ЛП-№(006824)-(РГ-RU) от 25.11.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2025 № 28920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Аровабан, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ривароксабан.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 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.

Таблетки круглой формы, двояковыпуклые, покрытые оболочкой от белого или почти белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях.

Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Рекомендованная доза составляет 10 мг один раз в день. Первую дозу следует принять через 6-10 часов после операции при условии достигнутого гемостаза.

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

– для пациентов после большой операции на тазобедренном суставе рекомендованная продолжительность лечения составляет 5 недель;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2025 № 28920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

– для пациентов после большой операции на коленном суставе рекомендованная продолжительность лечения составляет 2 недели.

Действия при пропуске приема препарата

Если доза пропущена, пациент должен принять таблетку препарата немедленно и на следующий день продолжить лечение по 1 таблетке в день, как и ранее. Не следует принимать двойную дозу для компенсации пропущенной дозы.

Лечение ТГВ, лечение ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА

Рекомендованная начальная доза при лечении острых ТГВ или ТЭЛА составляет 15 мг* два раза в день в течение первых трех недель с последующим переходом на дозу 20 мг** один раз в день для дальнейшего лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

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

При необходимости продления терапии для профилактики рецидивов ТГВ или ТЭЛА (после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА) рекомендованная доза препарата Аровабан составляет 10 мг один раз в день. Пациентам с высоким риском рецидива ТГВ или ТЭЛА, таким как пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или у которых развился рецидив ТГВ или ТЭЛА на фоне длительного применения препарата Аровабан в дозировке 10 мг один раз в день, необходимо рассмотреть назначение препарата Аровабан в дозировке 20 мг** один раз в день.

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

Таблица 1.

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

*в случае необходимости приема препарата в дозе 15 мг следует применять препарат Аровабан, выпускаемый в соответствующей дозировке.

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

Действия при пропуске приема препарата

Если прием очередной дозы пропущен при режиме дозирования 15 мг два раза в день (дни 1-21), пациент должен немедленно принять таблетку препарата Аровабан для достижения суточной дозы 30 мг. Таким образом, две таблетки препарата Аровабан в дозировке 15 мг

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2025 № 28920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

могут быть приняты одновременно. На следующий день пациент должен продолжить регулярный прием препарата 15 мг два раза в день в соответствии с рекомендованным режимом.

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

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

При лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА следует прекратить лечение АВК и начать лечение препаратом Аровабан при величине МНО (международное нормализованное отношение) ≤2,5.

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

Перевод пациентов с препарата Аровабан на лечение АВК

Существует вероятность недостаточного антикоагулянтного эффекта при переводе пациентов с препарата Аровабан на АВК. При любом переходе на альтернативный антикоагулянт необходимо обеспечить непрерывный и достаточный антикоагулянтный эффект. Следует иметь в виду, что препарат Аровабан может способствовать повышению МНО.

При переводе пациента с препарата Аровабан на АВК следует одновременно назначать АВК до тех пор, пока МНО не достигнет значения ≥2,0. В первые два дня переходного периода следует применять стандартную начальную дозу АВК с последующей дозой АВК, определяемой в зависимости от величины МНО. В период совместного приема препарата Аровабан и АВК МНО следует определять не ранее чем через 24 часа после предыдущей, но до приема следующей дозы препарата Аровабан. После отмены препарата Аровабан определение МНО с достаточной степенью надежности возможно через 24 часа после приема последней дозы препарата (см. разделы 4.5 и 5.2).

Перевод пациентов с парентеральных антикоагулянтов на препарат Аровабан

Пациентам, получающим парентеральный антикоагулянт, следует прекратить прием парентерального антикоагулянта и начать прием препарата Аровабан за 0-2 часа до следующего планового введения парентерального препарата (например, низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения непрерывного парентерального

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2025 № 28920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

введения препарата (например, внутривенного введения нефракционированного гепарина (НФГ)).

Перевод пациентов с препарата Аровабан на парентеральные антикоагулянты

Следует ввести первую дозу парентерального антикоагулянта во время предполагаемого приема следующей дозы препарата Аровабан.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

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

Применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов с клиренсом креатинина (КлКр) < 15 мл/мин (см. разделы 4.4 и 5.2).

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

При назначении препарата Аровабан с целью лечения ТГВ и ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА пациентам с легкой (клиренс креатинина (КлКр) 50-80 мл/мин) степенью нарушения функции почек коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациентам со средней (клиренс креатинина (КлКр) 30-49 мл/мин) или тяжелой (клиренс креатинина (КлКр) 15-29 мл/мин) степенью нарушения функции почек следует принимать препарат Аровабан в дозе 15 мг два раза в день на протяжении первых трех недель. Впоследствии, когда рекомендуемая доза препарата Аровабан составит 20 мг один раз в день, следует предусмотреть снижение дозы с 20 мг до 15 мг один раз в день, если риск возникновения кровотечения у пациента выше риска рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Рекомендации по применению препарата Аровабан в дозе 15 мг основаны на фармакокинетическом моделировании и в клинических исследованиях не изучались (см. разделы 4.4, 5.1 и 5.2).

Если рекомендованная доза составляет 10 мг один раз в день, коррекция дозы не требуется.

Примечание: Информация о применении препарата Аровабан в дозе 10 мг 1 раз в день пациентам с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с установкой стента и имеющих среднюю

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2025 № 28920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

(клиренс креатинина (КлКр) 30-49 мл/мин) степень нарушения функции почек, размещена в Общей характеристике лекарственного препарата Аровабан 15 мг, 20 мг.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты пожилого возраста

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

Риск кровотечения увеличивается с возрастом (см. раздел 4.4).

Масса тела

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

Пол

Коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность применения ривароксабана 10 мг у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены.

Данные отсутствуют. В связи с этим препарат Аровабан 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).

Измельчение таблеток

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетка препарата Аровабан может быть измельчена и смешана с водой или яблочным пюре непосредственно перед приемом внутрь.

Измельченная таблетка также может быть введена 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 значимые активные кровотечения (например, внутричерепные кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения).

– Повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2025 № 28920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

травмы головного или спинного мозга, недавние оперативные вмешательства на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга).

– Сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином (НФГ), низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарином, дабигатрана этексилатом, апиксабаном и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан (см. раздел 4.2) или при применении НФГ в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера (см. раздел 4.5).

– Заболевания печени, протекающие с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени (класс B и C по классификации Чайлд-Пью) (см. раздел 5.2).

– Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Практика применения антикоагулянтной терапии показывает, что пациентов рекомендуется наблюдать на протяжении всего периода лечения.

Риск кровотечения

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

В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (а именно, кровотечение из носа, десен, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мочеполовой системы, включая аномальное вагинальное или усиленное менструальное кровотечение) и анемия наблюдались чаще при длительной терапии ривароксабаном по сравнению с лечением 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.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2025 № 28920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

Терапия ривароксабаном не требует планового 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).

Нарушение функции почек

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Применение препарата Аровабан 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 P-gp (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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2025 № 28920

ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Пациентам с риском язвообразования в ЖКТ может быть назначена соответствующая профилактическая терапия (см. раздел 4.5).

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

Другие факторы риска кровотечения

Ривароксабан, как и другие антиагрегантные средства, следует с осторожностью применять при лечении пациентов, имеющих повышенный риск кровотечений, в том числе:

– врожденная или приобретенная склонностью к кровотечениям;
– неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия;
– другие заболевания ЖКТ без активного изъязвления, которые потенциально могут привести к осложнениям в виде кровотечений (например, воспалительное заболевание кишечника, эзофагит, гастрит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь);
– сосудистая ретинопатия;
– бронхоэктазы или легочное кровотечение в анамнезе.

Пациенты со злокачественными новообразованиями

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

Пациенты с искусственными клапанами сердца

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

Пациенты с антифосфолипидным синдромом

Применение пероральных антикоагулянтов прямого действия, включая ривароксабан, не рекомендуется у пациентов, имеющих тромбозы в анамнезе, у которых диагностирован

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2025 № 28920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

антифосфолипидный синдром. В частности, у пациентов с тройным позитивным антифосфолипидным синдромом (наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину I) терапия пероральными антикоагулянтами прямого действия может сопровождаться повышенной частотой рецидивов тромботических событий по сравнению с терапией АВК.

Оперативные вмешательства при переломе бедренной кости

Применение ривароксабана при оперативных вмешательствах по поводу перелома бедренной кости не изучалось в интервенционных клинических исследованиях для оценки эффективности и безопасности. Имеются ограниченные клинические данные, полученные в наблюдательных исследованиях у пациентов, подвергающихся оперативным вмешательствам при переломе нижних конечностей, в том числе, при переломе проксимальных отделов бедренной кости.

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

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

Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция

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

Риск этих событий в дальнейшем повышается при использовании постоянных катетеров или сопутствующем применении лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз. Травматичное выполнение эпидуральной или спинальной пункции или повторная пункция также могут повышать риск. Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления признаков или симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость ног, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических расстройств необходима срочная диагностика и лечение. Врач должен сопоставить потенциальную пользу и риск перед проведением спинномозгового вмешательства пациентам, получающим антикоагулянты или планируемым к получению антикоагулянтов с целью профилактики тромбоза.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2025 № 28920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

С целью снижения потенциального риска, 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).

Эпидуральный катетер извлекают не ранее чем через 18 часов после приема последней дозы ривароксабана. Прием следующей дозы ривароксабана следует осуществлять не ранее чем через 6 часов после извлечения эпидурального катетера.

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

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

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием препарата Аровабан следует прекратить по крайней мере за 24 часа до вмешательства, если это возможно, и на основании заключения врача.

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

Прием препарата Аровабан следует возобновить после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства при условии наличия соответствующих клинических показателей и адекватного гемостаза, что определяется лечащим врачом (см. раздел 5.2).

Пациенты пожилого возраста

Риск кровотечений может увеличиваться с возрастом (см. разделы 4.2 и 5.2).

Кожные реакции

При проведении постмаркетинговых наблюдений сообщалось о случаях возникновения серьезных кожных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз и лекарственно-индуцированную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), на фоне применения ривароксабана (см. раздел 4.8). Пациенты, по-видимому, подвергаются наибольшему риску возникновения этих реакций на ранних этапах лечения: начало реакции в большинстве случаев происходит в течение первых недель лечения. При первом появлении тяжелой кожной сыпи (например, при ее распространении, интенсификации и/или образовании волдырей) или при наличии каких-либо других симптомов гиперчувствительности, связанных с поражением слизистой оболочки, следует прекратить терапию ривароксабаном.

Вспомогательные вещества

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2025 № 28920
(РАСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Препарат Аровабан 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 P-gp

Совместное применение ривароксабана и кетоконазола (400 мг 1 раз в день) или ритонавира (600 мг 2 раза в день) приводило к повышению средней AUC (площадь под кривой «концентрация – время») ривароксабана в 2,6/2,5 раза и увеличению средней C_{max} (максимальная концентрация) ривароксабана в 1,7/1,6 раза со значительным усилением фармакодинамического действия, что может привести к увеличению риска кровотечения. В связи с этим ривароксабан не рекомендуется применять у пациентов, получающих сопутствующую системную терапию противогрибковыми препаратами азоловой группы, такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол, или ингибиторами протеазы ВИЧ. Эти действующие вещества являются мощными ингибиторами и изофермента CYP3A4, и P-gp (см. раздел 4.4).

Ожидается, что другие лекарственные вещества, сильно угнетающие только один из путей выведения ривароксабана – с участием изофермента CYP3A4 или P-gp – будут увеличивать его концентрацию в плазме крови в меньшей степени.

Кларитромицин (500 мг 2 раза в день), мощный ингибитор изофермента CYP3A4 и умеренный ингибитор P-gp, 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 день), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-gp, 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 день) приводил к увеличению средней AUC ривароксабана в 1,8 раза и C_{max} в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов с нарушением функции почек средней степени эритромицин приводил к увеличению средней AUC ривароксабана в 2,0 раза и C_{max} в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2025 № 28920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

функцией почек. Эффект эритромицина является аддитивным к нарушению функции почек (см. раздел 4.4).

Флуконазол (400 мг 1 раз в день), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4, приводил к увеличению средней AUC ривароксабана в 1,4 раза и 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).

В связи с ограниченностью клинических данных о совместном применении следует избегать одновременного применения ривароксабана с дронедароном.

Антикоагулянты

После одновременного применения эноксапарина (40 мг однократно) с ривароксабаном (10 мг однократно) наблюдался суммационный эффект в отношении ингибирования активности фактора Xa без какого-либо дополнительного влияния на показатели свертываемости крови (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).

НПВП/ингибиторы агрегации тромбоцитов

После совместного применения ривароксабана в дозе 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 в дозе 15 мг и клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг с последующим приемом поддерживающей дозы 75 мг) не выявлено, но у части пациентов наблюдалось значимое увеличение времени кровотечения, не коррелировавшее с агрегацией тромбоцитов и содержанием Р-селектина или рецепторов GPIIb/IIIa.

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

СИОЗС/СИОЗСН

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2025 № 28920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 000)

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 повышение количества 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 этого можно было бы ожидать при простом суммировании 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.

Для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана в переходный период в качестве необходимых тестов, на которые не оказывает влияние варфарин, можно использовать определение анти-Ха активности, PiCT и HepTest. Начиная с 4-го дня после приема последней дозы варфарина все анализы (включая ПВ, АЧТВ, подавление активности фактора Ха и ЭПТ) отражают исключительно влияние ривароксабана.

Для оценки фармакодинамических эффектов варфарина в переходный период можно использовать показатель МНО, измеренный в момент достижения $C_{промежут}$ ривароксабана (через 24 часа после предыдущего приема ривароксабана), поскольку в этот момент времени ривароксабан оказывает минимальное влияние на результаты анализа.

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 тщательный контроль признаков и симптомов тромбоза.

Сопутствующее применение других препаратов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2025 № 28920
(РЕГИСТРАЦИОННОЕ ДЕЛО)

Клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при одновременном применении ривароксабана с мидазоламом (субстрат CYP3A4), дигоксином (субстратом P-gp), аторвастатином (субстратом изофермента CYP3A4 и P-gp) или омепразолом (ингибитором протонной помпы) не отмечалось. Ривароксабан не ингибирует и не индуцирует основные изоферменты цитохрома P450, например, CYP3A4. Клинически значимого взаимодействия с пищевыми продуктами не наблюдалось (см. раздел 4.2).

Влияние на лабораторные показатели

Влияние на показатели свертываемости крови (ПВ, АЧТВ, HepTest) соответствует ожидаемому с учетом механизмом действия ривароксабана (см. раздел 5.1).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность и эффективность ривароксабана у беременных женщин не установлены. Данные, полученные у животных, показали репродуктивную токсичность. Вследствие возможной репродуктивной токсичности, риска развития кровотечения и способности 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 Аровабан в период грудного вскармливания противопоказано (см. раздел 4.3). Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене терапии.

Фертильность

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

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

Препарат Аровабан 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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2025 № 28920
(РОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 2).

Суммарно 69608 взрослых пациентов в девятнадцати исследованиях III фазы, а также 412 пациентов детского возраста в двух исследованиях II фазы и одном исследовании III фазы принимали ривароксабан.

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

Клиническое состояние, при котором проводилось исследование III фазы	Число пациенто*	Суммарная суточная доза	Максимальная продолжительность 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, получавших 20 мг ривароксабана один раз в день для лечения ТГВ и ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА	12 месяцев
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения	7750	20 мг	41 месяц
Профилактика атеротромботических осложнений у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС)	10225	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 ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА)	18244	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 частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) у пациентов, применявших ривароксабан, являлись кровотечения (см. раздел 4.4. и таблицу 4). Наиболее частыми кровотечениями являлись носовое кровотечение (4,5 %) и желудочно-кишечное кровотечение (3,8 %).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2025 № 28920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ)

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

Клиническое состояние, при котором проводилось исследование III фазы	Любое кровотечение	Анемия
Профилактика ВТЭ у пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава	6,8 % пациентов	5,9 % пациентов
Профилактика ВТЭ у госпитализированных по медицинским показаниям пациентов	12,6 % пациентов	2,1 % пациентов
Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА	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 событий на 100 пациенто-лет	2,5 события на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических осложнений у пациентов после ОКС	22 события на 100 пациенто-лет	1,4 события на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических событий у пациентов с ИБС или ЗПА	6,7 события на 100 пациенто-лет	0,15 события на 100 пациенто-лет**
	8,38 события на 100 пациенто-лет[#]	0,74 события на 100 пациенто-лет***[#]

*Во всех клинических исследованиях ривароксабана все случаи кровотечения собираются, репортируются и оцениваются.
**В исследовании COMPASS в качестве предустановленного выборочного подхода применялась низкая частота возникновения анемии.
***При сборе данных о нежелательных явлениях применялся предустановленный выборочный подход.
[#]Из исследования VOYAGER PAD.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости НЛР, возникавших у детей и взрослых при применении ривароксабана, приведена в таблице 4 ниже с разделением по системно-органным классам (MedDRA) и по частоте. Частота встречаемости определяется как: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1 000, но < 1/100), редко (≥ 1/10000, но < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
Анемия (включая соответствующие лабораторные показатели)	Тромбоцитоз (включая повышенное содержание тромбоцитов)[A], тромбоцитопения			
Нарушения со стороны иммунной системы				
	Аллергическая реакция, аллергический дерматит, ангионевротический отек и аллергический отек		Анафилактические реакции, включая анафилактический шок	
Нарушения со стороны нервной системы				
Головокружение, головная боль	Внутримозговое и внутричерепное кровоизлияние, обморок			
Нарушения со стороны органа зрения				
Кровоизлияние в глаз (включая				

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2025 № 28920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

кровоизлияние в конъюнктиву)				
Нарушения со стороны сердца				
	Тахикардия			
Нарушения со стороны сосудов				
Снижение артериального давления, гематома				
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Носовое кровотечение, кровохарканье				
Желудочно-кишечные нарушения				
Кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в ЖКТ и боль в животе, диспепсия, тошнота, запор[A], диарея, рвота[A]	Сухость во рту			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
Повышение активности трансаминаз	Нарушение функции печени, повышение концентрации билирубина, повышение активности щелочной фосфатазы[A], повышение активности ГГТ[A]	Желтуха, повышение концентрации конъюгированного билирубина (с сопутствующим повышением активности АЛТ или без него), холестаз, гепатит (включая повреждение гепатоцеллюлярной системы)		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
Кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния	Крапивница		Синдром Стивенса-Джонсона/ токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани				
Боль в конечностях[A]	Гемартроз	Кровоизлияние в мышцу		Компартмент-синдром, вторичный к кровотечению
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
Кровотечение из мочеполовых путей (включая гематурию и меноррагию[B]), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины крови)				Нарушение функции почек/ острое нарушение функции почек, вторичное к кровотечению и, достаточное, чтобы привести к гипоперфузии, нефропатия, ассоциированная с приемом антикоагулянтов
Общие нарушения и реакции в месте введения				
Лихорадка[A], периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению)	Ухудшение общего самочувствия (включая недомогание)	Локальный отек[A]		
Лабораторные и инструментальные данные				
	Повышение активности ЛДГ[A], повышение активности липазы[A], повышение активности амилазы[A]			
Травмы, интоксикации и осложнения процедур				
Кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны),		Сосудистая псевдоаневризма[C]		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2025 № 28920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

гематома, выделение секрета из раны[A]				

[A]: наблюдались при профилактике ВТЭ у взрослых пациентов после больших ортопедических операций на нижних конечностях.
[B]: наблюдались при лечении ТГВ, ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА как очень частые у женщин моложе 55 лет.
[C]: наблюдались как нечастые в рамках профилактики атеротромботических событий у пациентов после ОКС (после проведения чрескожных вмешательств).
*применялся предварительно заданный избирательный подход к сбору данных по нежелательным явлениям в отдельных исследованиях III фазы. На основании анализа данных исследований частота НЛР не повысилась, и никаких новых НЛР идентифицировано не было.

Описание отдельных нежелательных реакций

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

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

Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия.

При применении ривароксабана регистрировались и такие известные осложнения, вторичные по отношению к тяжелым кровотечениям, как синдром повышенного субфасциального давления (компартмент-синдром), нарушение функции почек вследствие гипоперфузии или нефропатия, ассоциированная с приемом антикоагулянтов. Таким образом, следует учитывать возможность кровотечения при оценке состояния любого пациента, получающего антикоагулянты.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2025 № 28920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

http://www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Были зарегистрированы редкие случаи передозировки до 1960 мг. В случае передозировки необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациента для выявления кровотечений или других нежелательных реакций (см. раздел 4.9 «Лечение кровотечений»). Вследствие ограниченного всасывания ожидается эффект насыщения без дальнейшего повышения 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 для уменьшения всасывания препарата можно применять активированный уголь.

Лечение кровотечений

Если у пациента, принимающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием препарата необходимо отложить или отменить лечение препаратом, в зависимости от ситуации. Период полувыведения ривароксабана составляет приблизительно 5-13 часов (см. раздел 5.2). Лечение следует подбирать индивидуально, в соответствии с тяжестью и локализацией кровотечения. При необходимости проводят соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при сильном носовом кровотечении), хирургических гемостаз с процедурами контроля за кровотечением, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы в зависимости от наличия анемии или коагулопатии) или тромбоцитов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2025 № 28920

Если перечисленные выше мероприятия не приведут к остановке кровотечения, может быть назначен специфический антидот ингибиторов фактора Xa (андексанет альфа), который блокирует фармакодинамическое действие ривароксабана, или специфический прокоагулянтный препарат, например, концентрат протромбинового комплекса, концентрат активированного протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор VIIa. Однако, в настоящее время опыт применения этих 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 К не оказывают влияния на антикоагулянтную активность ривароксабана.

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

Активация фактора X с образованием фактора Xa через внутренний и внешний пути свертывания играет центральную роль в коагуляционном каскаде. Фактор Xa является компонентом формирующегося протромбинового комплекса, действие которого приводит к прямому превращению протромбина в тромбин. В результате эти реакции приводят к формированию фибринового тромба и активации тромбоцитов тромбином. Одна молекула фактора Xa катализирует образование более 1000 молекул тромбина, что получило

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2025 № 28920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 006)

название «тромбинового взрыва». Скорость реакции связанного в протромбиназе фактора Ха увеличивается в 300000 раз по сравнению с таковой свободного фактора Ха, что обеспечивает резкий скачок уровня тромбина. Селективные ингибиторы фактора Ха могут остановить «тромбиновый взрыв». Таким образом, ривароксабан оказывает влияние на результаты некоторых специфических или общих лабораторных исследований, применяемых для оценки свертывающей системы.

Фармакодинамические эффекты

У человека наблюдается дозозависимое ингибирование активности фактора Ха. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на ПВ и близко коррелирует с концентрацией ривароксабана в плазме крови (r = 0,98), если для анализа используется набор Neoplastin. При использовании других реактивов результаты будут отличаться. ПВ следует измерять 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 выявлено влияние однократных доз (50 МЕ/кг) двух различных типов концентрата протромбинового комплекса: трехфакторного (факторы II, IX и X) и четырехфакторного (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 примерно на 3,5 секунды, наблюдаемым при использовании четырехфакторного концентрата протромбинового комплекса. Напротив, трехфакторный концентрат протромбинового комплекса оказал более сильное и быстрое общее влияние на обратимость изменений в генерации эндогенного тромбина, чем четырехфакторный концентрат протромбинового комплекса (см. раздел 4.9).

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

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

Также ривароксабан дозозависимо увеличивает АЧТВ и результат HepTest; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2025 № 28920

В период лечения ривароксабаном проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется. Однако, если для этого есть клиническое обоснование (например, при передозировке препарата или в случае необходимости экстренного хирургического вмешательства), концентрация ривароксабана может быть измерена при помощи калиброванного количественного теста на анти-фактора Ха (например, *STA – Liquid Anti-Xa,* производитель «Диагностика Стаго САС», Франция или аналогичный) (см. разделы 4.4 и 5.2).

Клиническая эффективность и безопасность

Влияние на корригированный интервал QT

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

Пациенты с высоким риском тройного позитивного антифосфолипидного синдрома

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Ривароксабан быстро всасывается; 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 и характеризуется высокой биодоступностью (80-100 %) независимо от приема пищи. Совместный с пищей прием ривароксабана в дозе

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2025 № 28920

2,5 мг и 10 мг не влияет на AUC и C_{max}. Ривароксабан в форме таблеток дозировкой 2,5 мг и 10 мг может назначаться для приема во время еды или независимо от приема пищи.

Фармакокинетика ривароксабана является практически линейной при приеме до 15 мг один раз в день. 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 индивидуальной изменчивостью; индивидуальная изменчивость (вариационный коэффициент) составляет от 30 до 40 %, за исключением дня проведения хирургической операции и следующего дня, когда изменчивость экспозиции высокая (70 %).

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

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

Распределение

В организме человека большая часть ривароксабана (92-95 %) связывается с белками плазмы крови, 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 назначенной дозы ривароксабана подвергается метаболизму и в дальнейшем выводится равными частями почками и через кишечник. Оставшаяся 1/3 дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизмененном виде, главным образом, за счет активной почечной секреции.

Ривароксабан метаболизируется посредством изоферментов CYP3A4, CYP2J2, а также при помощи механизмов, независимых от системы цитохромов. Основными участками биотрансформации являются окисление морфолиновой группы и гидролиз амидных связей.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2025 № 28920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Согласно данным, полученным *in vitro*, ривароксабан является субстратом белков-переносчиков P-gp и BCRP (белка устойчивости рака молочной железы).

Неизмененный ривароксабан является единственным активным соединением в плазме крови человека, значимые или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким клиренсом. Период полувыведения после внутривенного введения в дозе 1 мг составляет около 4,5 часов. После перорального приема элиминация ограничена 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 не обнаружено.

Лица пожилого возраста

У пожилых пациентов концентрация 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 кажущегося снижения общего и почечного клиренса. Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Масса тела

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

Межэтнические различия

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2025 № 28920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

повышено в 2,6 раза. Скорость выведения ривароксабана почками у таких пациентов была снижена так же, как и у пациентов с нарушением функции печени средней степени. Данные по пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени отсутствуют.

Подавление активности фактора Xa у пациентов с нарушением функции печени средней степени (класс B по классификации Чайлд-Пью) было выражено сильнее (в 2,6 раза), чем у здоровых добровольцев; ПВ также в 2,1 раза превышало показатели у здоровых добровольцев. Пациенты с нарушением функции печени средней степени более чувствительны к ривароксабану, что является следствием более тесной взаимосвязи фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров, особенно между концентрацией и ПВ.

Применение ривароксабана противопоказано у пациентов с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения, включая пациентов с циррозом печени классов B и C по классификации Чайлд-Пью (см. раздел 4.3).

Пациенты с нарушением функции почек

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

У пациентов с легкой (клиренс креатинина (КлКр) 50-80 мл/мин), средней (клиренс креатинина (КлКр) 30-49 мл/мин) или тяжелой (клиренс креатинина (КлКр) 15-29 мл/мин) степенью нарушения функции почек наблюдалось, соответственно, 1,4-, 1,5- и 1,6-кратное увеличение AUC ривароксабана в плазме крови по сравнению со здоровыми добровольцами. Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным.

У пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью нарушения функции почек общее подавление активности фактора Xa увеличивалось в 1,5, 1,9 и 2 раза по сравнению со здоровыми добровольцами; ПВ также увеличивалось в 1,3, 2,2 и 2,4 раза соответственно. Данные о применении ривароксабана у пациентов с клиренсом креатинина (КлКр) <15 мл/мин отсутствуют.

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

Не рекомендуется применять ривароксабан у пациентов с клиренсом креатинина (КлКр) <15 мл/мин.

Ривароксабан следует применять с осторожностью у пациентов с клиренсом креатинина (КлКр) 15-29 мл/мин (см. раздел 4.4).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2025 № 28920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

Фармакокинетические данные у пациентов

У пациентов, получающих ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки для профилактики ВТЭ, среднее геометрическое концентраций (90 % предиктивный интервал) через 2-4 часа и примерно через 24 часа после приема препарата (что примерно соответствует максимальной и минимальной концентрациям) составило 101 (7-273) мкг/л и 14 (4-51) мкг/л соответственно.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Соотношение фармакокинетических параметров и фармакодинамических эффектов (ФК/ФД) между концентрацией ривароксабана в плазме крови и конечными фармакодинамическими точками (ингибирование фактора Ха, ПВ, АЧТВ и результат HepTest) оценивалось при приеме ривароксабана в широком диапазоне доз (от 5 до 30 мг два раза в день).

Взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и активностью фактора Ха наилучшим образом продемонстрирована с использованием модели E_{max}. Модель линейной регрессии лучше демонстрирует взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и значением ПВ. Угловой коэффициент значительно менялся в зависимости от реактивов, используемых для определения ПВ. При использовании 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.

На исходный уровень фактора Ха и ПВ у пациентов оказывала влияние хирургическая операция, что приводило к разнице в наклоне линии концентрация-ПВ между днем после операции и стабильным состоянием.

Дети

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2025 № 28920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Натрия лаурилсульфат

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Композиция для оболочки:

Поливиниловый спирт

Макрогол 3350 (полиэтиленгликоль (3350))

Титана диоксид (Е 171)

Тальк

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 7, 10 или 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке, состоящей из пленки ПВХ/ПВДХ (поливинилхлорид/поливинилиденхлорид) и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 24, 28 контурных ячейковых упаковок по 7 (или 10, или 14) таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного. Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Таблетку препарата Аровабан можно измельчить, суспендировать в 50 мл воды и ввести через назогастральный или желудочный зонд для кормления подтверждения положения зонда в желудке. После этого необходимо смыть остатки препарата со стенок зонда водой. В связи с тем, что абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения действующего

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2025 № 28920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0000)

вещества, необходимо избегать введения ривароксабана дистальнее желудка, в противном случае это может привести к снижению абсорбции и, следовательно, к снижению экспозиции действующего вещества. После приема таблеток препарата Аровабан 10 мг незамедлительный прием энтерального питания не требуется.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Изварино Фарма»

Адрес: 108817, г. Москва, район Внуково, км 5-й (Внуковское шоссе), двлд. 1, стр. 1

Телефон: +7 (495) 232-56-55

Факс: +7 (495) 232-56-54

Электронная почта: info@izvarino-pharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Изварино Фарма»

Адрес: 108817, г. Москва, район Внуково, км 5-й (Внуковское шоссе), двлд. 1, стр. 1

Телефон: +7 (495) 232-56-55

Факс: +7 (495) 232-56-54

Электронная почта: info@izvarino-pharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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