эффективности были протестированы в заранее определенном иерархическом порядке (см. таблицу 9).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Таблица 9. Результаты эффективности из исследования III фазы VOYAGER PAD

Исследуемая популяция	**Пациенты после недавней процедуры реваскуляризации нижней конечности вследствие симптомного ЗПА** [a]		
Терапевтическая доза	**Ривароксабан 2,5 мг два раза в день в сочетании с АСК 100 мг один раз в день, N=3286 n (Кум. риск %)** [c]	**АСК 100 мг один раз в день N=3278 n (Кум. риск %)** [c]	**Отношение рисков (95 % ДИ)** [d]
Первичная конечная точка эффективности [b]	**508 (15,5 %)**	**584 (17,8 %)**	**0,85 (0,76; 0,96) p = 0,0043** [e]*
- Инфаркт миокарда	131 (4,0 %)	148 (4,5 %)	0,88 (0,70; 1,12)
- Ишемический инсульт	71 (2,2 %)	82 (2,5 %)	0,87 (0,63; 1,19)
- Смерть вследствие сердечно-сосудистых причин	199 (6,1 %)	174 (5,3 %)	1,14 (0,93; 1,40)
- Острая ишемия конечности [f]	155 (4,7 %)	227 (6,9 %)	0,67 (0,55; 0,82)
- Большая ампутация сосудистой этиологии	103 (3,1 %)	115 (3,5 %)	0,89 (0,68; 1,16)
Вторичная конечная точка эффективности			
Незапланированная индексная реваскуляризация конечности при рецидивирующей ишемии конечности	584 (17,8 %)	655 (20,0 %)	0,88 (0,79; 0,99) p = 0,0140 [e]*
Госпитализация по причине сердечно-	262 (8,0 %)	356 (10,9 %)	0,72 (0,62; 0,85) p < 0,0001 [e]*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

сосудистых событий или событий со стороны конечностей (любой из нижних конечностей) тромботического характера			
Смертность от всех причин	321 (9,8 %)	297 (9,1 %)	1,08 (0,92; 1,27)
События ВТЭ	25 (0,8 %)	41 (1,3 %)	0,61 (0,37; 1,00)

a) анализ популяции пациентов по намерению лечить, первичный анализ; установлено Независимым комитетом по вынесению клинических решений (Independent Clinical Adjudication Committee, ICAC)

b) совокупность инфаркта миокарда, ишемического инсульта, смерти вследствие сердечно-сосудистых причин (смерть вследствие сердечно-сосудистых причин и смерть по неизвестной причине), острой ишемии конечности и большой ампутации сосудистой этиологии

c) при анализе учитывается только первое появление события конечной точки в пределах объема данных от субъекта

d) ОР (95 % ДИ) основано на модели пропорциональных рисков Кокса, стратифицированной по типу процедуры, и применении клопидогрела с лечением в качестве единственной ковариантны

e) одностороннее p-значение основано на логарифмическом ранговом тесте, стратифицированном по типу процедуры и применению клопидогрела с учетом лечения в качестве фактора

f) острая ишемия конечностей определяется как внезапное значительное ухудшение перфузии конечностей, либо с новым дефицитом пульса, либо требующее лечебного вмешательства (например, тромболизиса, тромбэктомии или срочной реваскуляризации), и приводящее к госпитализации

* Снижение эффективности было статистически значимо выше.

ДИ: доверительный интервал

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Таблица 10. Результаты безопасности из исследования III фазы VOYAGER PAD

Исследуемая популяция	**Пациенты после недавней процедуры реваскуляризации нижней конечности вследствие симптомного ЗПА** [a]		
Терапевтическая доза	**Ривароксабан 2,5 мг два раза в день в сочетании с АСК 100 мг один раз в день, N=3256 n (Кум. риск %)** [b]	**АСК 100 мг один раз в день N=3248 n (Кум. риск %)** [b]	**Отношение рисков (95 % ДИ)** [c] **p-значение** [d]
Большое кровотечение по шкале TIMI (связанное / не связанное с аортокоронарным шунтированием)	62 (1,9 %)	44 (1,4 %)	1,43 (0,97; 2,10) p = 0,0695
- Смертельное кровотечение	6 (0,2 %)	6 (0,2 %)	1,02 (0,33; 3,15)
- Внутричерепное кровоизлияние	13 (0,4 %)	17 (0,5 %)	0,78 (0,38; 1,61)
- Явное кровотечение, связанное с падением гемоглобина Hb ≥5 г/дл / гематокрита Hct ≥15 %	46 (1,4 %)	24 (0,7 %)	1,94 (1,18; 3,17)
Большое кровотечение по критериям ISTH	140 (4,3 %)	100 (3,1 %)	1,42 (1,10; 1,84) p = 0,0068
- Смертельное кровотечение	6 (0,2 %)	8 (0,2 %)	0,76 (0,26; 2,19)
- Несмертельное кровотечение из критически важных	29 (0,9 %)	26 (0,8 %)	1,14 (0,67; 1,93)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

органов			
Клинически значимое незначительное кровотечение по критериям ISTH	246 (7,6 %)	139 (4,3 %)	1,81 (1,47; 2,23)

a) анализ популяции по безопасности (все рандомизированные субъекты, получившие по крайней мере одну дозу исследуемого препарата)

b) n = количество субъектов с событиями, N = количество субъектов из группы риска, % = 100 * n/N, n/100 пац-лет = соотношение числа субъектов с инцидентными событиями / кумулятивное время подвергания риску

c) ОР (95 % ДИ) основано на модели пропорциональных рисков Кокса, стратифицированной по типу процедуры, и применении клопидогрела с лечением в качестве единственной ковариенты

d) двустороннее p-значение основано на логарифмическом ранговом тесте, стратифицированном по типу процедуры и применению клопидогрела с учетом лечения в качестве фактора

ИБС с сердечной недостаточностью

В исследование COMMANDER HF были включены 5022 пациента с сердечной недостаточностью и установленной ишемической болезнью сердца (ИБС) после госпитализации по поводу декомпенсированной сердечной недостаточности, которые были рандомизированы случайным образом в одну из двух групп лечения: ривароксабан 2,5 мг два раза в день (N=2507) или плацебо (N=2515) соответственно. Общая медиана продолжительности лечения в исследовании составила 504 дня.

Пациенты должны были иметь симптоматическую сердечную недостаточность в течение не менее 3 месяцев и фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ≤40 % в течение одного года с момента включения. Исходно медиана фракции выброса составляла 34 % (IQR: 28–38 %), и 53 % участников относились к III или IV классу согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации.

Первичный анализ эффективности (т.е. совокупность показателей смертности от всех причин, инфаркта миокарда или инсульта) не выявил статистически значимой разницы между группой, получавшей ривароксабан 2,5 мг два раза в день, и группой плацебо с ОР=0,94 (95 % ДИ 0,84–1,05), p=0,270. Что касается смертности от всех причин, то между ривароксабаном и плацебо не было различий в количестве событий (частота событий на 100

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

пациенто-лет; 11,41 против 11,63 (ОР: 0,98; 95 % ДИ: 0,87–1,10; p=0,743). Частота развития инфаркта миокарда на 100 пациенто-лет (ривароксабан по сравнению с плацебо) составила 2,08 против 2,52 (ОР 0,83; 95 % ДИ: 0,63–1,08; p=0,165), а частота случаев инсульта на 100 пациенто-лет составила 1,08 против 1,62 (ОР: 0,66; 95 % ДИ: 0,47–0,95; p=0,023). Основная конечная точка безопасности (т.е. сочетание смертельного кровотечения или кровотечения в критическую область с потенциальной постоянной потерей трудоспособности) наблюдалась у 18 (0,7 %) пациентов в группе ривароксабана 2,5 мг два раза в день и у 23 (0,9 %) пациентов в группе плацебо соответственно (ОР=0,80; 95 % ДИ 0,43–1,49; p=0,484).

В группе ривароксабана наблюдалось статистически значимое увеличение частоты больших кровотечений по критериям ISTH по сравнению с плацебо (частота событий на 100 пациенто-лет: 2,04 против 1,21, ОР 1,68; 95 % ДИ: 1,18–2,39; p=0,003).

У пациентов с сердечной недостаточностью легкой и средней степени эффекты лечения в подгруппе исследования COMPASS были схожими с эффектами лечения всей исследуемой популяции (см. пункт «ИБС/ЗПА»).

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 и с высоким риском тромбоэмболических событий, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром (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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Фармакокинетика ривароксабана практически линейна в дозах до 15 мг один раз в день. При более высоких дозах ривароксабан демонстрирует абсорбцию, ограниченную растворением, с уменьшенной биодоступностью и сниженной скоростью абсорбции при повышении дозы. Это более выражено при приеме натощак, чем при приеме во время еды. Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной межиндивидуальной вариабельностью в диапазоне (вариационный коэффициент) от 30 до 40 %.

Всасывание ривароксабана зависит от места высвобождения в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Снижение AUC и C_{max} на 29 % и 56 % соответственно наблюдалось при введении гранулята ривароксабана в проксимальный отдел тонкой кишки по сравнению с приемом целой таблетки. Экспозиция препарата также уменьшается при его введении в дистальный отдел тонкой кишки или восходящую ободочную кишку. Следует избегать введения ривароксабана в желудочно-кишечный тракт дистальнее желудка, поскольку это может повлечь снижение всасывания и, соответственно, экспозиции препарата.

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

Распределение

В организме человека большая часть ривароксабана (92–95 %) связывается с белками плазмы, основным связывающим компонентом является сывороточный альбумин. Объем распределения – умеренный, V_{ss} составляет приблизительно 50 л.

Биотрансформация и элиминация

При приеме внутрь приблизительно 2/3 от полученной дозы ривароксабана подвергаются метаболизму и в дальнейшем выводятся равными частями с мочой и через кишечник. Оставшаяся 1/3 полученной дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизмененном виде, главным образом за счет активной почечной секреции.

Ривароксабан метаболизируется посредством изоферментов CYP3A4, CYP2J2, а также при помощи механизмов, независимых от системы цитохромов. Основными участками

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

биотрансформации являются окисление морфолиновой группы и гидролиз амидных связей. Согласно данным, полученным in vitro, ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков P-gp и Bcrp (белка устойчивости рака молочной железы). Неизмененный ривароксабан является наиболее значимым соединением в плазме человека, основные или активные циркулирующие метаболиты не обнаружены. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким клиренсом. Период полувыведения после внутривенного введения дозы 1 мг составляет около 4,5 часов. После перорального приема выведение становится ограниченным скоростью всасывания. 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.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Пол

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

Пациенты пожилого возраста

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

Различная масса тела

Слишком малая или большая масса тела (менее 50 кг и более 120 кг) лишь незначительно влияет на концентрацию ривароксабана в плазме (различие составляет менее 25 %). Коррекция дозы не требуется.

Межэтнические различия

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

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с циррозом печени и нарушением функции печени легкой степени (класс А по Чайлд-Пью) фармакокинетика ривароксабана лишь незначительно отличалась от соответствующих показателей в контрольной группе здоровых добровольцев (в среднем отмечалось увеличение AUC ривароксабана в 1,2 раза). У пациентов с циррозом печени и нарушением функции печени средней степени (класс В по Чайлд-Пью) средняя AUC ривароксабана была значительно повышена (в 2,3 раза) по сравнению со здоровыми

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

добровольцами. Несвязанная AUC увеличивалась в 2,6 раза. У этих пациентов также было снижено выведение ривароксабана почками, схожее с таковым у пациентов с нарушением функции почек средней степени. Данные по пациентам с тяжелым нарушением функции печени отсутствуют.

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

Пациенты с нарушением функции почек

Увеличение экспозиции ривароксабана коррелировало со снижением функции почек, что оценивалось по клиренсу креатинина. У пациентов с легкой степенью нарушения функции почек (КК 50–80 мл/мин), средней степенью нарушения функции почек (КК 30–49 мл/мин) или тяжелой степенью нарушения функции почек (КК 15–29 мл/мин) наблюдалось соответственно 1,4-, 1,5- и 1,6-кратное увеличение концентраций ривароксабана в плазме крови (AUC). Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным. У пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью нарушения функции почек общее подавление активности фактора Xa увеличивалось соответственно в 1,5, 1,9 и 2,0 раза по сравнению со здоровыми добровольцами; протромбиновое время также удлинялось в 1,3, 2,2 и 2,4 раза соответственно. Данные о применении препарата Гелтракса у пациентов с КК <15 мл/мин отсутствуют. Не рекомендуется применять препарат у пациентов с КК <15 мл/мин. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с КК 15–29 мл/мин (см. раздел 4.4.).

Предполагается, что ривароксабан не подвергается диализу в связи с высокой связанностью с белками плазмы.

Фармакокинетические данные пациентов

У пациентов с ОКС, получающих ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день для профилактики атеротромботических событий в комбинации с ацетилсалициловой кислотой, геометрическое среднее концентраций (90 % предиктивный интервал) через 2–4 часа и примерно через 12 часов после приема дозы (что примерно соответствует максимальной и минимальной концентрациям в интервале дозирования) составило 47 (13–123) мкг/л и 9,2 (4,4–18) мкг/л

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

соответственно.

Соотношение фармакокинетических параметров и фармакодинамических эффектов

При приеме ривароксабана в широком диапазоне доз (5–30 мг два раза в сутки) оценивалось соотношение фармакокинетических параметров и фармакодинамических эффектов (ФК/ФД) между концентрацией ривароксабана в плазме и конечными фармакодинамическими точками (ингибирование фактора Ха, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и результат HepTest). Взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и активностью фактора Ха 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 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 показаниям острый коронарный синдром (ОКС) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) / заболевание периферических артерий (ЗПА) не установлены.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро:

Гипромеллоза

Целлюлоза микрокристаллическая

Натрия лаурилсульфат

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Готовая смесь для приготовления пленочной оболочки: *гипромеллоза, титана диоксид (Е171), макрогол (полиэтиленгликоль), краситель железа оксид желтый (Е172).*

6.2. Несовместимость

Не применимо.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Измельченные таблетки

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

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной (ПВХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

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 таблетки 2,5 мг не требуется незамедлительный прием энтерального питания.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

«Ксантис Фарма Лимитед», Кипр.

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Ксантис Фарма»

Адрес: 125009, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Арбат, ул. Воздвиженка, д. 4/7,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2025 № 7275
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

стр. 2, помещ. 1/1.
Тел.: +7 (495) 970-07-50
Электронная почта: info.ru@xantispharma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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