ЛП-№(006275)-(РГ-RU) от 10.12.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ривароксабан-Тева, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ривароксабан-Тева, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ривароксабан.

Ривароксабан-Тева, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 15 мг ривароксабана.

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

Ривароксабан-Тева, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 20 мг ривароксабана.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ривароксабан-Тева, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, оранжевого цвета с гравировкой «Т» на одной стороне и «3R» на другой стороне.

Ривароксабан-Тева, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, красного цвета с гравировкой «Т» на одной стороне и «7R» на другой стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Ривароксабан-Тева показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет и старше для:

- профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения;
- лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Препарат Ривароксабан-Тева показан к применению в дозировке 15 мг у детей и подростков в возрасте до 18 лет с массой тела от 30 кг до 50 кг для:

- лечение венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и профилактика рецидивов ВТЭ после не менее 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии.

Препарат Ривароксабан-Тева показан к применению в дозировке 20 мг у детей и подростков в возрасте до 18 лет с массой тела более 50 кг для:

- лечение венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и профилактика рецидивов ВТЭ 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.

Для пациентов со средней степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина (КК) 30–49 мл/мин) рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в день.

Продолжительность терапии

Терапия препаратом Ривароксабан-Тева должна рассматриваться как долговременное лечение при условии, что польза от профилактики инсульта и системной тромбоэмболии превышает риск кровотечения.

Действия при пропуске приема дозы

Если прием очередной дозы пропущен, пациент должен немедленно принять таблетку препарата Ривароксабан-Тева и на следующий день продолжать регулярный прием препарата, в соответствии с рекомендованным режимом.

Не следует удваивать принимаемую дозу для компенсации, пропущенной ранее.

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 (минимум 3 месяца) должна быть рассмотрена для пациентов с ТГВ или ТЭЛА, спровоцированными серьезными обратимыми факторами риска, т. е. предшествующее 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 неспровоцированным ТГВ или ТЭЛА, или с ТГВ, или ТЭЛА в анамнезе.

При необходимости продления терапии для профилактики рецидивов ТГВ или ТЭЛА (после

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии) рекомендованная доза препарата Ривароксабан-Тева составляет 10 мг* 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 длительном применении препарата Ривароксабан-Тева в качестве вторичной профилактики в дозировке 10 мг один раз в день, необходимо рассмотреть назначение препарата Ривароксабан-Тева в дозировке 20 мг один раз в день.

Продолжительность терапии

Продолжительность лечения и выбор дозы определяются индивидуально после тщательной оценки пользы лечения против риска возникновения кровотечения.

Таблица 1.

	Период	**Схема приема**	**Суммарная суточная доза**
Лечение и профилактика рецидивов ТГВ или ТЭЛА	От 1 до 21 дня	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 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

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

Максимальная суточная доза составляет 30 мг (по 15 мг два раза в день) в течение первых 3 недель лечения и максимум 20 мг при дальнейшем приеме препарата.

Действия при пропуске приема дозы

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

Если прием очередной дозы пропущен при режиме дозирования один раз в день, пациент должен немедленно принять таблетку препарата Ривароксабан-Тева и на следующий день продолжать регулярный прием препарата, в соответствии с рекомендованным режимом. Не следует удваивать принимаемую дозу в один день для компенсации пропущенной дозы.

Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у детей и подростков

Лечение препаратом Ривароксабан-Тева у детей и подростков в возрасте до 18 лет должно

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

быть начато после не менее 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии.

Дозу препарата Ривароксабан-Тева для детей и подростков рассчитывают 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 суточной дозой;
- масса тела 50 кг или более: рекомендованная доза 20 мг ривароксабана один раз в день, что является максимальной суточной дозой;

На регулярной основе необходимо контролировать вес ребенка и пересматривать дозу. Это необходимо для обеспечения оптимальной терапевтической дозы. Увеличение дозы должно происходить только на основании изменения массы тела.

Продолжительность терапии

Терапия препаратом Ривароксабан-Тева 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 пользу 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.

Действия при пропуске приема дозы

Пропущенную дозу необходимо принять сразу, как только факт пропуска дозы будет установлен, но только если это произошло в тот же день. Если это невозможно, пациент должен пропустить эту дозу и продолжить прием на следующий день, в соответствии с предписанием врача. Пациент не должен принимать двойную дозу для компенсации пропущенной дозы.

Переход с лечения антагонистами витамина К (АВК) на препарат Ривароксабан-Тева

При профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения следует прекратить лечение АВК и начать лечение препаратом Ривароксабан-Тева при величине МНО ≤ 3,0.

При лечении ТГВ и ТЭЛА, и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых, а также при лечении ВТЭ и профилактике рецидивов ВТЭ у детей следует прекратить лечение АВК и начать лечение препаратом Ривароксабан-Тева при величине МНО ≤ 2,5.

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

Переход с препарата Ривароксабан-Тева на лечение антагонистами витамина К (АВК)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

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

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

Переход с парентеральных антикоагулянтов на препарат Ривароксабан-Тева

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

Переход с препарата Ривароксабан-Тева на парентеральные антикоагулянты

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Взрослые

Имеющиеся ограниченные клинические данные демонстрируют значительное повышение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

концентраций ривароксабана в плазме крови у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КК 15–29 мл/мин). Для этой категории пациентов препарат Ривароксабан-Тева следует применять с осторожностью. Применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов с КК <15мл/мин (см. разделы 4.4. и 5.2.).

При назначении препарата Ривароксабан-Тева пациентам со средней (КК 30–49 мл/мин) или тяжелой (КК 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;
- при лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА рекомендованная доза препарата Ривароксабан-Тева составляет 15 мг два раза в день на протяжении первых трех недель. Впоследствии, когда рекомендуемая доза препарата Ривароксабан-Тева составит 20 мг один раз в день, возможно предусмотреть снижение дозы до 15 мг один раз в день, если риск возникновения кровотечения выше риска рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Рекомендации по применению препарата Ривароксабан-Тева в дозе 15 мг основаны на фармакокинетическом моделировании и не изучались в клинических исследованиях. Если рекомендуемая доза составляет 10 мг в день, коррекции дозы не требуется.

При назначении препарата Ривароксабан-Тева пациентам с легкой степенью нарушения функции почек (КК 50–80 мл/мин) коррекции дозы не требуется.

Дети

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

Препарат Ривароксабан-Тева не рекомендуется к применению у детей со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 50 мл/мин/1,73 м^2) в связи с отсутствием клинических данных (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Масса тела

Коррекции дозы у взрослых в зависимости от массы тела не требуется. Доза у детей определяется в зависимости от массы тела.

Пол

Коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Кардиоверсия при профилактике инсульта и системной тромбоэмболии

Лечение препаратом Ривароксабан-Тева может быть начато или продолжено у пациентов, которым может потребоваться кардиоверсия. При кардиоверсии под контролем чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхо-КГ) у пациентов, которые ранее не получали антикоагулянтной терапии, для обеспечения адекватной антикоагуляции лечение препаратом Ривароксабан-Тева 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 Ривароксабан-Тева, 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.

Профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием

Решение о выборе дозы препарата Ривароксабан-Тева 20 мг или 15 мг 1 раз в день (15 мг или 10 мг при КК 30–49 мл/мин соответственно) принимается лечащим врачом. Имеются ограниченные данные об опыте применения ривароксабана в уменьшенной дозе 15 мг 1 раз в день (или 10 мг 1 раз в день для пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КК 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 и 5.1).

Дети

Эффективность и безопасность препарата Ривароксабан-Тева у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлена по показанию профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения. В связи с отсутствием клинических данных препарат Ривароксабан-Тева не рекомендуется к применению у детей в возрасте до 18 лет, кроме применения по показанию лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ.

Способ применения

Внутрь.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Взрослые

Препарат Ривароксабан-Тева в дозировках 15 мг и 20 мг следует принимать во время приема пищи, запивая достаточным количеством воды. Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетка препарата Ривароксабан-Тева может быть измельчена и смешана с водой или яблочным пюре непосредственно перед применением и пероральным приемом. После приема измельченной таблетки препарата Ривароксабан-Тева 15 мг или 20 мг необходимо незамедлительно осуществить прием пищи.

Измельченная таблетка препарата Ривароксабан-Тева может быть введена через назогастральный или желудочный зонд (см. раздел 6.6.).

Дети с массой тела не менее 30 кг

Препарат Ривароксабан-Тева следует назначать во время приема пищи, запивая достаточным количеством воды.

Препарат Ривароксабан-Тева следует принимать с интервалом примерно 24 часа.

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

Нельзя делить таблетку с целью получения части дозы от таблетки.

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, назначают прием таблетки дозировкой 15 мг или 20 мг, которая измельчена и смешана с водой или яблочным пюре, непосредственно перед применением и пероральным приемом.

Измельченная таблетка препарата Ривароксабан-Тева может быть введена через назогастральный или желудочный зонд (см. раздел 6.6.).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ривароксабану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения).
- Заболевание или состояние с высоким риском развития обширного кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, злокачественное новообразование с высоким риском развития кровотечений, недавно полученные черепно-мозговая травма или травма спинного мозга, недавно проведенное хирургическое вмешательство на головном мозге, спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 005)

диагностированное варикозное расширение вен пищевода или подозрение на него, артериовенозная мальформация, сосудистая аневризма или значимая патология сосудов спинного или головного 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 (класс В и С по классификации Чайлд- Пью) (см. раздел 5.2).
- Беременность и период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Риск кровотечения

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

В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек: 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, которые будут сочтены допустимыми.

Некоторые подгруппы пациентов, указанные ниже, подвержены повышенному риску кровотечения. Необходимо тщательно наблюдать таких пациентов после начала лечения на признаки и симптомы осложнений в виде кровотечений и анемии (см. раздел 4.8). Для

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

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

Нарушение функции почек

У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КК <30 мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме крови может быть значимо повышена (в 1,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечений. Препарат Ривароксабан-Тева должен применяться с осторожностью у пациентов с КК 15−29 мл/мин. Применение препарата Ривароксабан-Тева не рекомендуется у пациентов с КК <15 мл/мин (см. разделы 4.2. и 5.2.).

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

Одновременное применение других лекарственных средств

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

Следует соблюдать осторожность, если пациент одновременно получает лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетилсалициловая кислота и ингибиторы агрегации тромбоцитов или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

У пациентов с риском развития язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть назначено соответствующее профилактическое лечение.

Другие факторы повышенного риска развития кровотечения

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

- врожденные или приобретенные нарушения, связанные с кровотечениями
- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертония
- другие заболевания желудочно-кишечного тракта без активного изъязвления, которые могут осложняться кровотечениями (например, воспалительные заболевания кишечника, эзофагит, гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс)
- сосудистая ретинопатия
- бронхоэктазы или легочное кровотечение в анамнезе

Пациенты со злокачественными новообразованиями

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 искусственным клапаном сердца

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

Пациенты с антифосфолипидным синдромом (АФС)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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 (АВК).

Пациенты с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, перенесшие ЧКВ со стентированием

Имеются данные международного 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 и 5.1). Данные по таким пациентам с инсультом/транзиторной ишемической атакой в анамнезе отсутствуют.

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

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

Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция

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

Риск этих событий может повышаться при постоперационном применении постоянного эпидурального катетера или сопутствующей терапии лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз. Травматичное выполнение эпидуральной или спинальной пункции или повторная пункция также могут повышать риск.

Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость ног, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических расстройств необходима срочная диагностика и лечение.

Врач должен сопоставить потенциальную пользу и относительный 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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 спинномозговую 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 назначения последней дозы ривароксабана для молодых взрослых пациентов и не ранее чем через 26 часов для пожилых пациентов. 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 ривароксабан, отсутствуют. В таких случаях следует прекратить прием ривароксабана и рассмотреть парентеральный антикоагулянт короткого действия.

Рекомендации по дозированию до и после инвазивных процедур и хирургических вмешательств кроме операций по замене тазобедренного или коленного сустава

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием препарата Ривароксабан-Тева следует прекратить по крайней мере за 24 часа до вмешательства и на основании заключения врача.

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

Прием препарата Ривароксабан-Тева следует возобновить после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, если позволяет клиническая ситуация и при наличии адекватного гемостаза.

Пациенты пожилого возраста

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

Кожные 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

системными симптомами, на фоне применения ривароксабана (см. раздел 4.8). Пациенты, по-видимому, подвергаются наибольшему риску возникновения этих реакций на ранних этапах лечения: начало реакции в большинстве случаев происходит в течение первых недель лечения. При первом появлении тяжелой кожной сыпи (например, при ее распространении, интенсификации и/или образовании волдырей) или при наличии каких-либо других симптомов гиперчувствительности, связанных с поражением слизистой оболочки, следует прекратить терапию ривароксабаном.

Вспомогательные вещества

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

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

Дети

Имеются ограниченные данные о применении у детей с тромбозом вен головного мозга и венозных синусов на фоне инфекции ЦНС. Перед началом и во время терапии ривароксабаном необходимо тщательно оценивать риск кровотечения. Препарат Ривароксабан-Тева не рекомендуется к применению у детей и подростков с нарушением функции почек средней или тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации < 50 мл/мин/1,73 м^2) в связи с отсутствием клинических данных.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Степень межлекарственных взаимодействий ривароксабана с сопутствующей терапией у детей неизвестна. Приведенные ниже данные о взаимодействии, полученные у взрослых пациентов, и предупреждения в разделе «Особые указания» должны быть приняты во внимание для педиатрической популяции.

Ингибиторы изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина (P-gp)

Одновременное применение ривароксабана с кетоконазолом (400 мг один раз день) или ритонавиром (600 мг два раза в день) приводило к увеличению среднего показателя площади под кривой «концентрация-время» (AUC) в 2,6 раза или 2,7 раза соответственно и увеличению средней максимальной концентрации (C_{max}) ривароксабана в плазме крови в 1,7 раза или 1,6 раза соответственно, со значительным усилением фармакодинамических эффектов данного препарата, что может повышать риск развития кровотечения. Поэтому ривароксабан не рекомендуется применять у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми препаратами (например, кетоконазол, итраконазол,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

вориконазол и позаконазол) или ингибиторами протеазы ВИЧ. Эти препараты являются мощными ингибиторами и изофермента CYP3A4, и P-gp (см. раздел 4.4.).

Другие активные вещества, угнетающие хотя бы один из путей элиминации ривароксабана, опосредованный или изоферментом CYP3A4, или P-gp, вероятно, в меньшей степени будут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови.

Кларитромицин (500 мг два раза в день), который считается мощным ингибитором изофермента CYP3A4 и умеренным ингибитором P-gp, приводил к увеличению средней AUC ривароксабана в 1,5 раза и увеличению его средней Cmax в плазме крови в 1,4 раза. Вероятно, что взаимодействие с кларитромицином будет клинически незначимым у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов группы высокого риска (для пациентов с нарушением функции почек – см. раздел 4.4.).

Эритромицин (500 мг три раза в день), который умеренно ингибирует изофермент CYP3A4 и P-gp, приводил к увеличению средней AUC и C_{max} ривароксабана в 1,3 раза. Вероятно, что взаимодействие с эритромицином будет клинически незначимым у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов группы высокого риска.

У пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести эритромицин (500 мг 3 раза в день) вызывал увеличение значений AUC ривароксабана в 1,8 раза и C_{max} в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести эритромицин вызывал увеличение значений AUC ривароксабана в 2,0 раз и Cmax в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (см. раздел 4.4.).

Флуконазол (400 мг один раз в день), который считается умеренным ингибитором изофермента CYP3A4, приводил к увеличению средней AUC ривароксабана в 1,4 раза и увеличению средней Cmax в 1,3 раза. Вероятно, что взаимодействие с флуконазолом будет клинически не значимым у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов группы высокого риска (для пациентов с нарушением функции почек – см. раздел 4.4.).

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

Антикоагулянты

После одновременного применения эноксапарина (40 мг однократно) с ривароксабаном (10 мг однократно) наблюдался суммационный эффект, связанный с подавляющим влиянием на активность анти-фактора Xa без какого-либо дополнительного влияния на показатели свертываемости (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)). Эноксапарин не влияет на фармакокинетику ривароксабана.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

В связи с повышением риска развития кровотечения следует соблюдать осторожность, если пациенты одновременно получают другие антикоагулянты (см. разделы 4.3. и 4.4.).

НПВП/ингибиторы агрегации тромбоцитов

Клинически значимого увеличения показателя времени кровотечения после одновременного приема ривароксабана (15 мг) и 500 мг напроксена не отмечалось. Однако у некоторых пациентов может наблюдаться более выраженный фармакодинамический ответ.

Не отмечались клинически значимые фармакокинетические или фармакодинамические взаимодействия при приеме ривароксабана одновременно с 500 мг АСК.

Клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг, затем поддерживающая доза 75 мг) не продемонстрировал фармакокинетического взаимодействия с ривароксабаном (15 мг), однако отмечалось существенное увеличение показателя времени кровотечения в подгруппе пациентов, которое не коррелировало со степенью агрегации тромбоцитов, количеством рецепторов к Р-селектину или GPIIb/IIIa-рецептора.

Следует соблюдать осторожность, если пациенты одновременно применяют НПВП (в том числе АСК) и ингибиторы агрегации тромбоцитов, поскольку данные лекарственные препараты, как правило, повышают риск развития кровотечения (см. раздел 4.4.).

СИОЗС/СИОЗСН

Как и в случае применения других антикоагулянтов, необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении с СИОЗС или СИОЗСН, поскольку применение этих препаратов повышает риск кровотечения. Результаты клинических исследований продемонстрировали численное повышение больших и небольших клинически значимых кровотечений во всех группах лечения при одновременном применении этих препаратов.

Варфарин

Переход пациентов с терапии АВК – варфарином (МНО = от 2,0 до 3,0) на терапию ривароксабаном (20 мг) или с терапии ривароксабаном (20 мг) на терапию варфарином (МНО = от 2,0 до 3,0) увеличивал показатели протромбинового времени/МНО (Неопластин) больше, чем при простом суммировании эффектов (отдельные значения МНО могут достигать 12), в то время как влияние на АЧТВ, подавление активности фактора Ха и влияние на эндогенный потенциал тромбина (ЭПТ) были аддитивными.

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов ривароксабана во время переходного периода в качестве необходимых тестов, на которые не оказывает влияние варфарин, можно использовать определение активности анти-фактора Ха, протромбиназо-индуцированное время свертывания и HEP-тест. Начиная с 4 дня после прекращения применения варфарина все лабораторные показатели (в том числе протромбиновое время, АЧТВ, ингибирование активности фактора Ха и ЭПТ) отражают только влияние

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ривароксабана.

Если необходимо исследовать фармакодинамические эффекты варфарина во время переходного периода, можно использовать значение МНО при $C_{промежут}$ ривароксабана (через 24 часа после приема первой дозы 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

Одновременное применение ривароксабана с мощным индуктором изофермента CYP3A4 и P-gp рифампицином приводило к уменьшению AUC ривароксабана в среднем приблизительно на 50 % с параллельным снижением его фармакодинамических эффектов. Одновременное применение ривароксабана с другими мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами Зверобоя продырявленного) также может привести к снижению концентрации ривароксабана в плазме крови. Поэтому следует избегать одновременного применения ривароксабана с мощными индукторами CYP3A4, если только пациент не находится под тщательным медицинским наблюдением на предмет выявления симптомов тромбоза.

Одновременное применение с другими лекарственными препаратами

Не отмечалось клинически значимого фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия при одновременном применении ривароксабана с мидазоламом (субстрат изофермента CYP3A4), дигоксином (субстрат P-gp), аторвастатином (субстрат изофермента CYP3A4 и P-gp) либо омепразолом (ингибитор протонной помпы). Ривароксабан не ингибирует основные изоформы цитохрома (например, изофермент CYP3A4) и не индуцирует их.

Лабораторные параметры

Учитывая механизм действия, ривароксабан оказывает влияние на показатели свертываемости крови (протромбиновое время, АЧТВ, HepTest) (см. раздел 5.1.).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность и эффективность применения ривароксабана у беременных женщин не установлены. Данные, полученные на экспериментальных животных, показали выраженную токсичность ривароксабана для материнского организма, связанную с фармакологическим действием препарата (например, осложнения в форме кровоизлияний) и приводящую к репродуктивной токсичности. Первичного тератогенного потенциала не обнаружено.

Вследствие возможного риска развития кровотечения и способности проникать через плаценту ривароксабан противопоказан при беременности (см. раздел 4.3.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Женщинам с сохраненной репродуктивной способностью следует использовать эффективные методы контрацепции в период лечения ривароксабаном.

Лактация

Сведения о проникновении ривароксабана в грудное молоко человека отсутствуют. Фармакодинамические данные, полученные на животных, свидетельствуют о проникновении ривароксабана в грудное молоко. Препарат Ривароксабан-Тева противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3.). Необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене терапии препаратом Ривароксабан-Тева.

Фертильность

Специфических исследований ривароксабана по оценке фертильности у человека не проводили. Исследования показали, что ривароксабан не оказывает влияния на мужскую и женскую фертильность у крыс (см. раздел 5.3.).

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

Ривароксабан практически не оказывает влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. При применении ривароксабана отмечались случаи обмороков (с частотой: нечасто) и головокружения (с частотой: часто) (см. раздел 4.8), которые могут влиять на способность управления транспортными средствами или другими механизмами. Пациентам, у которых возникают подобные нежелательные реакции, не следует управлять транспортными средствами или другими механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность ривароксабана оценивали в тринадцати исследованиях III фазы.

Суммарно 69608 взрослых пациентов в девятнадцати исследованиях III фазы и 488 детей в двух исследованиях II фазы и двух исследованиях III фазы принимали ривароксабан (см. Таблицу 2).

Таблица 2. Число исследуемых пациентов, общая суточная доза препарата и максимальная продолжительность лечения в исследованиях фазы III

Показание к применению	Число пациентов*	Общая суточная доза	Максимальная продолжительность лечения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов, перенесших плановую хирургическую операцию по протезированию тазобедренного или коленного сустава	6097	10 мг	39 дней
Профилактика ВТЭ у пациентов с соматическими заболеваниями	3997	10 мг	39 дней
Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов	6790	День 1-21: 30 мг День 22 и далее: 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 фармакологического действия, эквивалентного таковому у взрослых, получавших 20 мг ривароксабана один раз в день для лечения ТГВ	12 месяцев
Профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий	7750	20 мг	41 месяц
Профилактика атеротромботических явлений упациентов после ОКС	10 225	5 мг или 10 мг соответственно, при сопутствующем применении с АСК или АСК + клопидогрел или тиклопидин	31 месяц
Профилактика атеротромботических явлений упациентов с ИБС/ЗПА	18 244	5 мг при сопутствующем применении с АСК/10 мг при мототерапии	47 месяцев
	3 256**	5 мг при сопутствующем применении с АСК	42 месяца

* Пациенты получили, как минимум, одну дозу ривароксабана

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

** Из исследования VOYAGER PAD.

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

Таблица 3. Частота развития кровотечений* и анемии у пациентов, получавших ривароксабан, в завершенных исследованиях III фазы

Показание к применению	**Кровотечение**	**Анемия**
Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов, перенесших плановую хирургическую операцию по протезированию тазобедренного или коленного сустава	6,8 % пациентов	5,9 % пациентов
Профилактика ВТЭ у нехирургических пациентов	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 детей в возрасте до <18 лет после начальной стандартной антикоагулянтной терапии	39,5 пациентов	4,6 % пациентов
Профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий	28 на 100 пациенто-лет	2,5 на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических явлений у пациентов после аортокоронарного шунтирования (АКШ)	22 на 100 пациенто-лет	1,4 на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических явлений у пациентов с ИБС/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 исследованиях с применением ривароксабана собирали, регистрировали и анализировали сведения обо всех случаях кровотечений.

** В исследовании COMPASS частота развития анемии была низкой, поскольку применяли селективный подход к сбору информации о нежелательных явлениях.

*** При сборе данных о нежелательных явлениях применялся выборочных подход.

Из исследования VOYAGER PAD.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота побочных эффектов, приведенных ниже, определялась соответственно следующему

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ-0005)

(классификация Всемирной организации здравоохранения): очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 - < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 - < 1/100), редко (≥ 1/10000 - < 1/1000), очень редко (< 1/10000), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Таблица 4. Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов в клинических исследованиях III фазы или в пострегистрационном периоде применения*, а также у педиатрических пациентов в двух исследованиях II фазы и двух исследованиях III фазы

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Неизвестно
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
Анемия (включая соответствующие лабораторные показатели)	Тромбоцитоз (включая повышенное соержание тромбоцитов)[A], тромбоцитопения	-	-	-
Нарушения со стороны иммунной системы				
-	Аллергическая реакция, аллергический дерматит, ангионевротический отек и аллергический отек	-	Анафилактические реакции, в том числе анафилактический шок	-
Нарушения со стороны нервной системы				
Головокружение, головная боль	Внутримозговое и внутричерепное кровоизлияние, обморок	-	-	-
Нарушения со стороны органа зрения				
Кровоизлияние вглаз (в том числе в конъюнктиву глаза)	-	-	-	-
Нарушения со стороны сердца				
-	Тахикардия	-	-	-
Нарушения со стороны сосудов				

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Снижение артериального давления, гематома	-	-	-	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Носовое кровотечение, кровохаркань е	-	-	Эозинофиль ная пневмония	-
Желудочно-кишечные нарушения				
Кровоточивос ть десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение) , боль в ЖКТ и боль в животе, диспепсия, тошнота, запор[A], диарея, рвота[A]	Сухость во рту	-	-	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
Повышение активности трансаминаз в плазме крови	Нарушение функции печени, повышение концентрации билирубина в плазме крови, повышение активности щелочной фосфатазы[A] в плазме крови, повышение концентрации гамма-глутамилтрансф еразы (ГГТ)[A] в плазме крови	Желтуха, повышение концентраци и конъюгирова нного билирубина (с сопутствующ им повышением активности аланинамино трансферазы (АЛТ) или без него), холестаз, гепатит (в том числе гепатоцеллюл ярное поражение)	-	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Кожный зуд (в том числе нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожное и подкожное кровоизлияние	Крапивница	-	Синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром	-
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани				
Боль в конечности[A]	Гемартроз	Кровоизлияние в мышцу	-	Компартмент-синдром вследствие кровотечения
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
Кровотечение из мочеполовых путей (в том числе гематурия и меноррагия[B]), нарушение функции почек (в том числе повышение концентрации креатинина и мочевины в плазме крови)	-	-	-	Почечная недостаточность/ острая почечная недостаточность на фоне кровотечения, достаточного, чтобы вызвать гипоперфузию почек
Общие нарушения и реакции в месте введения				
Лихорадка[A], периферический отек, общий упадок сил (в том числе утомляемость и астения)	Ухудшение общего самочувствия (включая недомогание)	Локальный отек[A]	-	-
Лабораторные и инструментальные данные				

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

-	Повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ)[A], липазы[A], амилазы[A] в плазме крови	-	-	-
Травмы, интоксикации и осложнения процедур				
Кровотечение после процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), ушиб, выделение секрета из раны[A]	-	Псевдоаневризма сосуда[C]	-	-

A: наблюдали при профилактике ВТЭ у взрослых пациентов, перенесших плановую хирургическую операцию по протезированию тазобедренного или коленного сустава

B: наблюдали при лечении ТГВ, ТЭЛА и при профилактике рецидивов ТГВ/ТЭЛА; у женщин младше 55 лет: очень часто

C: наблюдали нечасто при профилактике развития атеротромботических явлений у пациентов после ОКС (после чрескожного коронарного вмешательства).

*: применяли предварительно определенный селективный подход к сбору данных о нежелательных реакциях. На основании анализа данных этих исследований частота нежелательных реакций не повысилась, и новых нежелательных реакций идентифицировано не было.

Описание отдельных нежелательных реакций

Применение ривароксабана, в связи с его фармакологическим механизмом действия, может быть связано с повышением риска развития скрытого или явного кровотечения любой локализации, что может вызвать постгеморрагическую анемию. Признаки, симптомы и степень тяжести (в том числе смерть) будут отличаться в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии (см. раздел 4.9 «Лечение кровотечения»). В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (а именно: кровотечения из носа, десен, желудочно-кишечного тракта, мочеполовых путей, включая патологическое кровотечение из влагалища или обильное менструальное кровотечение) и анемия чаще возникали при длительном применении ривароксабана по

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

сравнению с лечением АВК. Поэтому для диагностики скрытого кровотечения и количественной оценки клинической значимости явного кровотечения помимо надлежащего клинического наблюдения может быть важно лабораторное исследование уровня гемоглобина/гематокрита, если это будет признано целесообразным. Риск развития кровотечений может быть выше в определенных группах пациентов, например, у пациентов с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией и/или у пациентов, получающих сопутствующее лечение, влияющее на гемостаз (см. раздел 4.4. «Риск кровотечений»). Возможно усиление и/или увеличение продолжительности менструального кровотечения. Геморрагические осложнения могут проявляться такими симптомами как слабость, бледность, головокружение, головная боль или необъяснимый отек, одышка и шок неясной этиологии. В некоторых случаях последствиями анемии были симптомы ишемии сердца, такие как боль в грудной клетке или стенокардия.

При применении ривароксабана были зарегистрированы осложнения, возникающие на фоне тяжелого кровотечения, такие как компартмент-синдром и почечная недостаточность, вызванная гипоперфузией. Поэтому при оценке состояния всех пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, следует учитывать риск развития кровотечения.

Дети

Оценка профиля безопасности у детей и подростков основана на данных по безопасности открытых исследований с активным контролем (двух исследований II фазы и одного III фазы) с участием пациентов в возрасте от рождения до <18 лет. Результаты профиля безопасности были в целом сопоставимыми в группах ривароксабана и препаратов 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 вне зависимости от возраста, 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 конъюгированного билирубина (редко, 0,7 %) регистрировались в педиатрической популяции чаще, чем во взрослой. Как и во взрослой популяции, меноррагия 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 %). НЛР у детей были в основном от легкой до умеренной степени тяжести.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. Передозировка

Симптомы

У взрослых пациентов были зарегистрированы редкие случаи передозировки при приеме ривароксабана до 1960 мг. В случае передозировки необходимо тщательно наблюдать пациентов на предмет развития кровотечений или других неблагоприятных реакций. В связи с ограниченным всасыванием ожидается развитие низкоуровневого плато концентрации препарата без дальнейшего увеличения его средней концентрации в плазме крови при применении доз, превышающих терапевтические, равных 50 мг и выше.

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

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

Лечение передозировки

В случае передозировки для снижения всасывания ривароксабана можно применять активированный уголь. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы крови, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться при проведении диализа.

Лечение кровотечений

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием препарата следует отложить или при необходимости вообще отменить лечение данным препаратом. T½ ривароксабана составляет приблизительно от 5 до 13 часов (см. раздел 5.2.). Лечение должно быть подобрано индивидуально в зависимости от тяжести и локализации кровотечения. При необходимости может быть проведено соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при тяжелых

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

носовых кровотечениях), хирургический гемостаз с применением процедур контроля за продолжением кровотечения, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарной масса или свежезамороженная плазма, в зависимости от сопутствующей анемии или коагулопатии) или тромбоцитарной массы.

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

Предполагается, что протамина сульфат и витамин К не оказывают влияние 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 высокий уровень связывания с белками плазмы крови, ривароксабан не выводится с помощью диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; прямые ингибиторы фактора Xa.

Код АТХ: B01AF01.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Механизм действия

Ривароксабан - высокоселективный прямой ингибитор факторaXa, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

продемонстрировал влияния на тромбоциты.

Фармакодинамические эффекты

У человека наблюдается дозозависимое ингибирование активности фактора Xa. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на протромбиновое время, которое хорошо коррелирует с концентрациями ривароксабана в плазме крови (r = 0,98) если для анализа 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 ривароксабапа 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-факторвого (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, набmодаемым при использовании 4- факторного концентрата протромбинового комплекса. Напротив, 3-факторный концентрат протромбинового комплекса оказал более выраженное и быстрое общее влияние на обратимость изменений в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

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 7 в разделе 5.2)*. 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 «Фармакологические свойства / Фармакокинетика»).

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ребенок - от 6 до <12 лет, 69 детей - от 2 до <6 лет и 54 ребенка в возрасте до 2 лет.

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

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

Пациенты получали начальное лечение терапевтическими дозами нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина или фондапаринукса в течение по крайней мере 5 дней, после чего были рандомизированы в соотношении 2:1 или в группу ривароксабана в дозе, скорректированной по массе тела, или в группу препарата сравнения (гепарины, АВ К) 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 5 и 6 ниже.

Рецидив ВТЭ произошел у 4 из 335 пациентов в группе ривароксабана и у 5 из 165 пациентов в группе сравнения. Комбинированная частота большого кровотечения и клинически значимого небольшого кровотечения отмечалась у 10 из 329 пациентов (3 %), получавших ривароксабан, и у 3 из 162 пациентов (1,9 %), получавших препарат сравнения. Чистая

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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 новгорной 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 5. 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: симптоматический 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: симптоматический 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 при повторной визуализации	128 (38,2 %, 95 % ДИ 33 % – 43,5 %)	43 (26,1 %, 95 % ДИ 19,8 % – 33 %)
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

Таблица 6. 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 безопасности)	10 (3,0 %, 95 % ДИ 1,6 % – 5,5 %)	3 (1,9 %, 95 % ДИ 0,5 % – 5,3 %)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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 рандомизированные дети, получившие по крайней мере одну дозу исследуемого препарата

Профили эффективности и безопасности ривароксабана были в целом сопоставимыми у педиатрической популяции с ВТЭ и взрослой популяции с ТГВ/ТЭЛА, однако, соотношение субъектов 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) безопасности двух режимов дозирования ривароксабана в сравнении с одним режимом дозирования антагониста витамина К (АВК) с участием 2124 пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, перенесшие 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 КК 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 КК 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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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.

В связи со сниженной степенью всасывания, при приеме 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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ИССЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Распределение

Связывание с белками плазмы у взрослых высокое и составляет приблизительно 92-95 %, основным связывающим компонентом является сывороточный альбумин. Объем распределения - умеренный, Vss 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. Vss 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-гликопротсина) и Bcrp (белка устойчивости рака молочной железы). Неизмененный ривароксабан является самым важным соединением в человеческой плазме, основные или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким клиренсом. После внутривенного введения 1 мг ривароксабана период полувыведения составляет около 4,5 часов. После перорального приема выведение становится ограниченным скоростью абсорбции. При выведении ривароксабана из плазмы конечный период полувыведения составляет от 5 до 9 часов у молодых пациентов и от 11 до 13 часов у пожилых пациентов.

Дети

Специфичные в отношении детей данные о метаболизме отсутствуют. Данные о фармакокинетике у детей после внутривенного введения ривароксабана отсутствуют.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

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.

Пожилой возраст

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 пределами Японии и Китая по сравнению с общей педиатрической популяцией.

Нарушение функции печени

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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.

Нарушение функции почек

У взрослых пациентов наблюдалось увеличение экспозиции ривароксабана, коррелировавшее со снижением почечной функции, которая оценивалась измерением клиренса креатинина. У пациентов с легкой (КК 50-80 мл/мин), средней (КК 30-49 мл/мин) и тяжелой (КК 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 КК <15 мл/мин отсутствуют.

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

Не рекомендуется применять препарат у пациентов с КК <15 мл/мин. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с КК 15-29 мл/мин (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

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)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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 7.

Таблица 7. Сводная статистика (геометрическое среднее (90 % интервал)) равновесных концентрации 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 спустя	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (н.р.-н.р.)		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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 Ха, 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 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 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 Ш 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 установлена.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ривароксабан-Тева, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Натрия лаурилсульфат

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Лактозы моногидрат

Гипромеллоза

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Опадрай II 85F230074 оранжевый (поливиниловый спирт, частично гидролизованный (E1203), титана диоксид (E171), макрогол-3350, тальк (E553b), краситель железа оксид желтый (E172), краситель железа оксид красный (E172)).

Ривароксабан-Тева, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Натрия лаурилсульфат

Лактозы моногидрат

Гипромеллоза

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Опадрай II 85F25401 красный (поливиниловый спирт, частично гидролизованный (E1203), макрогол-3350, тальк (E553b), краситель железа оксид красный (E172)).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности.

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Ривароксабан-Тева, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 14 таблеток в ПВХ/ПВДХ/Ал блистер. По 2 или 7 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки. На внутреннюю сторону картонной пачки приклеена карточка-памятка пациента, которая отделяется путем нажатия по линии перфорации.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

Ривароксабан-Тева, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 14 таблеток в ПВХ/ПВДХ/Ал блистер. По 2 или 7 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки. На внутреннюю сторону картонной пачки приклеена карточка-памятка пациента, которая отделяется путем нажатия по линии перфорации.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Измельченная таблетка препарата Ривароксабан-Тева может быть введена через назогастральный или желудочный зонд. Перед введением препарата Ривароксабан-Тева необходимо убедиться, что зонд располагается в желудке. Следует измельчить таблетку и смешать с 50 мл воды, затем ввести через назогастральный или желудочный зонд. После чего необходимо ввести небольшое количество воды для того, чтобы смыть остатки препарата со стенок зонда. Поскольку абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения действующего вещества, следует избегать введения ривароксабана дистальнее желудка, в противном случае это может привести к снижению абсорбции и, следовательно, к снижению экспозиции действующего вещества. После введения измельченной таблетки препарата Ривароксабан-Тева 15 или 20 мг требуется незамедлительный прием энтерального питания (см. разделы 4.2. и 5.2.).

Измельченная таблетка препарата Ривароксабан-Тева стабильна в воде и в яблочном пюре в течение 4 часов.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.,

124 Двора А-Невиа Ст., Тель-Авив 6944020, Израиль.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35,

Тел. +7 (495) 644 22 34,

Факс +7 (495) 644 22 35

info@teva.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26690
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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