ЛП-№(003000)-(РГ-RU) от 04.02.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ривароксабан.

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

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, с гравировкой «D0», нанесенной на одной стороне, и фаской на обеих сторонах.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

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

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендованная доза составляет 2,5 мг два раза в сутки.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

- *Острый коронарный синдром (ОКС)*

Пациентам, принимающим по 1 таблетке препарата Рикулатрон 2,5 мг два раза в сутки, также необходимо принимать ацетилсалициловую кислоту в суточной дозе 75–100 мг или ацетилсалициловую кислоту в суточной дозе 75–100 мг в сочетании с клопидогрелом в суточной дозе 75 мг или тиклопидином в стандартной суточной дозе.

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

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

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

Пациентам, принимающим по 1 таблетке препарата Рикулатрон 2,5 мг два раза в сутки, также необходимо принимать ацетилсалициловую кислоту в суточной дозе 75–100 мг.

Пациентам после успешной процедуры реваскуляризации нижних конечностей (хирургической или эндоваскулярной, включая гибридные процедуры) по поводу клинически выраженного ЗПА следует начинать лечение только после достижения гемостаза.

Длительность лечения должна определяться индивидуально для каждого пациента на основании регулярной оценки риска тромботических осложнений по сравнению с риском кровотечения.

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

Прием одновременно с антитромбоцитарной терапией

У пациентов, которым требуется двойная антитромбоцитарная терапия после перенесенного острого тромботического явления или хирургического вмешательства на сосудах, следует оценить необходимость продолжения приема препарата Рикулатрон 2,5 мг два раза в сутки в зависимости от типа тромботического явления или вмешательства, а также схемы антитромбоцитарной терапии. Безопасность и эффективность ривароксабана 2,5 мг при приеме два раза в сутки в комбинации с двойной антитромбоцитарной терапией были изучены у пациентов:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

- недавно перенесших ОКС, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом/тиклопидином (см. раздел 4.1), и
- после недавно перенесенной процедуры реваскуляризации нижних конечностей по поводу клинически выраженного ЗПА, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой и, если применимо, краткосрочным применением клопидогрела (см. раздел 4.4).

Пропущенная доза

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

Переход с антагонистов витамина К (АВК) на препарат Рикулатрон

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

Переход с препарата Рикулатрон на антагонисты витамина К (АВК)

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

Пациентам, переходящим с препарата Рикулатрон на АВК, следует одновременно принимать оба препарата, пока МНО не достигнет ≥ 2,0. В течение первых двух дней переходного периода АВК необходимо принимать в стандартной начальной дозе; последующая доза АВК определяется в зависимости от величины МНО. В период одновременного применения препарата Рикулатрон и АВК МНО должно определяться не ранее чем через 24 часа после предыдущего приема, но до приема следующей дозы препарата Рикулатрон. После прекращения применения препарата Рикулатрон значение МНО может быть достоверно определено не ранее чем через 24 часа после приема последней дозы (см. разделы 4.5 и 5.2).

Переход с парентеральных антикоагулянтов на препарат Рикулатрон

У пациентов, получающих парентеральные антикоагулянты, следует прекратить введение парентерального антикоагулянта и начать применение препарата Рикулатрон 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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

Переход с препарата Рикулатрон на парентеральные антикоагулянты

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Имеющиеся ограниченные клинические данные демонстрируют значительное повышение концентрации ривароксабана в плазме крови у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина 15–29 мл/мин). Поэтому у данной категории пациентов препарат Рикулатрон следует применять с осторожностью. Применение препарата у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин не рекомендуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

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

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Рикулатрон противопоказан пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, в том числе пациентам с циррозом печени класса B и C по классификации Чайлд – Пью (см. разделы 4.3 и 5.2).

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы не требуется (см. разделы 4.4 и 5.2). Риск кровотечения увеличивается с возрастом (см. раздел 4.4).

Масса тела

Коррекции дозы не требуется (см. раздел 4.4 и 5.2).

Пол

Коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Дети

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

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи (см. разделы 4.5 и 5.2).

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетку препарата Рикулатрон можно измельчить и смешать с водой или яблочным пюре непосредственно перед

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

применением и пероральным приемом. Измельченную таблетку также можно ввести через желудочный зонд (см. разделы 5.2 и 6.6).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ривароксабану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Клинически значимое активное кровотечение.
- Повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения, недавно полученная травма головного или спинного мозга, недавно перенесенная операция на головном, спинном мозге или глазах, недавно перенесенное внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или серьезная патология сосудов головного или спинного мозга.
- Сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарином, далтепарином и др.), производными гепарина (фондапаринуксом и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарином, дабигатрана этексилатом, апиксабаном и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан (см. раздел 4.2) или применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера (см. раздел 4.5).
- Лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) (см. раздел 4.4).
- Применение в сочетании с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с ИБС или ЗПА, ранее перенесших геморрагический или лакунарный инсульт, а также в течение первого месяца после любого инсульта (см. раздел 4.4).
- Заболевания печени, протекающие с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая цирроз печени класса В и С по классификации Чайлд – Пью (см. раздел 5.2).
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

У пациентов с ОКС эффективность и безопасность ривароксабана 2,5 мг два раза в сутки были изучены в комбинации с антиагрегантными средствами ацетилсалициловой

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом/тиклопидином.

У пациентов с ИБС или ЗПА, имеющих высокий риск ишемических осложнений, эффективность и безопасность ривароксабана 2,5 мг два раза в сутки были изучены в комбинации с ацетилсалициловой кислотой.

У пациентов после недавно перенесенной процедуры реваскуляризации нижних конечностей по поводу клинически выраженного ЗПА эффективность и безопасность ривароксабана 2,5 мг два раза в сутки были изучены в комбинации с антиагрегантным средством ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и краткосрочной терапией клопидогрелом. При необходимости, двойная антитромбоцитарная терапия с клопидогрелом должна быть краткосрочной; следует избегать длительной двойной антитромбоцитарной терапии.

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

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

Риск кровотечения

Как и при приеме других антикоагулянтов, пациенты, принимающие препарат Рикулатрон, должны находиться под тщательным наблюдением для выявления признаков кровотечения. Препарат рекомендуется принимать с осторожностью при состояниях с повышенным риском кровотечения. В случае тяжелого кровотечения прием препарата Рикулатрон должен быть прекращен (см. раздел 4.9).

В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (а именно: кровотечение из носа, десен, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, включая патологическое вагинальное кровотечение и усиленное менструальное кровотечение) и анемия наблюдались чаще при длительной терапии ривароксабаном в дополнение к монотерапии или двойной антитромбоцитарной терапии. Таким образом, в дополнение к надлежащему клиническому наблюдению, лабораторное исследование гемоглобина/гематокрита может быть значимым для выявления скрытого кровотечения и количественной оценки клинической значимости явного кровотечения в случаях, когда применимо.

Несколько подгрупп пациентов, указанных ниже, имеют повышенный риск кровотечения. При применении препарата Рикулатрон в комбинации с двойной антитромбоцитарной терапией у пациентов с известным повышенным риском кровотечений данный риск должен быть соотнесен с пользой от предотвращения атеротромботических осложнений. Также после начала лечения такие пациенты должны

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

находиться под тщательным наблюдением для выявления признаков и симптомов кровотечения и анемии (см. раздел 4.8). При любом необъяснимом снижении гемоглобина или артериального давления необходимо искать источник кровотечения.

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

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме крови может быть значительно повышенной (в среднем в 1,6 раза), что может увеличить риск кровотечения. Препарат Рикулатрон у пациентов с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин должен применяться с осторожностью. Применение препарата у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин не рекомендуется (см. разделы 4.2 и 5.2).

Препарат Рикулатрон следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина 30–49 мл/мин), получающих сопутствующие препараты, увеличивающие концентрацию ривароксабана в плазме крови (см. раздел 4.5).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Применение препарата Рикулатрон не рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующую системную терапию азоловыми противогрибковыми препаратами (такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) или ингибиторами ВИЧ-протеаз (например, ритонавиром). Эти препараты являются мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. Таким образом, эти препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимых величин (в среднем в 2,6 раза), что может привести к повышению риска кровотечений (см. раздел 4.5).

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

соответствующая профилактическая терапия (см. раздел 4.5).

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

Другие факторы риска кровотечений

Ривароксабан, как и другие антитромботические средства, не рекомендуется применять у пациентов, имеющих повышенный риск кровотечений, в том числе:

- врожденная или приобретенная склонность к кровотечениям;
- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия;
- другие заболевания желудочно-кишечного тракта без активного изъязвления, которые потенциально могут осложниться кровотечением (например, воспалительное заболевание кишечника, эзофагит, гастрит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь);
- сосудистая ретинопатия;
- бронхоэктазы или легочное кровотечение в анамнезе.

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с ОКС или ИБС/ЗПА:

- в возрасте ≥ 75 лет, если принимается в комбинации с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом/тиклопидином. Необходимо регулярно проводить индивидуальную оценку соотношения пользы и риска от лечения;
- с низкой массой тела (< 60 кг), если принимается в комбинации с ацетилсалициловой кислотой или ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом/тиклопидином;
- с ИБС и тяжелыми симптомами сердечной недостаточности. Исследования показывают, что такие пациенты могут получить меньше пользы от лечения ривароксабаном.

Пациенты с онкологическими заболеваниями

Пациенты со злокачественными новообразованиями могут одновременно подвергаться более высокому риску и кровотечения, и тромбоза. Индивидуальная польза антитромботической терапии у пациентов с активным онкологическим процессом должна быть сопоставлена с риском кровотечения в зависимости от локализации опухоли, противоопухолевой терапии и стадии заболевания. Опухоли, расположенные в желудочно-кишечном или мочеполовом тракте, связаны с повышенным риском кровотечения во время терапии ривароксабаном. Применение ривароксабана у пациентов со злокачественными новообразованиями и высоким риском кровотечения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

противопоказано (см. раздел 4.3).

Пациенты с искусственными клапанами сердца

Ривароксабан не следует применять для профилактики тромбоза у пациентов, которые недавно перенесли транскатетерную замену аортального клапана. Эффективность и безопасность ривароксабана у пациентов с искусственными клапанами сердца не изучались; следовательно, данные, подтверждающие, что применение ривароксабана обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект у данной категории пациентов, отсутствуют. Применение препарата Рикулатрон у таких пациентов не рекомендуется.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом

Применение пероральных антикоагулянтов прямого действия, включая ривароксабан, у пациентов с тромбозами в анамнезе, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром, не рекомендуется. В частности, у пациентов с тройным позитивным антифосфолипидным синдромом (наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину I) терапия пероральными антикоагулянтами прямого действия может сопровождаться увеличением частоты рецидивов тромботических событий по сравнению с терапией АВК.

Пациенты с инсультом и (или) ТИА в анамнезе

Пациенты с ОКС

Применение препарата Рикулатрон 2,5 мг для лечения пациентов с ОКС, перенесших инсульт или ТИА, противопоказано (см. раздел 4.3). Было проведено исследование лишь нескольких пациентов с ОКС, имеющих в анамнезе инсульт или ТИА; однако полученные ограниченные данные по эффективности указывают на отсутствие клинической выгоды от лечения ривароксабаном у таких пациентов.

Пациенты с ИБС или ЗПА

Применение препарата у пациентов с ИБС или ЗПА, перенесших ранее геморрагический или лакунарный инсульт, или перенесших ишемический нелакунарный инсульт в течение предшествующего месяца, не изучалось (см. раздел 4.3).

Применение препарата у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе, недавно перенесших процедуру реваскуляризации нижних конечностей по поводу клинически выраженного ЗПА, не изучалось. У этих пациентов, получающих двойную антитромбоцитарную терапию, лечения препаратом Рикулатрон 2,5 мг следует избегать.

Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция

При выполнении нейроаксиальной (спинальной/эпидуральной) анестезии или спинальной/эпидуральной пункции у пациентов, получающих антитромботические препараты для профилактики тромбоэмболических осложнений, существует риск

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

развития эпидуральной или спинальной гематомы, которая может привести к длительному или постоянному параличу.

Риск этих событий может повышаться при установке постоянного эпидурального катетера в послеоперационном периоде или сопутствующей терапии лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз. Травматичное выполнение эпидуральной или спинномозговой пункции или повторная пункция также могут повышать риск. Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления признаков или симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость ног, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При выявлении неврологических расстройств необходимы срочная диагностика и лечение. Врач должен сопоставить потенциальную пользу и риск перед проведением нейроаксиального вмешательства пациентам, получающим антикоагулянты, или пациентам, которым планируется назначение антикоагулянтов с целью профилактики тромбозов. Опыт клинического применения ривароксабана 2,5 мг в комбинации с антиагрегантными средствами в описанных ситуациях отсутствует. Ингибиторы агрегации тромбоцитов необходимо отменить в соответствии с инструкцией производителя.

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

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

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

После инвазивной процедуры или хирургического вмешательства прием препарата Рикулатрон следует возобновить, как только это будет возможно, если позволит клиническая ситуация и будет достигнут адекватный гемостаз, что определяется лечащим врачом (см. раздел 5.2).

Пациенты пожилого возраста

С возрастом риск кровотечений может увеличиваться (см. разделы 4.2 и 5.2).

Кожные реакции

В ходе пострегистрационного наблюдения сообщалось о случаях развития серьезных кожных реакций, включая синдром Стивенса – Джонсона / токсический эпидермальный некролиз и DRESS-синдром, на фоне применения ривароксабана (см. раздел 4.8). Пациенты, по-видимому, подвергаются наибольшему риску этих реакций на ранних этапах лечения: реакция в большинстве случаев развивается в течение первых недель лечения. При первом появлении тяжелой кожной сыпи (например, при ее распространении, интенсификации и (или) образовании пузырей) или при наличии других симптомов гиперчувствительности, связанных с поражением слизистой оболочки, терапию ривароксабаном следует прекратить.

Вспомогательные вещества

Препарат Рикулатрон содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать данный препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина

Совместное применение ривароксабана и кетоконазола (400 мг 1 раз в сутки) или ритонавира (600 мг 2 раза в сутки) приводило к повышению средней AUC ривароксабана в 2,6/2,5 раза и увеличению средней C_{max} ривароксабана в 1,7/1,6 раза со значительным усилением фармакодинамического действия, что может привести к увеличению риска кровотечения. В связи с этим препарат Рикулатрон не рекомендуется применять у пациентов, получающих сопутствующую системную терапию азоловыми противогрибковыми препаратами, такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол, или ингибиторами протеазы ВИЧ. Эти действующие вещества являются мощными ингибиторами и CYP3A4, и Р-гликопротеина (см. раздел 4.4).

Действующие вещества, которые сильно ингибируют только один из путей выведения ривароксабана, либо CYP3A4, либо Р-гликопротеин, вероятно, будут повышать его

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

концентрацию в плазме крови в меньшей степени. Например, кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки), который считается мощным ингибитором изофермента CYP3A4 и умеренным ингибитором Р-гликопротеина, вызывал увеличение средней AUC ривароксабана в 1,5 раза, а C_{max} в 1,4 раза. Взаимодействие с кларитромицином считается клинически незначимым для большинства пациентов, но может иметь потенциальное значение для пациентов из группы высокого риска (для пациентов с нарушением функции почек см. раздел 4.4).

Эритромицин (500 мг 3 раза в сутки), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина, приводил к увеличению средних значений AUC и C_{max} ривароксабана в 1,3 раза. Взаимодействие с эритромицином считается клинически незначимым для большинства пациентов, но может иметь потенциальное значение для пациентов из группы высокого риска.

У пациентов с нарушением функции почек легкой степени эритромицин (500 мг 3 раза в сутки) приводил к увеличению средней AUC ривароксабана в 1,8 раза, а C_{max} в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов с нарушением функции почек средней степени эритромицин приводил к увеличению средней AUC ривароксабана в 2,0 раза, а C_{max} в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Эффект эритромицина является аддитивным к нарушению функции почек (см. раздел 4.4).

Флуконазол (400 мг 1 раз в сутки), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4, приводил к увеличению средней AUC ривароксабана в 1,4 раза, а средней C_{max} в 1,3 раза. Взаимодействие с флуконазолом считается клинически незначимым для большинства пациентов, но может иметь потенциальное значение для пациентов из группы высокого риска (для пациентов с нарушением функции почек см. раздел 4.4).

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

Антикоагулянты

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

НПВП / ингибиторы агрегации тромбоцитов

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

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

Фармакокинетического взаимодействия между ривароксабаном (15 мг) и клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг с последующим приемом поддерживающей дозы 75 мг) не выявлено, однако в этой подгруппе пациентов наблюдалось значимое увеличение времени кровотечения, не коррелировавшее со степенью агрегации тромбоцитов и содержанием Р-селектина или рецепторов GPIIb/IIIa.

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

СИОЗС/СИОЗСН

Как и в случае применения других антикоагулянтов, возможно увеличение риска кровотечения у пациентов, одновременно принимающих ривароксабан с СИОЗС или СИОЗСН вследствие влияния этих препаратов на тромбоциты. Результаты клинических исследований ривароксабана показали численное увеличение больших и небольших клинически значимых кровотечений во всех группах лечения при совместном применении этих препаратов.

Варфарин

Перевод пациентов с АВК варфарина (МНО 2,0–3,0) на ривароксабан (20 мг) или с ривароксабана (20 мг) на варфарин (МНО 2,0–3,0) приводил к увеличению ПВ/МНО (Neoplastin) в большей степени, чем при простой суммации эффектов (в отдельных случаях значения МНО могут достигать 12), в то время как влияние на АЧТВ, подавление активности фактора Ха и влияние на эндогенный потенциал тромбина (ЭПТ) было аддитивным.

При необходимости исследования фармакодинамических эффектов ривароксабана во время переходного периода в качестве необходимых тестов, на которые не оказывает влияния варфарин, можно использовать определение анти-Ха активности, протромбиназо-индуцированное время свертывания (PiCT) и HepTest. Начиная с 4-го дня после приема последней дозы варфарина все лабораторные показатели (включая ПВ,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

АЧТВ, ингибирование активности фактора Ха и ЭПТ) отражают только влияние ривароксабана.

Если необходимо исследовать фармакодинамические эффекты варфарина во время переходного периода, можно использовать значение МНО при $C_{остат}$ ривароксабана (через 24 часа после предыдущего приема ривароксабана), поскольку в данный момент времени ривароксабан практически не оказывает влияния на этот показатель.

Фармакокинетического взаимодействия между варфарином и ривароксабаном не наблюдалось.

Индукторы изофермента CYP3A4

Совместное применение ривароксабана и мощного индуктора изофермента CYP3A4 рифампицина приводило к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50 % и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное применение ривароксабана с другими мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)) также может привести к снижению концентрации ривароксабана в плазме крови. Следовательно, одновременного применения мощных индукторов изофермента CYP3A4 следует избегать, за исключением случаев, когда проводится тщательное наблюдение для выявления признаков и симптомов тромбоза.

Прочая сопутствующая терапия

Клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при совместном применении ривароксабана с мидазоламом (субстратом изофермента CYP3A4), дигоксином (субстратом Р-гликопротеина), аторвастатином (субстратом изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина) или омепразолом (ингибитором протонной помпы) не наблюдалось. Ривароксабан не ингибирует и не индуцирует ни одну из основных изоформ цитохрома Р450, например, CYP3A4.

Клинически значимого взаимодействия с пищевыми продуктами не наблюдалось (см. раздел 4.2).

Влияние на лабораторные показатели

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность и эффективность ривароксабана у беременных женщин не установлены. Данные, полученные у животных, показали репродуктивную токсичность. Вследствие

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

возможной репродуктивной токсичности, риска развития кровотечения и способности проникать через плаценту применение ривароксабана во время беременности противопоказано (см. раздел 4.3).

Женщины детородного возраста должны избегать беременности во время терапии ривароксабаном.

Лактация

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

Фертильность

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

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

Препарат Рикулатрон оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Были зарегистрированы такие нежелательные реакции, как обморок (частота: нечасто) и головокружение (частота: часто) (см. раздел 4.8). Пациенты с подобными нежелательными реакциями не должны управлять транспортными средствами или другими механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

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

Показание к применению	**Количество пациентов***	**Суммарная суточная доза**	**Максимальная продолжитель-ность лечения**
Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава	6097	10 мг	39 дней
Профилактика ВТЭ у пациентов, госпитализированных с острым заболеванием	3997	10 мг	39 дней
Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика их рецидивов	6790	День 1–21: 30 мг Начиная с 22 дня: 20 мг После минимум 6 месяцев терапии: 10 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,	12 месяцев

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

		получавших ривароксабан 20 мг один раз в сутки для лечения ТГВ	
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения	7750	20 мг	41 месяц
Профилактика атеротромботических событий у пациентов после ОКС	10 225	5 мг или 10 мг соответственно, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой с клопидогрелом или тиклопидином	31 месяц
Профилактика атеротромботических событий у пациентов с ИБС или ЗПА	18 244	5 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой или 10 мг в монотерапии	47 месяцев
	3256**	5 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой	42 месяца

* Пациенты, получившие по меньшей мере одну дозу ривароксабана.

** Из исследования VOYAGER PAD.

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями у пациентов, получавших ривароксабан, были кровотечения (см. «Описание отдельных нежелательных реакций» ниже и раздел 4.4) (таблица 2). Наиболее часто регистрировались носовые (4,5 %) и желудочно-кишечные кровотечения (3,8 %).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

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

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

* Во всех клинических исследованиях ривароксабана данные обо всех случаях кровотечений собираются, регистрируются и оцениваются экспертами.

** В исследовании COMPASS частота анемии низкая, поскольку применялся выборочный подход к сбору данных о нежелательных явлениях.

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

Из исследования VOYAGER PAD.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций, зарегистрированных у взрослых и детей при применении ривароксабана, приведена в таблице 3 ниже с разделением по системно-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

органным классам (согласно MedDRA) и по частоте.

Частота определяется следующим образом:

очень часто (≥ 1/10),

часто (от ≥ 1/100 до < 1/10),

нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100),

редко (от ≥ 1/10 000 до < 1/1000),

очень редко (< 1/10 000),

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Часто	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко**	**Частота неизвестна**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
Анемия (включая соответствующие лабораторные показатели)	Тромбоцитоз (включая повышение количества тромбоцитов)[A], тромбоцитопения			
Нарушения со стороны иммунной системы				
	Аллергическая реакция, аллергический дерматит, ангионевротический отек и аллергический отек		Анафилактические реакции, включая анафилактический шок	
Нарушения со стороны нервной системы				
Головокружение, головная боль	Внутримозговое и внутричерепное			

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

Часто	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко**	**Частота неизвестна**
	кровоизлияние, обморок			
Нарушения со стороны органа зрения				
Кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)				
Нарушения со стороны сердца				
	Тахикардия			
Нарушения со стороны сосудов				
Артериальная гипотензия, гематома				
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Носовое кровотечение, кровохарканье			Эозинофильная пневмония	
Желудочно-кишечные нарушения				
Кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор[A], диарея, рвота[A]	Сухость во рту			

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

Часто	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко**	**Частота неизвестна**
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
Повышение активности трансаминаз	Нарушение функции печени, повышение концентрации билирубина, повышение активности щелочной фосфатазы[A], повышение активности ГГТ[A]	Желтуха, повышение концентрации конъюгиро-ванного билирубина (с сопутству-ющим повышением активности АЛТ или без него), холестаз, гепатит (включая гепатоцел-люлярное повреждение)		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
Кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованно-го зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния	Крапивница		Синдром Стивенса – Джонсона / токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани				
Боль в конечностях[A]	Гемартроз	Кровоизлия-ние в мышцу		Компартмент-синдром

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

Часто	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко**	**Частота неизвестна**
				вследствие кровотечения
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
Кровотечение из мочеполовых путей (включая гематурию и менорраги[B]), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина крови, повышение концентрации мочевины крови)				Почечная недостаточность / острая почечная недостаточность вследствие кровотечения, достаточного для того, чтобы вызвать гипоперфузию; нефропатия, связанная с приемом антикоагулянтов
Общие нарушения и реакции в месте введения				
Лихорадка[A], периферические отеки, снижение общей физической силы и энергии (включая слабость и астению)	Ухудшение общего самочувствия (включая недомогание)	Локальный отек[A]		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

Часто	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко**	**Частота неизвестна**
Лабораторные и инструментальные данные				
	Повышение активности ЛДГ[A], повышение активности липазы[A], повышенние активности амилазы[A]			
Травмы, интоксикации и осложнения процедур				
Кровотечение после процедур (включая послеопераци-онную анемию и кровотечение из раны), ушиб, выделение секрета из раны[A]		Сосудистая псевдоане-ризма[C]		

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

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

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

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Учитывая фармакологический механизм действия, применение препарата Рикулатрон может сопровождаться повышением риска скрытого или явного кровотечения из любых тканей или органов, которое может привести к постгеморрагической анемии. Признаки,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

симптомы и степень тяжести (включая летальный исход) будут варьировать в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и (или) анемии (см. раздел 4.9 «Остановка кровотечения»). В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (а именно, кровотечение из носа, десен, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, включая патологическое вагинальное или усиленное менструальное кровотечение) и анемия наблюдались чаще при длительном лечении ривароксабаном, чем при терапии АВК. Таким образом, в дополнение к надлежащему клиническому наблюдению, лабораторное исследование гемоглобина/гематокрита может быть значимым для выявления скрытого кровотечения и количественной оценки клинической значимости явного кровотечения в случаях, когда применимо. Риск кровотечений может увеличиваться у определенных групп пациентов, например, у пациентов с неконтролируемой тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и (или) при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз (см. раздел 4.4 «Риск кровотечения»). Менструальное кровотечение может быть более обильным и (или) продолжительным.

Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью или необъяснимыми отеками, одышкой и необъяснимым шоком. В некоторых случаях вследствие анемии наблюдались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в грудной клетке и стенокардия.

При применении ривароксабана регистрировались такие известные осложнения тяжелых кровотечений, как синдром повышенного субфасциального давления (компартмент-синдром) и почечная недостаточность вследствие гипоперфузии. Таким образом, при оценке состояния любого пациента, получающего антикоагулянты, необходимо учитывать возможность кровотечения.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550-99-03

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: https://www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

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

Отдел мониторинга безопасности лекарств

Телефон: +374 10 20-05-05, +374 96 22-05-05

Электронная почта: info@ampra.am

Интернет-сайт: http://www.pharm.am

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Отдел фармаконадзора

Телефон: +375 17 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Интернет-сайт: https://www.rceth.by

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000 г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 7172 235-135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Интернет-сайт: https://www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044 г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 312 21-92-88

Электронная почта: vigilance@pharm.kg

Интернет-сайт: http://www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Были зарегистрированы редкие случаи передозировки до 1960 мг. В случае передозировки необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациента для

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

выявления кровотечений или других нежелательных реакций (см. раздел 4.9 «Остановка кровотечения»). В связи с ограниченным всасыванием ожидается формирование плато концентрации без дальнейшего увеличения средней концентрации ривароксабана в плазме крови при применении в дозах, превышающих терапевтические, равных 50 мг или выше.

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

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

Остановка кровотечения

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием ривароксабана следует отложить или при необходимости отменить лечение данным препаратом. Период полувыведения ривароксабана составляет приблизительно 5–13 часов (см. раздел 5.2). Лечение должно быть индивидуальным, с учетом тяжести и локализации кровотечения. При необходимости проводят соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при сильном носовом кровотечении), хирургический гемостаз с процедурами контроля кровотечения, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы в зависимости от наличия анемии или коагулопатии) или тромбоцитов.

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

Предполагается, что протамина сульфат и витамин K не оказывают влияния на антикоагулянтную активность ривароксабана. Имеется ограниченный опыт применения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

транексамовой кислоты и отсутствует опыт применения аминокапроновой кислоты и апротинина у пациентов, получающих ривароксабан. Научное обоснование целесообразности или опыт применения системного гемостатического препарата десмопрессина у пациентов, получающих ривароксабан, отсутствует. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться при проведении диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антитромботические средства, прямые ингибиторы фактора Xa.

Код АТХ: B01AF01

Механизм действия

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

Фармакодинамические эффекты

У человека наблюдается дозозависимое ингибирование активности фактора Xa. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на ПВ, которое хорошо коррелирует с концентрацией ривароксабана в плазме крови (r = 0,98), если для анализа используется набор Neoplastin. При использовании других реактивов результаты будут отличаться. Следует измерять ПВ в секундах, поскольку МНО откалибровано и сертифицировано только для производных кумарина и не может применяться для других антикоагулянтов.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

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

Также ривароксабан дозозависимо увеличивает АЧТВ и результат HepTest; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана. В период лечения ривароксабаном проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется. Однако, если для этого есть клиническое обоснование, концентрацию ривароксабана можно измерить с помощью калиброванного количественного теста анти-Ха активности (см. разделы 4.4 и 5.2).

Клиническая эффективность и безопасность

ОКС

Программа клинических исследований ривароксабана была разработана с целью продемонстрировать его эффективность в профилактике смерти от сердечно-сосудистых осложнений, инфаркта миокарда или инсульта у пациентов, недавно перенесших ОКС (инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST или нестабильную стенокардию). В ключевом двойном слепом исследовании ATLAS ACS 2 TIMI 51 15 526 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в одну из трех терапевтических групп: ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки внутрь, ривароксабан 5 мг 2 раза в сутки внутрь или плацебо 2 раза в сутки в комбинации с монотерапией ацетилсалициловой кислотой или двойной антитромбоцитарной терапией (ацетилсалициловой кислотой и тиенопиридином [клопидогрелом или тиклопидином]). У пациентов с ОКС в возрасте менее 55 лет должен был быть сахарный диабет или инфаркт миокарда в анамнезе. Медиана продолжительности лечения составила 13 месяцев, а максимальная продолжительность лечения достигала 3 лет. 93,2 % пациентов получали ацетилсалициловую кислоту в сочетании с тиенопиридином, а 6,8 % пациентов – только ацетилсалициловую кислоту. Среди пациентов, получавших двойную антитромбоцитарную терапию, 98,8 % пациентов получали клопидогрел, 0,9 % – тиклопидин и 0,3 % – прасугрел. Пациенты получали первую дозу ривароксабана в период от 24 часов (минимум) до 7 дней (в среднем через 4,7 дня) после госпитализации, но как можно раньше после стабилизации состояния при ОКС, включая процедуры реваскуляризации, и в то время, когда парентеральная антикоагулянтная терапия обычно прекращается.

Прием ривароксабана как в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, так и в дозе 5 мг 2 раза в сутки эффективно снижал частоту сердечно-сосудистых событий на фоне стандартной антитромбоцитарной терапии. При приеме ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки снижалась смертность, и имеются доказательства, что прием в более низкой дозе

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

снижает риск кровотечения. Поэтому для профилактики атеротромботических осложнений у взрослых пациентов после ОКС с повышением уровня кардиоспецифических биомаркеров рекомендуется назначать ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации с монотерапией ацетилсалициловой кислотой или двойной антитромбоцитарной терапией (ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом или тиклопидином).

По сравнению с плацебо ривароксабан значимо снижал комбинированную первичную конечную точку, включавшую в себя смерть от сердечно-сосудистых осложнений, инфаркт миокарда и инсульт. Преимущество терапии, обусловленное снижением смертности от сердечно-сосудистых осложнений и частоты инфаркта миокарда, появилось рано и сохранялось в течение всего периода лечения (см. таблицу 4 и рисунок 1). Также значимо снизилась первая вторичная конечная точка, включавшая в себя смерть по любой причине, инфаркт миокарда или инсульт. Дополнительный ретроспективный анализ показал номинально значимое снижение частоты тромбоза стента по сравнению с плацебо (см. таблицу 4). Частота основной конечной точки безопасности (больших кровотечений по классификации TIMI, не связанных с аортокоронарным шунтированием [АКШ]) у пациентов, получавших ривароксабан, была выше, чем у пациентов, принимавших плацебо (см. таблицу 6). Однако частота кровотечений с летальным исходом, артериальной гипотензии, требующей внутривенного введения инотропных препаратов, и хирургического вмешательства для остановки кровотечения в группах ривароксабана и плацебо была одинаковой.

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

Пациенты с повышенным уровнем биомаркеров (тропонин или КФК-МВ) и без предшествующего инсульта/ТИА составляли 80 % исследуемой популяции. Результаты, полученные в этой популяции пациентов, также соответствовали общим результатам анализа эффективности и безопасности.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

Таблица 4. Результаты оценки эффективности в исследовании III фазы ATLAS ACS 2 TIMI 51

Исследуемая популяция	**Пациенты с недавно перенесенным острым коронарным синдромом[a)]**	
Доза препарата	**Ривароксабан 2,5 мг два раза в сутки, N = 5114** **n (%)** **Отношение рисков (ОР) (95 % ДИ) p-значение [b)]**	**Плацебо** **N = 5113** **n (%)**
Смерть от сердечно-сосудистого осложнения, инфаркт миокарда или инсульт	313 (6,1 %) 0,84 (0,72–0,97), p = 0,020*	376 (7,4 %)
Смерть по любой причине, инфаркт миокарда или инсульт	320 (6,3 %) 0,83 (0,72–0,97), p = 0,016*	386 (7,5 %)
Смерть от сердечно-сосудистого осложнения	94 (1,8 %) 0,66 (0,51–0,86), p = 0,002**	143 (2,8 %)
Смерть по любой причине	103 (2,0 %) 0,68 (0,53–0,87), p = 0,002**	153 (3,0 %)
Инфаркт миокарда	205 (4,0 %) 0,90 (0,75–1,09), p = 0,270	229 (4,5 %)
Инсульт	46 (0,9 %) 1,13 (0,74–1,73), p = 0,562	41 (0,8 %)
Тромбоз стента	61 (1,2 %) 0,70 (0,51–0,97), p = 0,033**	87 (1,7 %)

a) Модифицированная выборка анализа «в соответствии с назначенным лечением» (ITT) (полная выборка ITT применительно к тромбозу стента).

b) По сравнению с плацебо; p-значение (логарифмический ранговый критерий).

* Статистически превосходит.

** Номинально значимо.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

Таблица 5. Результаты оценки эффективности у пациентов, перенесших ЧКВ, в исследовании III фазы ATLAS ACS 2 TIMI 51

Исследуемая популяция	**Пациенты с недавно перенесенным острым коронарным синдромом, которым проводилось ЧКВ[a)]**	
Доза препарата	**Ривароксабан 2,5 мг два раза в сутки, N = 3114** **n (%)** **ОР (95 % ДИ) p-значение [b)]**	**Плацебо** **N = 3096** **n (%)**
Смерть от сердечно-сосудистого осложнения, инфаркт миокарда или инсульт	153 (4,9 %) 0,94 (0,75–1,17), p = 0,572	165 (5,3 %)
Смерть от сердечно-сосудистого осложнения	24 (0,8 %) 0,54 (0,33–0,89), p = 0,013**	45 (1,5 %)
Смерть по любой причине	31 (1,0 %) 0,64 (0,41–1,01), p = 0,053	49 (1,6 %)
Инфаркт миокарда	115 (3,7 %) 1,03 (0,79–1,33), p = 0,829	113 (3,6 %)
Инсульт	27 (0,9 %) 1,30 (0,74–2,31), p = 0,360	21 (0,7 %)
Тромбоз стента	47 (1,5 %) 0,66 (0,46–0,95), p = 0,026**	71 (2,3 %)

a) Модифицированная выборка ITT (полная выборка ITT применительно к тромбозу стента).

b) По сравнению с плацебо; p-значение (логарифмический ранговый критерий).

** Номинально значимо.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

Таблица 6. Результаты оценки безопасности в исследовании III фазы ATLAS ACS 2 TIMI 51

Исследуемая популяция	**Пациенты с недавно перенесенным острым коронарным синдромом[a)]**	
Доза препарата	**Ривароксабан 2,5 мг два раза в сутки, N = 5115** **n (%)** **ОР (95 % ДИ) p-значение [b)]**	**Плацебо** **N = 5125** **n (%)**
Большое кровотечение по критериям TIMI, не связанное с АКШ	65 (1,3 %) 3,46 (2,08–5,77) p = < 0,001*	19 (0,4 %)
Кровотечение с летальным исходом	6 (0,1 %) 0,67 (0,24–1,89), p = 0,450	9 (0,2 %)
Клинически выраженное внутричерепное кровоизлияние	14 (0,3 %) 2,83 (1,02–7,86), p = 0,037	5 (0,1 %)
Артериальная гипотензия, требующая внутривенного введения инотропных препаратов	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Хирургическое вмешательство для остановки кровотечения	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
Переливание 4 и более единиц крови в течение 48 часов	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

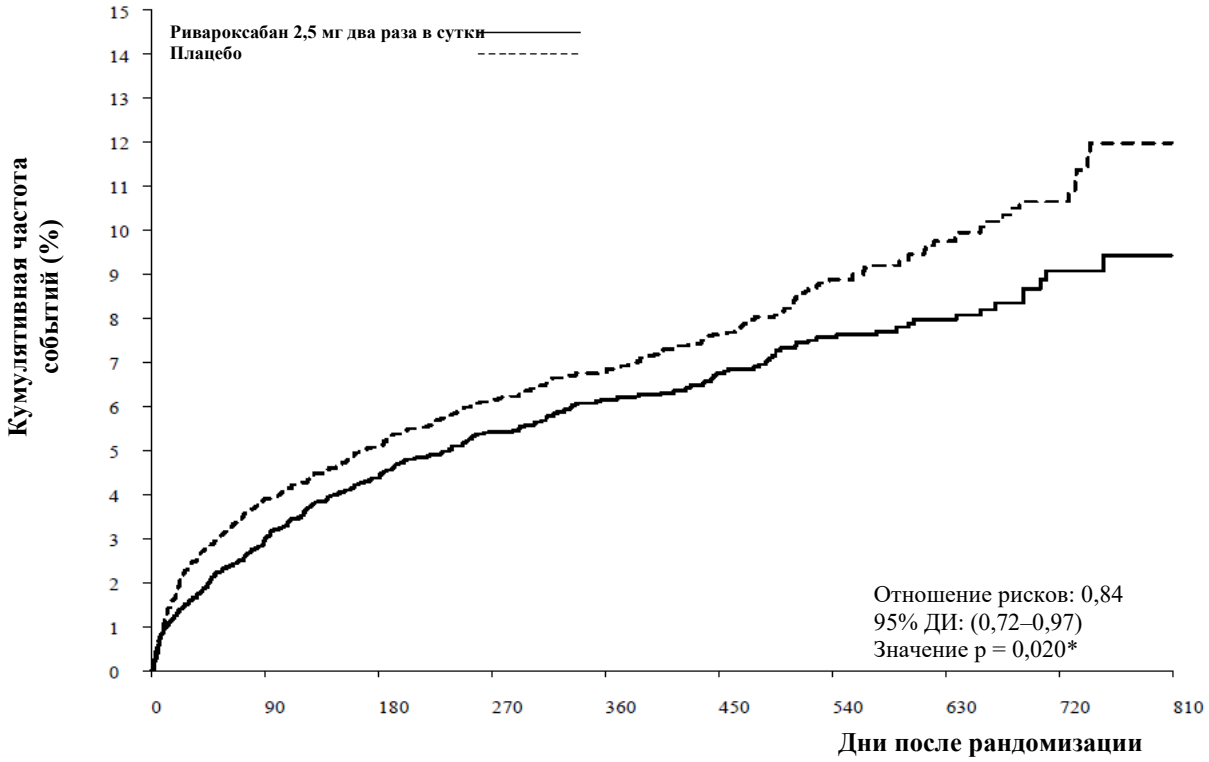
a) Популяция для оценки безопасности, пациенты, получавшие лечение.

b) По сравнению с плацебо; p-значение (логарифмический ранговый критерий).

* Статистически значимо.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

Рисунок 1. Время до первого наступления первичной конечной точки эффективности (смерть от сердечно-сосудистого осложнения, инфаркт миокарда или инсульт)



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

ИБС/ЗПА

Исследование III фазы COMPASS (27 395 пациентов, 78,0 % мужчин, 22,0 % женщин) показало эффективность и безопасность ривароксабана в профилактике неблагоприятных событий, включающих в себя смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт, у пациентов с ИБС или клинически выраженным ЗПА, имеющих высокий риск ишемических событий. Медианный период наблюдения составил 23 месяца, максимальный – 3,9 года.

Пациенты, которым не требовался постоянной прием ингибитора протонной помпы, были рандомизированы в группу пантопразола или плацебо. Далее все пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в группы ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки / ацетилсалициловой кислоты 100 мг 1 раз в сутки, ривароксабана 5 мг 2 раза в сутки или только ацетилсалициловой кислоты 100 мг 1 раз в сутки с соответствующими плацебо.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

У пациентов с ИБС было множественное поражение коронарных артерий и (или) инфаркт миокарда в анамнезе. Для пациентов в возрасте менее 65 лет требовалось наличие атеросклероза с вовлечением не менее двух сосудистых русел или не менее двух дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска.

Пациентов с ЗПА включали в исследование при наличии любого из следующих критериев: хирургическое вмешательство, такое как шунтирование или чрескожная транслюминальная ангиопластика, или ампутация конечности/стопы в связи с заболеванием артерий в анамнезе; перемежающаяся хромота с лодыжечно-плечевым индексом < 0,90 и (или) значительным стенозом периферической артерии; реваскуляризация сонной артерии в анамнезе или бессимптомный стеноз сонной артерии ≥ 50 %.

Среди критериев исключения были необходимость применения двойной антитромбоцитарной, другой антитромоцитарной (кроме ацетилсалициловой кислоты) или пероральной антикоагулянтной терапии, высокий риск кровотечения, сердечная недостаточность с фракцией выброса < 30 % или класса III–IV (согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), любой ишемический нелакунарный инсульт в течение 1 месяца, любой геморрагический или лакунарный инсульт в анамнезе.

Ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в дозе 100 мг 1 раз в сутки эффективнее, чем ацетилсалициловая кислота в дозе 100 мг 1 раз в сутки, снижал комбинированную первичную конечную точку, включавшую в себя смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда и инсульт (см. таблицу 7 и рисунок 2).

У пациентов, получавших ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в дозе 100 мг 1 раз в сутки, наблюдалось значимое увеличение событий первичной конечной точки безопасности (больших кровотечений по модифицированным критериям ISTH [International Society on Thrombosis and Haemostasis, Международное общество по тромбозу и гемостазу]) по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию ацетилсалициловой кислотой в дозе 100 мг (см. таблицу 8).

В отношении первичной конечной точки эффективности, преимущество ривароксабана в дозе 2,5 мг два раза в сутки в сочетании с ацетилсалициловой кислотой 100 мг один раз в сутки по сравнению с ацетилсалициловой кислотой 100 мг один раз в сутки соответствовало ОР = 0,89 (95 % ДИ 0,7–1,1) (частота 6,3 % и 7,0 %) у пациентов в возрасте ≥75 лет и ОР = 0,70 (95 % ДИ 0,6–0,8) у пациентов < 75 лет (3,6 % и 5,0 %). Риск

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

больших кровотечений по модифицированным критериям ISTH увеличивался до ОР = 2,12 (95 % ДИ 1,5–3,0) у пациентов в возрасте ≥75 лет (5,2 % и 2,5 %) и ОР = 1,53 (95 % ДИ 1,2–1,9) у пациентов <75 лет (2,6 % и 1,7 %).

Прием пантопразола в дозе 40 мг 1 раз в сутки в дополнение к исследуемому антитромботическому препарату у пациентов, не имеющих показаний к применению ингибиторов протонной помпы, не показал пользы в профилактике осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (то есть сочетания кровотечений, изъязвления, непроходимости или перфорации верхних отделов желудочно-кишечного тракта); частота осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта составила 0,39 на 100 пациенто-лет в группе пантопразола 40 мг 1 раз в сутки и 0,44 на 100 пациенто-лет в группе плацебо 1 раз в сутки.

Таблица 7. Результаты оценки эффективности в исследовании III фазы COMPASS

Исследуемая популяция	**Пациенты с ИБС/ЗПА[a)]**					
Доза препарата	**Ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с ацетилсалициловой кислотой 100 мг 1 раз в сутки N = 9152**		**Ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз в сутки N = 9126**			
	Пациенты с событиями	**КМ %**	**Пациенты с событиями**	**КМ %**	**ОР (95 % ДИ)**	**p-значение[b)]**
Инсульт, инфаркт миокарда или смерть от сердечно-сосудистого осложнения	379 (4,1 %)	5,20 %	496 (5,4 %)	7,17 %	0,76 (0,66–0,86)	p = 0,00004*
- Инсульт	83 (0,9 %)	1,17 %	142 (1,6 %)	2,23 %	0,58 (0,44–0,76)	p = 0,00006
- Инфаркт миокарда	178 (1,9 %)	2,46 %	205 (2,2 %)	2,94 %	0,86 (0,70–1,05)	p = 0,14458

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0033)

- Смерть от сердечно-сосудистого осложнения	160 (1,7 %)	2,19 %	203 (2,2 %)	2,88 %	0,78 (0,64–0,96)	p = 0,02053
Общая смертность	313 (3,4 %)	4,50 %	378 (4,1 %)	5,57 %	0,82 (0,71–0,96)	
Острая ишемия конечностей	22 (0,2 %)	0,27 %	40 (0,4 %)	0,60 %	0,55 (0,32–0,92)	

a) Выборка ITT, первичный анализ.

b) По сравнению с ацетилсалициловой кислотой 100 мг; значение p (логарифмический ранговый критерий).

* Снижение первичной конечной точки эффективности было статистически значимым.

ДИ — доверительный интервал; КМ % — оценки совокупного риска события по Каплану – Мейеру, рассчитанные через 900 дней.

Таблица 8. Результаты оценки безопасности в исследовании III фазы COMPASS

Исследуемая популяция	**Пациенты с ИБС/ЗПА[a)]**		
Доза препарата	**Ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с ацетилсалициловой кислотой 100 мг 1 раз в сутки N = 9152 n (кум. риск %)**	**Ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз в сутки N = 9126 n (кум. риск %)**	**Отношение рисков (95 % ДИ) p-значение[b)]**
Большое кровотечение по модифицированным критериям ISTH	288 (3,9 %)	170 (2,5 %)	1,70 (1,40–2,05) p < 0,00001
- Кровотечение с летальным исходом	15 (0,2 %)	10 (0,2 %)	1,49 (0,67–3,33) p = 0,32164
- Клинически	63 (0,9 %)	49 (0,7 %)	1,28 (0,88–1,86)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

выраженное кровотечение из жизненно важных органов (без летального исхода)			p = 0,19679
- Кровотечение из операционной раны, потребовавшее повторной операции (без летального исхода, не из жизненно важного органа)	10 (0,1 %)	8 (0,1 %)	1,24 (0,49–3,14) p = 0,65119
- Кровотечение, потребовавшее госпитализации (без летального исхода, не из жизненно важного органа, не требующее повторной операции)	208 (2,9 %)	109 (1,6 %)	1,91 (1,51–2,41) p < 0,00001
- С ночным пребыванием	172 (2,3 %)	90 (1,3 %)	1,91 (1,48–2,46) p < 0,00001
- Без ночного пребывания	36 (0,5 %)	21 (0,3 %)	1,70 (0,99–2,92) p = 0,04983
Большое желудочно-кишечное кровотечение	140 (2,0 %)	65 (1,1 %)	2,15 (1,60–2,89) p < 0,00001
Большое внутричерепное кровоизлияние	28 (0,4 %)	24 (0,3 %)	1,16 (0,67–2,00) p = 0,59858

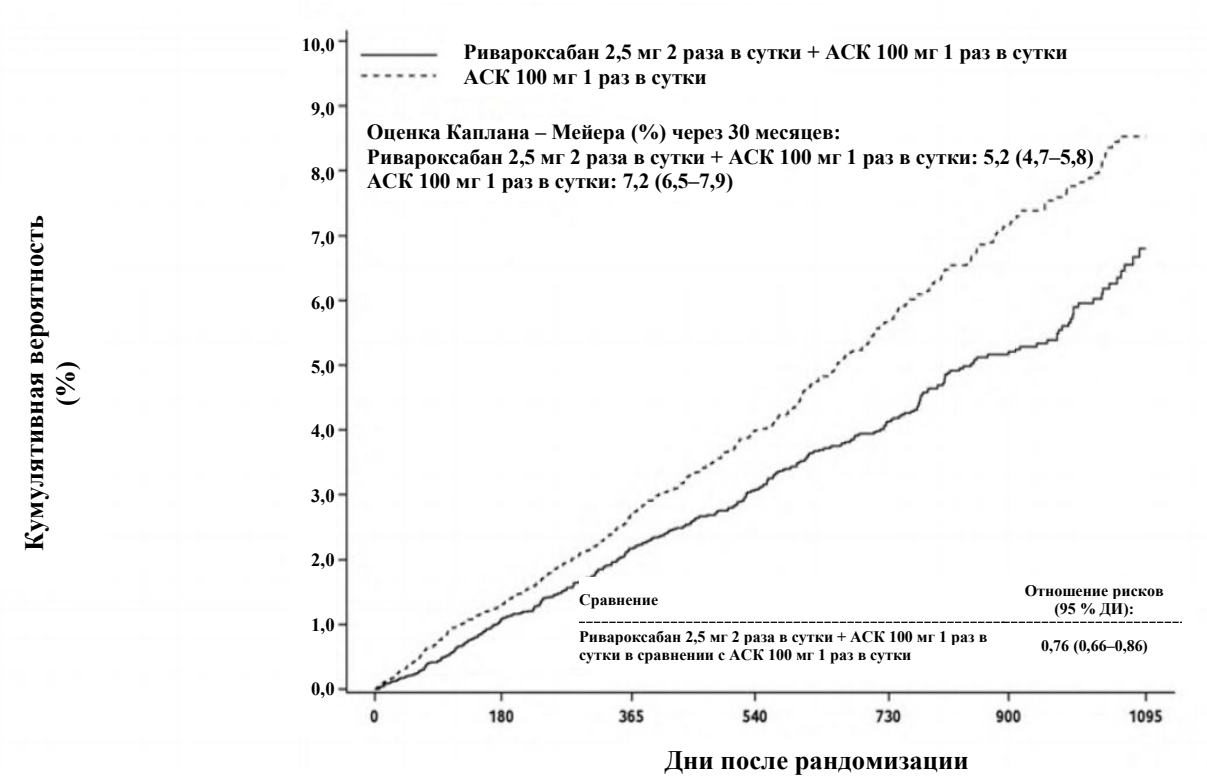
а) Выборка ITT, первичный анализ.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

b) По сравнению с ацетилсалициловой кислотой 100 мг; значение p (логарифмический ранговый критерий).

ДИ — доверительный интервал; кум. риск — кумулятивный риск заболеваемости (оценка Каплана – Мейера) через 30 месяцев; ISTH — Международное общество по тромбозу и гемостазу.

Рисунок 2. Время до первого наступления первичной конечной точки эффективности (инсульт, инфаркт миокарда, смерть от сердечно-сосудистого осложнения) в исследовании COMPASS



Количество пациентов из группы риска							
Ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки + АСК 100 мг 1 раз в сутки	9152	9026	7898	6352	3911	2302	658
АСК 100 мг 1 раз в сутки	9126	8982	7798	6233	3860	2253	668

АСК — ацетилсалициловая кислота; ДИ — доверительный интервал.

Пациенты, недавно перенесшие процедуру реваскуляризации нижних конечностей в связи с клинически выраженным ЗПА

В ключевом двойном слепом исследовании III фазы VOYAGER PAD 6564 пациента после недавно перенесенной успешной процедуры реваскуляризации нижних конечностей (хирургической или эндоваскулярной, в том числе гибридной) по поводу клинически выраженного ЗПА были случайным образом распределены в одну из двух

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

групп антитромботической терапии: ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации с ацетилсалициловой кислотой 100 мг 1 раз в сутки или ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз в сутки, в соотношении 1:1. Пациентам разрешалось дополнительно принимать клопидогрел 1 раз в сутки в стандартной дозе не более 6 месяцев. Целью исследования было показать эффективность и безопасность ривароксабана в комбинации с ацетилсалициловой кислотой для профилактики инфаркта миокарда, ишемического инсульта, смерти от сердечно-сосудистого осложнения, острой ишемии конечности или большой ампутации сосудистой этиологии у пациентов, недавно перенесших успешную процедуру реваскуляризации нижних конечностей по поводу клинически выраженного ЗПА. В исследование были включены пациенты в возрасте ≥ 50 лет с клинически выраженным атеросклеротическим ЗПА нижних конечностей средней или тяжелой степени тяжести, документально подтвержденным всеми следующими критериями: клиническим (то есть ограничением функции), анатомическим (то есть визуализацией ЗПА дистальнее наружной подвздошной артерии) и гемодинамическим (лодыжечно-плечевой индекс [ЛПИ] ≤ 0,80 или пальце-плечевой индекс [ППИ] ≤ 0,60 у пациентов, которым ранее не проводили процедуры реваскуляризации конечностей, и ЛПИ ≤ 0,85 или ППИ ≤ 0,65 у пациентов, которым такие процедуры уже выполняли). В исследование не включались пациенты, которым требовалась двойная антитромбоцитарная терапия в течение более 6 месяцев, или любая дополнительная антитромбоцитарная терапия, кроме ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела, или пероральная антикоагулянтная терапия, а также пациенты с внутричерепным кровоизлиянием, инсультом или ТИА в анамнезе и пациенты с рСКФ < 15 мл/мин.

Средняя продолжительность наблюдения составила 24 месяца, максимальная – 4,1 года. Средний возраст участников исследования составил 67 лет, а 17 % участников были старше 75 лет. Медиана времени от индексной процедуры реваскуляризации до начала исследуемой терапии в общей популяции составила 5 дней (6 дней после хирургической реваскуляризации и 4 дня после эндоваскулярных, в том числе гибридных, процедур). В целом 53,0 % пациентов получали краткосрочную фоновую терапию клопидогрелом, медиана продолжительности терапии составила 31 день. В соответствии с протоколом исследования, лечение можно было начать в кратчайшие сроки, но не позднее чем через 10 дней после успешной процедуры реваскуляризации и сразу по достижении гемостаза. Ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации с ацетилсалициловой кислотой 100 мг 1 раз в сутки более эффективно, чем ацетилсалициловая кислота в монотерапии, снижал частоту событий комбинированной первичной конечной точки, включавшей в себя инфаркт миокарда, ишемический инсульт, смерть от сердечно-сосудистых осложнений,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

острую ишемию конечностей и большую ампутацию сосудистой этиологии (см. таблицу 9). У пациентов, принимавших ривароксабан и ацетилсалициловую кислоту, чаще регистрировались большие кровотечения по TIMI (первичная конечная точка безопасности), однако частота кровотечений с летальным исходом и внутричерепных кровоизлияний не увеличилась (см. таблицу 10).

Вторичные конечные точки эффективности исследовались в предварительно заданном иерархическом порядке (см. таблицу 9).

Таблица 9. Результаты оценки эффективности в исследовании III фазы VOYAGER PAD

Исследуемая популяция	**Пациенты, недавно перенесшие процедуру реваскуляризации нижних конечностей по поводу клинически выраженного ЗПА[a)]**		
Доза препарата	**Ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с ацетилсалициловой кислотой 100 мг 1 раз в сутки**	**Ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз в сутки N=3278 n (кум. риск %)[c)]**	**Отношение рисков (95 % ДИ) [d)]**
Первичная конечная точка эффективности[b)]	**508 (15,5 %)**	**584 (17,8 %)**	**0,85 (0,76–0,96) p = 0,0043 [e)*]**
- Инфаркт миокарда	131 (4,0 %)	148 (4,5 %)	0,88 (0,70–1,12)
- Ишемический инсульт	71 (2,2 %)	82 (2,5 %)	0,87 (0,63–1,19)
- Смерть от сердечно-сосудистого осложнения	199 (6,1 %)	174 (5,3 %)	1,14 (0,93–1,40)
- Острая ишемия конечности [f)]	155 (4,7 %)	227 (6,9 %)	0,67 (0,55–0,82)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

- Большая ампутация сосудистой этиологии	103 (3,1 %)	115 (3,5 %)	0,89 (0,68–1,16)
Вторичная конечная точка эффективности			
Внеплановая реваскуляризация той же конечности в связи с рецидивом ишемии	584 (17,8 %)	655 (20,0 %)	0,88 (0,79–0,99) p = 0,0140 e)*
Госпитализация по поводу тромбоза коронарной или периферической артерии (любой нижней конечности)	262 (8,0 %)	356 (10,9 %)	0,72 (0,62–0,85) p < 0,0001 e)*
Общая смертность	321 (9,8 %)	297 (9,1 %)	1,08 (0,92–1,27)
Случаи ВТЭ	25 (0,8 %)	41 (1,3 %)	0,61 (0,37–1,00)

a) Выборка ITT, первичный анализ; установлено Независимым комитетом по вынесению клинических решений (Independent Clinical Adjudication Committee, ICAC).

b) Совокупность инфаркта миокарда, ишемического инсульта, смерти от сердечно-сосудистых осложнений (включая смерти по неустановленным причинам), острой ишемии конечности и большой ампутации сосудистой этиологии.

c) У одного пациента учитывалось только первое наступление события конечной точки в массиве данных.

d) ОР (95 % ДИ) вычислено на основании модели пропорциональных рисков Кокса,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

стратифицированной по типу процедуры и применению клопидогрела, при этом тип лечения был единственной ковариатой.

[e)] Одностороннее p-значение вычислено по логарифмическому ранговому критерию, стратифицированному по типу процедуры и применению клопидогрела, при этом тип лечения был независимой переменной.

[f)] Под острой ишемией конечности понимается внезапное значимое ухудшение кровоснабжения конечности с новым дефицитом пульса или необходимостью лечебного вмешательства (например, тромболизиса, тромбэктомии или экстренной реваскуляризации) в условиях стационара.

[*] Снижение эффективности было статистически значимым.

ДИ — доверительный интервал.

Таблица 10. Результаты оценки безопасности в исследовании III фазы VOYAGER PAD

Исследуемая популяция	**Пациенты, недавно перенесшие процедуру реваскуляризации нижних конечностей по поводу клинически выраженного ЗПА[a)]**		
Доза препарата	**Ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с ацетилсалициловой кислотой 100 мг 1 раз в сутки N=3256 n (кум. риск %)[b)]**	**Ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз в сутки N=3248 n (кум. риск %)[b)]**	**Отношение рисков (95 % ДИ) [c)] p-значение [d)]**
Большое кровотечение по TIMI (связанное / не связанное с АКШ)	62 (1,9 %)	44 (1,4 %)	1,43 (0,97–2,10) p = 0,0695
- Кровотечение с летальным исходом	6 (0,2 %)	6 (0,2 %)	1,02 (0,33–3,15)
- Внутричерепное кровоизлияние	13 (0,4 %)	17 (0,5 %)	0,78 (0,38–1,61)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

- Явное кровотечение, сопровождающееся падением гемоглобина ≥ 5 г/дл или гематокрита ≥ 15 %	46 (1,4 %)	24 (0,7 %)	1,94 (1,18–3,17)
Большое кровотечение по критериям ISTH	140 (4,3 %)	100 (3,1 %)	1,42 (1,10–1,84) p = 0,0068
- Кровотечение с летальным исходом	6 (0,2 %)	8 (0,2 %)	0,76 (0,26–2,19)
- Кровотечение из жизненно важного органа, без летального исхода	29 (0,9 %)	26 (0,8 %)	1,14 (0,67–1,93)
Клинически значимое небольшое кровотечение по критериям ISTH	246 (7,6 %)	139 (4,3 %)	1,81 (1,47–2,23)

[a)] Выборка анализа безопасности (все рандомизированные пациенты, получившие как минимум одну дозу исследуемого препарата).

[b)] n — количество пациентов, у которых произошло событие, N — количество пациентов из группы риска, % = 100 × n/N, n/100 пациенто-лет — отношение количества пациентов с впервые произошедшими событиями к общему количеству пациентов, подверженных риску, за период времени.

[c)] ОР (95 % ДИ) вычислено на основании модели пропорциональных рисков Кокса, стратифицированной по типу процедуры и применению клопидогрела, при этом тип лечения был единственной ковариатой.

[d)] Двустороннее p-значение вычислено по логарифмическому ранговому критерию, стратифицированному по типу процедуры и применению клопидогрела, при этом тип лечения был независимой переменной.

ИБС с сердечной недостаточностью

В исследование COMMANDER HF было включено 5022 пациента с сердечной недостаточностью и установленной ИБС, госпитализированных по причине декомпенсированной сердечной недостаточности. Пациенты были случайным образом распределены в одну из двух групп лечения: ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

(N = 2507) или плацебо (N = 2515) соответственно. Общая медиана продолжительности лечения составила 504 дня.

Критериями включения были клинически выраженная сердечная недостаточность в течение не менее 3 месяцев и фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ≤ 40 % в течение одного года до включения в исследование. Исходно медиана фракции выброса составляла 34 % (IQR: 28–38 %), а у 53 % участников была сердечная недостаточность III или IV класса по NYHA.

Первичный анализ эффективности (то есть совокупности общей смертности, инфаркта миокарда и инсульта) не выявил статистически значимых различий между группой ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки и группой плацебо: ОР = 0,94 (95 % ДИ 0,84–1,05), p = 0,270. В отношении общей смертности различия в частоте событий между группами ривароксабана и плацебо отсутствовали (частота событий на 100 пациенто-лет: 11,41 и 11,63, ОР = 0,98, 95 % ДИ 0,87–1,10, p = 0,743). Частота развития инфаркта миокарда на 100 пациенто-лет (ривароксабан по сравнению с плацебо) составила 2,08 и 2,52 (ОР = 0,83; 95 % ДИ 0,63–1,08; p = 0,165), а инсульта – 1,08 и 1,62 (ОР = 0,66, 95 % ДИ 0,47–0,95, p = 0,023). Основная конечная точка безопасности (то есть совокупность случаев кровотечения с летальным исходом или кровоизлияния в жизненно важную полость с риском стойкой утраты трудоспособности) зарегистрирован у 18 (0,7 %) пациентов в группе ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки и у 23 (0,9 %) пациентов в группе плацебо соответственно (ОР = 0,80; 95 % ДИ 0,43–1,49; p = 0,484). В группе ривароксабана отмечалось статистически значимое увеличение частоты больших кровотечений по критериям ISTH по сравнению с плацебо (частота событий на 100 пациенто-лет: 2,04 и 1,21, ОР = 1,68; 95 % ДИ 1,18–2,39, p = 0,003).

У пациентов с сердечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести в подгруппе исследования COMPASS эффекты лечения были аналогичны эффектам во всей исследуемой популяции (см. подраздел «ИБС/ЗПА»).

Пациенты с тройным позитивным антифосфолипидным синдромом высокого риска

В спонсируемом исследователем рандомизированном открытом многоцентровом исследовании с заслепленной оценкой конечных точек ривароксабан изучался в сравнении с варфарином у пациентов с тромбозом в анамнезе и с высоким риском тромбоэмболических событий, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром (положительный результат 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

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

Фармакокинетика ривароксабана практически линейна в дозах до 15 мг один раз в сутки. При более высоких дозах для ривароксабан характерна абсорбция, ограниченная растворением, уменьшение биодоступности и снижение скорости абсорбции при повышении дозы. Это более выражено при приеме натощак, чем при приеме во время еды. Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной межиндивидуальной вариабельностью в диапазоне (вариационный коэффициент) от 30 до 40 %.

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

фармакокинетический профиль ривароксабана, результаты данного исследования биодоступности применимы также к более низким дозам.

Распределение

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

Биотрансформация и элиминация

При приеме внутрь приблизительно 2/3 от полученной дозы ривароксабана подвергаются метаболизму и в дальнейшем выводятся равными частями с мочой и через кишечник. Оставшаяся 1/3 полученной дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизмененном виде, главным образом за счет активной почечной секреции. Ривароксабан метаболизируется посредством изоферментов CYP3A4, CYP2J2, а также при помощи механизмов, независимых от системы цитохромов. Основными путями биотрансформации являются окисление морфолиновой группы и гидролиз амидных связей. Согласно данным, полученным *in vitro,* ривароксабан является субстратом белков-переносчиков P-gp (P-гликопротеина) и BCRP (белка устойчивости рака молочной железы).

Неизмененный ривароксабан является наиболее значимым соединением в плазме крови человека, основные или активные циркулирующие метаболиты не обнаружены. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким клиренсом. Период полувыведения после внутривенного введения в дозе 1 мг составляет около 4,5 часа. После приема внутрь выведение ограничено скоростью всасывания. При выведении ривароксабана из плазмы крови конечный период полувыведения составляет от 5 до 9 часов у молодых пациентов и от 11 до 13 часов у пожилых пациентов.

Особые группы пациентов

Пол

У мужчин и женщин клинически значимых различий в фармакокинетике и фармакодинамике не выявлено.

Лица пожилого возраста

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

Масса тела

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

Межэтнические различия

Клинически значимых различий в фармакокинетике и фармакодинамике ривароксабана у пациентов европеоидной, афроамериканской, латиноамериканской, японской или китайской этнической принадлежности не наблюдалось.

Нарушение функции печени

У пациентов с циррозом печени и нарушением функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд – Пью) фармакокинетика ривароксабана лишь незначительно отличалась от соответствующих показателей в контрольной группе здоровых добровольцев (в среднем отмечалось увеличение AUC ривароксабана в 1,2 раза). У пациентов с циррозом печени и нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд – Пью) средняя AUC ривароксабана была значительно повышена (в 2,3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами. AUC несвязанного препарата увеличилась в 2,6 раза. У этих пациентов также было снижено выведение ривароксабана почками, схожее с таковым у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести. Данные о применении у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствуют.

Подавление активности фактора Xa у пациентов с нарушением функции печени средней степени было выражено в 2,6 раза сильнее, чем у здоровых добровольцев; величина ПВ также возрастала в 2,1 раза. Пациенты с нарушением функции печени средней степени тяжести более чувствительны к ривароксабану, что является следствием более тесной взаимосвязи фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров между концентрацией и ПВ.

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).

Нарушение функции почек

Увеличение экспозиции ривароксабана коррелировало со снижением функции почек, что оценивалось по клиренсу креатинина. У пациентов с нарушением функции почек легкой (клиренс креатинина 50–80 мл/мин), средней (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) и тяжелой степени (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) наблюдалось увеличение концентрации ривароксабана в плазме крови (AUC) в 1,4, 1,5 и 1,6 раза соответственно.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным. У пациентов с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени общее подавление активности фактора Xa увеличивалось соответственно в 1,5, 1,9 и 2,0 раза по сравнению со здоровыми добровольцами; ПВ также удлинялось в 1,3, 2,2 и 2,4 раза соответственно. Данные о применении ривароксабана у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин отсутствуют. Применять препарат у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин не рекомендуется. При применении препарата у пациентов с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин следует соблюдать осторожность (см. раздел 4.4.)

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

Фармакокинетические данные у пациентов

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

Соотношение фармакокинетических параметров и фармакодинамических эффектов

Соотношение фармакокинетических параметров и фармакодинамических эффектов (ФК/ФД) между концентрацией ривароксабана в плазме крови и конечными фармакодинамическими точками (ингибирование фактора Xa, ПВ, АЧТВ и результат HepTest) оценивалось при приеме ривароксабана в широком диапазоне доз (5–30 мг два раза в сутки). Взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и активностью фактора Xa наилучшим образом показана с использованием модели E_{max}. Для ПВ модель линейной регрессии в целом лучше описывает данные. Угловой коэффициент значительно менялся в зависимости от реактивов, используемых для определения ПВ. При использовании набора Neoplastin исходное значение ПВ составило около 13 секунд с наклоном линии около 3–4 секунд /(100 мкг/л). Результаты анализа соотношения ФК/ФД в исследованиях II и III фазы соответствовали аналогичным показателям у здоровых добровольцев.

Дети

Безопасность и эффективность ривароксабана у детей и подростков в возрасте до 18 лет по показаниям ОКС и ИБС/ЗПА не установлены.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

лактозы моногидрат

целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

кроскармеллоза натрия

гипромеллоза 6 сР

натрия лаурилсульфат

магния стеарат

Оболочка таблетки:

гипромеллоза 6 сР

титана диоксид (Е171)

лактозы моногидрат

макрогол 4000 (Е1521)

триацетин

железа оксид желтый (Е172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Измельченные таблетки

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

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в блистере из комбинированного материала ориентированного полиамида/алюминиевой фольги/поливинилхлорида (ОПА/Ал/ПВХ) и фольги алюминиевой. По 1, 2, 4, 7, 12 или 14 блистеров в картонную пачку вместе с листком-вкладышем.

По 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ориентированного полиамида/алюминиевой фольги/поливинилхлорида (ОПА/Ал/ПВХ) и фольги алюминиевой. По 2, 3, 6 или 10 блистеров в картонную пачку вместе с листком-вкладышем.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

По 10 таблеток в однодозовом блистере из комбинированного материала ориентированного полиамида/алюминиевой фольги/поливинилхлорида (ОПА/Ал/ПВХ) и фольги алюминиевой. По 2, 3, 6 или 10 блистеров в картонную пачку вместе с листком-вкладышем.

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

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

Измельчение таблеток

Таблетки ривароксабана могут быть измельчены, суспендированы в 50 мл воды и введены через назогастральный или желудочный зонд после подтверждения положения зонда в желудке. После этого необходимо промыть зонд водой. В связи с тем, что абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения действующего вещества, необходимо избегать введения ривароксабана дистальнее желудка, в противном случае это может привести к снижению абсорбции и, следовательно, к снижению экспозиции действующего вещества. После введения таблетки 2,5 мг незамедлительный прием энтерального питания не требуется.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва

Адрес: 119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8

Телефон: +7 495 987-15-55

Электронная почта: drugsafety@g-richter.ru

Республика Армения

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Армения

Адрес: 0010 г. Ереван, ул. Закяна, д. 2

Телефон: +374 10 53-00-71

Электронная почта: drugsafety@gedeonrichter.am

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

Республика Беларусь

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Беларусь

Адрес: 220004 г. Минск, пр. Победителей, дом 5, офис 505

Телефон, факс: +375 17 272-64-87

Телефон, факс: +375 17 215-25-21

Электронная почта: drugsafety.by@gedeonrichter.eu

Республика Казахстан

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Казахстан

Адрес: 050008 г. Алматы, ул. Толе Би 187

Телефон: +7 7272 58-26-23 (претензии по качеству)

+7 7272 58-26-22 (фармаконадзор), +7 701 787-47-01 (фармаконадзор)

Электронная почта: info@richter.kz; pv@richtergedeon.kz

Кыргызская Республика

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Кыргызской Республике

Адрес: 720005 г. Бишкек, ул. Игембердиева, 1А,

бизнес-центр «Аврора», офис 703

Телефон: +996 312 98-81-16

Электронная почта: drugsafety.ky@gedeonrichter.eu

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003000)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 14 августа 2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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