ЛП-№(012671)-(РГ-RU) от 02.12.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ривароксабан, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Ривароксабан, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ривароксабан.

Ривароксабан, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 15 мг ривароксабана.

Ривароксабан, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20 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

Ривароксабан, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой красного цвета. На изломе ядро белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Ривароксабан, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета. На изломе ядро белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Ривароксабан показан к применению как у детей и подростков в возрасте до 18 лет с массой тела от 30 кг, так и у взрослых.

Взрослые

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Дети и подростки до 18 лет с массой тела от 30 до 50 кг (дозировка 15 мг) и более 50 кг (дозировка 20 мг)

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых

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

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

Действия при пропуске приема препарата

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

Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых

Рекомендованная начальная доза при лечении острых ТГВ или ТЭЛА составляет 15 мг два раза в день в течение первых 3 недель с последующим переходом на дозу 20 мг один раз в день для дальнейшего лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА (Таблица 1).

Короткая продолжительность курса лечения (как минимум 3 месяца) должна быть рассмотрена для пациентов с ТГВ или ТЭЛА, спровоцированных серьезными обратимыми факторами риска (т.е. недавнее серьезное хирургическое вмешательство или травма). Более длительный период лечения должен быть рассмотрен для пациентов с ТГВ или ТЭЛА, не связанными с серьезными обратимыми факторами риска, с неспровоцированными ТГВ или ТЭЛА, или с ТГВ или ТЭЛА в анамнезе.

Когда показана продленная профилактика рецидивов ТГВ или ТЭЛА (после завершения как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА), рекомендованная доза составляет 10 мг один раз в день. Пациентам с высоким риском рецидивирующего ТГВ или ТЭЛА, таким как пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или у которых развился рецидивирующий ТГВ или ТЭЛА при продленной профилактике препаратом Ривароксабан в дозировке 10 мг один раз в день, необходимо рассмотреть назначение препарата Ривароксабан в дозировке 20 мг один раз в день.

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

Таблица 1. Режим дозирования ривароксабана при лечении и профилактике рецидивов ТГВ или ТЭЛА у взрослых

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	Период времени	**Схема приема**	**Суммарная суточная доза**
рецидивов ТГВ и ТЭЛА	минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА	или 20 мг один раз в день	или 20 мг

Действия при пропуске приема препарата

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

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

Переход с антагонистов витамина К (АВК) на препарат Ривароксабан

Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии

Следует прекратить лечение АВК и начать лечение препаратом Ривароксабан при значении международного нормализованного отношения (МНО) ≤ 3,0.

Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов у взрослых

Следует прекратить лечение АВК и начать лечение препаратом Ривароксабан при значении МНО ≤ 2,5.

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

Переход с препарата Ривароксабан на антагонисты витамина К

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

Пациентам, переходящим с препарата Ривароксабан на АВК, следует одновременно принимать АВК, пока МНО не достигнет ≥ 2,0. В течение первых двух дней переходного периода должна применяться стандартная начальная доза АВК с последующей дозой АВК, определяемой в зависимости от величины МНО. Во время одновременного применения препарата Ривароксабан и АВК значение МНО должно определяться не ранее, чем через 24 часа после предыдущего приема, но до приема следующей дозы ривароксабана. После прекращения применения препарата Ривароксабан значение МНО может быть достоверно определено через 24 часа после приема последней дозы (см. разделы 4.5. и 5.2.).

Переход с парентеральных антикоагулянтов на препарат Ривароксабан

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Переход с препарата Ривароксабан на парентеральные антикоагулянты

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

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

Пациенты с почечной недостаточностью

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

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

- При профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в день (см. раздел 5.2.).
- При лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА: пациентам необходимо принимать 15 мг два раза в день на протяжении первых трех недель. Впоследствии, когда рекомендуемая доза препарата Ривароксабан составит 20 мг один раз в день, следует предусмотреть снижение дозы с 20 мг до 15 мг один раз в день, если риск возникновения кровотечения у пациента выше риска рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Рекомендация по применению дозы 15 мг основана на фармакокинетическом моделировании и не изучалась в клинических исследованиях (см. разделы 4.4., 5.1. и 5.2.).

Когда рекомендованная доза составляет 10 мг один раз в день, коррекции дозы по сравнению с рекомендованной не требуется.

У пациентов с легкой степенью нарушения функции почек (КлКр 50–80 мл/мин) коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Препарат Ривароксабан 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 Чайлда — Пью (см. разделы 4.3. и 5.2.).

Масса тела

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

Пол

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

Пациенты, подвергающиеся кардиоверсии

Лечение препаратом Ривароксабан может быть начато или продолжено у пациентов, которым может потребоваться кардиоверсия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

При кардиоверсии под контролем чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхо-КР) у пациентов, которые ранее не получали антикоагулянтной терапии, для обеспечения адекватной антикоагуляции лечение препаратом Ривароксабан должно начинаться по меньшей мере за 4 часа до кардиоверсии (см. разделы 5.1. и 5.2.). Для всех пациентов перед кардиоверсией должно быть получено подтверждение о том, что пациент принял препарат Ривароксабан в соответствии с назначением врача. При принятии решений о начале и продолжительности лечения следует принимать во внимание действующие руководства и рекомендации по антикоагулянтной терапии у пациентов, подвергающимся кардиоверсии.

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

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

Дети

Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у детей и подростков

Лечение препаратом Ривароксабан у детей и подростков в возрасте до 18 лет должно быть начато после не менее 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии (см. раздел 5.1.).

Доза для детей и подростков рассчитывается в зависимости от массы тела:

- масса тела от 30 кг до 50 кг:
- рекомендованная доза 15 мг ривароксабана один раз в день, что является максимальной суточной дозой;
- масса тела 50 кг или более:
- рекомендованная доза 20 мг ривароксабана один раз в день, что является максимальной суточной дозой;
- пациентам с массой тела менее 30 кг необходимо принимать ривароксабан в лекарственной форме гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь.

На регулярной основе необходимо мониторировать вес ребенка и пересматривать дозу. Это необходимо, чтобы обеспечить поддержание терапевтической дозы. Корректировка дозы должна выполняться только на основании изменения массы тела.

Терапия у детей и подростков должна продолжаться по крайней мере в течение 3 месяцев. Длительность лечения может быть увеличена до 12 месяцев в случае клинической необходимости. Данные в поддержку снижения дозы у детей после 6 месяцев терапии отсутствуют. Соотношение польза – риск при длительности терапии свыше 3 месяцев должно оцениваться индивидуально, принимая во внимание риск рецидива тромбоза и потенциальный риск кровотечения.

Действия при пропуске приема препарата

Если прием дозы пропущен, необходимо принять пропущенную дозу как можно быстрее после того, как это заметили, но только в этот же день. Если это невозможно, пациент должен пропустить эту дозу и продолжить прием со следующей дозы в соответствии с назначением врача. Пациент не должен принимать двойную дозу для компенсации пропущенной дозы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Безопасность и эффективность ривароксабана у детей в возрасте от 0 до <18 лет по показанию профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения не установлены. Данные отсутствуют. В связи этим, препарат Ривароксабан не рекомендуется к применению у детей в возрасте до 18 лет по показаниям иным, чем лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ.

Препарат Ривароксабан, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, не следует назначать (применять) у детей в возрасте от 0 до < 18 лет с массой тела менее 30 кг для данной лекарственной формы в связи с невозможностью обеспечить режим дозирования. Для удовлетворения потребностей указанной группы пациентов необходимо применять ривароксабан в форме гранул для приготовления суспензии для приема внутрь для детей.

Препарат Ривароксабан, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, не следует назначать (применять) у детей в возрасте от 0 до <18 лет с массой тела менее 50 кг для данной лекарственной формы в связи с невозможностью обеспечить режим дозирования.

Переход с антагонистов витамина К (АВК) на препарат Ривароксабан

При лечении ВТЭ и профилактике рецидивов у детей следует прекратить лечение АВК и начать лечение препаратом Ривароксабан при значении МНО ≤ 2,5.

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

Переход с препарата Ривароксабан на антагонисты витамина К

Детям, которые переводятся с препарата Ривароксабан на АВК, необходимо продолжать прием препарата Ривароксабан в течение 48 часов после приема первой дозы АВК. После двух дней одновременного применения следует измерить МНО до приема следующей запланированной дозы препарата Ривароксабан. Одновременное применение препарата Ривароксабан и АВК рекомендуется продолжать, пока МНО не достигнет ≥ 2,0. После прекращения применения препарата Ривароксабан значение МНО может быть достоверно определено через 24 часа после приема последней дозы (см. выше и раздел 4.5.).

Переход с парентеральных антикоагулянтов на препарат Ривароксабан

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

Переход с препарата Ривароксабан на парентеральные антикоагулянты

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

Пациенты с нарушением функции почек

- Дети и подростки с легкой степенью нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации 50–80 мл/мин/1,73 м2): коррекция дозы не требуется на основании данных во взрослой популяции и ограниченного количества данных в детской популяции (см. раздел 5.2.).
- Дети и подростки со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек (скорость

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

клубочковой фильтрации <50 мл/мин/1,73 м2): применение ривароксабана не рекомендуется в связи с отсутствием клинических данных (см. раздел 4.4.).

Пациенты с нарушением функции печени

Для детей с нарушением функции печени клинические данные отсутствуют.

Масса тела

Доза у детей определяется в зависимости от массы тела.

Способ применения

Взрослые

Внутрь, во время приема пищи (см. раздел 5.2.).

Измельчение таблеток

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетка препарата Ривароксабан может быть измельчена и смешана с водой или яблочным пюре непосредственно перед применением и пероральным приемом (см. раздел 6.6.). После приема измельченной таблетки препарата Ривароксабан, 15 мг или 20 мг необходимо незамедлительно осуществить прием пищи.

Измельченная таблетка также может быть введена через желудочный зонд (см. раздел 5.2.).

Дети с массой тела не менее 30 кг

Внутрь, во время приема пищи (см. раздел 5.2.).

Пациенту нужно рекомендовать проглатывать таблетку с жидкостью. Таблетки следует принимать с интервалом примерно 24 часа.

Если пациент срыгивает принятую дозу немедленно или у него начинается рвота в течение 30 минут после приема дозы, необходим прием новой дозы. Однако если пациента вырвало позднее 30 минут после приема дозы, повторного приема дозы не требуется, и следующая доза должна быть получена по расписанию.

Нельзя делить таблетку с целью получения части дозы от таблетки.

Измельчение таблеток

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, следует применять препараты, содержащие ривароксабан в форме гранул для приготовления суспензии для приема внутрь.

Если суспензия для приема внутрь не доступна сразу, когда назначен ривароксабан в дозировке 15 мг или 20 мг, эти дозировки могут быть получены путем измельчения таблетки 15 мг или 20 мг и смешивания ее с водой или яблочным пюре непосредственно перед применением и пероральным приемом.

Измельченная таблетка может быть введена через назогастральный или желудочный зонд (см. раздел 5.2.).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ривароксабану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Активное клинически значимое кровотечение.
- Повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

головного или спинного мозга, недавние операции на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или серьезные патологии сосудов головного или спинного мозга.

- Сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, дабигатрана этексилат, апиксабан и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан (см. раздел 4.2.) или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера (см. раздел 4.5.).
- Заболевания печени, протекающие с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса В и С по классификации Чайлда — Пью (см. раздел 5.2.).
- Беременность и период лактации (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Риск кровотечения

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

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

Несколько подгрупп пациентов, указанных ниже, имеют повышенный риск кровотечения. Необходимо тщательно наблюдать таких пациентов после начала лечения на признаки и симптомы осложнений в виде кровотечений и анемии (см. раздел 4.8.).

При любом необъяснимом снижении гемоглобина или артериального давления необходимо искать источник кровотечения.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушение функции почек

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КлКр <30 мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме крови может быть значительно повышенной (в 1,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечений. Препарат Ривароксабан должен применяться с осторожностью у пациентов с КлКр 15–29 мл/мин. Применение препарата у пациентов с КлКр <15 мл/мин не рекомендуется (см. разделы 4.2. и 5.2.).

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

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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

Следует соблюдать осторожность, если пациент одновременно получает лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетилсалициловую кислоту и ингибиторы агрегации тромбоцитов или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Пациентам с риском язвообразования в желудочно-кишечном тракте может быть назначено соответствующее профилактическое лечение (см. раздел 4.5.).

Другие факторы риска кровотечений

Ривароксабан, как и другие антитромботические средства, не рекомендуется к применению пациентам, имеющим повышенный риск кровотечений, в том числе:

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

Пациенты со злокачественными новообразованиями

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

У пациентов со злокачественными новообразованиями и высоким риском кровотечения применение ривароксабана противопоказано (см. раздел 4.3.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Пациенты с искусственными клапанами сердца

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

Пациенты с антифосфолипидным синдромом

Применение пероральных антикоагулянтов прямого действия, включая ривароксабан, не рекомендуется у пациентов, имеющих тромбозы в анамнезе, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром. В частности, у пациентов с тройным позитивным антифосфолипидным синдромом (наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину I) терапия пероральными антикоагулянтами прямого действия может сопровождаться повышенной частотой рецидивов тромботических событий в сравнении с терапией антагонистами витамина К.

Пациенты с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, перенесшие ЧКВ со стентированием

Имеются данные интервенционного клинического исследования, первичной целью которого являлась оценка профиля безопасности у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, перенесших ЧКВ со стентированием. Данные по эффективности у данной популяции ограничены (см. разделы 4.2. и 5.1.). Данные по таким пациентам с инсультом/ транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе отсутствуют.

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

Препарат Ривароксабан не рекомендуется в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у пациентов тромбоэмболией легочной артерии, которые гемодинамически нестабильны или могут нуждаться в проведении тромболизиса или эмболэктомии из легочной артерии, поскольку безопасность и эффективность ривароксабана при таких клинических ситуациях не установлена.

Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Основываясь на общих фармакокинетических характеристиках, эпидуральный катетер извлекают по истечении как минимум двукратного периода полувыведения, т.е. не ранее чем через 18 часов после последнего приема ривароксабана для молодых взрослых пациентов и не ранее чем через 26 часов для пожилых пациентов (см. раздел 5.2.). После извлечения эпидурального катетера должно пройти как минимум 6 часов до приема следующей дозы ривароксабана.

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

Рекомендации по дозированию до и после инвазивных процедур и хирургических вмешательств

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, на основании заключения врача прием препарата Ривароксабан 15 мг и 20 мг следует прекратить по крайней мере за 24 часа до вмешательства, если это возможно.

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

Прием препарата Ривароксабан следует возобновить как можно скорее после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, если лечащим врачом установлено, что это позволяет клиническая ситуация и достигнут адекватный гемостаз (см. раздел 5.2.).

Пожилой возраст

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

Дерматологические реакции

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

Дети

Имеются ограниченные данные о применении у детей с тромбозом вен головного мозга и венозных синусов, у которых есть инфекция центральной нервной системы (ЦНС) (см. раздел 5.1.). Необходимо тщательно оценивать риск кровотечения перед назначением и во время терапии ривароксабаном.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Клинические данные о сопутствующем системном лечении детей мощными ингибиторами одновременно изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина отсутствуют (см. раздел 4.5.).

Данные по времени установки или удаления нейроаксиального катетера у детей, принимающих ривароксабан, отсутствуют. В таких случаях следует прекратить прием ривароксабана и рассмотреть возможность применения парентерального антикоагулянта короткого действия.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Препарат Ривароксабан содержит лактозу. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактазной мальабсорбцией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы CYP3A4 и P-гликопротеина

Одновременное применение ривароксабана и кетоконазола (400 мг 1 раз в день) или ритонавира (600 мг 2 раза в день) приводило к повышению средней концентрации ривароксабана в плазме крови (AUC) в 2,6 раза/2,5 раза и увеличению средней максимальной концентрацией (C_{max}) ривароксабана в 1,7 раза/1,6 раза со значительным усилением фармакодинамических эффектов, что может приводить к увеличению риска кровотечения. В связи с этим применение ривароксабана не рекомендуется пациентам, получающим сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми препаратами, такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол, или ингибиторами протеазы ВИЧ. Эти активные вещества являются мощными ингибиторами и изофермента CYP3A4, и P-гликопротеина (см. раздел 4.4.).

Ожидается, что активные вещества, сильно ингибирующие только один из путей выведения ривароксабана, или CYP3A4, или P-гликопротеин, в меньшей степени увеличивают концентрацию ривароксабана в плазме крови. Например, кларитромицин (500 мг 2 раза в день), который считается мощным ингибитором CYP3A4 и умеренным ингибитором P-гликопротеина, вызывал увеличение средней AUC ривароксабана в 1,5 раза и увеличение C_{max} в 1,4 раза. Взаимодействие с кларитромицином считается клинически незначимым для большинства пациентов, но может быть потенциально значимым для пациентов из группы высокого риска (для пациентов с нарушением функции почек см. раздел 4.4.).

Эритромицин (500 мг 3 раза в день), умеренный ингибитор CYP3A4 и P-гликопротеина, вызывал увеличение значений средней AUC и C_{max} ривароксабана в 1,3 раза. Взаимодействие с эритромицином считается клинически незначимым для большинства пациентов, но может быть потенциально значимым для пациентов из группы высокого риска.

У пациентов с легкой степенью нарушения функции почек эритромицин (500 мг 3 раза в день) вызывал увеличение значений средней AUC ривароксабана в 1,8 раза и C_{max} в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов со средней степенью нарушения функции почек эритромицин вызывал увеличение значений средней AUC ривароксабана в 2,0 раза и C_{max} в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Эффект эритромицина является аддитивным к нарушению функции почек (см. раздел 4.4.).

Флуконазол (400 мг один раз в день), который считается умеренным ингибитором CYP3A4, вызывал увеличение средней AUC ривароксабана в 1,4 раза и увеличение средней C_{max} в 1,3 раза. Взаимодействие с флуконазолом считается клинически незначимым для

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

большинства пациентов, но может быть потенциально значимым для пациентов из группы высокого риска (для пациентов с нарушением функции почек см. раздел 4.4.).

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

Антикоагулянты

После одновременного применения эноксапарина (однократная доза 40 мг) и ривароксабана (однократная доза 10 мг) наблюдался суммационный эффект в отношении анти-Ха активности, не сопровождавшийся дополнительными эффектами в отношении проб на свертываемость крови (протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)). Эноксапарин не влиял на фармакокинетику ривароксабана.

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

НПВП / ингибиторы агрегации тромбоцитов

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

Не наблюдалось клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при одновременном применении ривароксабана и 500 мг ацетилсалициловой кислоты.

Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между ривароксабаном (15 мг) и клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг с последующим назначением поддерживающей дозы 75 мг), но в подгруппе пациентов наблюдалось значимое увеличение времени кровотечения, не коррелировавшее со степенью агрегации тромбоцитов и содержанием P-селектина или GPIIb/IIIa-рецептора.

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

СИОЗС / СИОЗСН

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

Варфарин

Переход пациентов с антагониста витамина К варфарина (МНО от 2,0 до 3,0) на ривароксабан (20 мг) или с ривароксабана (20 мг) на варфарин (МНО от 2,0 до 3,0) увеличивал протромбиновое время/МНО (Neoplastin) в большей степени, чем при простом суммировании эффектов (отдельные значения МНО могут достигать 12), в то время как влияние на АЧТВ, подавление активности фактора Ха и эндогенный потенциал тромбина (ЭПТ) были аддитивными.

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов ривароксабана во время переходного периода, в качестве тестов, на которые не оказывает влияние варфарин, можно использовать определение анти-Ха активности, PiCT и HepTest. Начиная с 4-го дня

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

после приема последней дозы варфарина все лабораторные показатели (в том числе ПВ, АЧТВ, ингибирование активности фактора Ха и ЭПТ) отражали только влияние ривароксабана.

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов варфарина во время переходного периода, может быть использовано измерение величины МНО при $C_{промежут.}$ ривароксабана (спустя 24 часа после предыдущего приема ривароксабана), поскольку ривароксабан оказывает минимальный эффект на этот показатель в данный момент времени.

Фармакокинетического взаимодействия между варфарином и ривароксабаном не наблюдалось.

Индукторы CYP3A4

Одновременное применение ривароксабана и рифампицина, являющегося мощным индуктором изофермента CYP3A4, приводило к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50 % и одновременному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Одновременное применение ривароксабана с другими мощными индукторами CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами Зверобоя продырявленного *(Hypericum perforatum)*) также может привести к снижению концентраций ривароксабана в плазме крови. Следовательно, необходимо избегать одновременного применения мощных индукторов изофермента CYP3A4, кроме случаев, когда пациент находится под тщательным наблюдением на предмет развития признаков и симптомов тромбоза.

Прочая сопутствующая терапия

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

Влияние на лабораторные параметры

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

Дети

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых. Степень межлекарственных взаимодействий у детей не известна. Приведенные данные о взаимодействии, полученные у взрослых пациентов, и предупреждения в разделе 4.4. должны быть приняты во внимание для педиатрической популяции.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность и эффективность ривароксабана у беременных женщин не установлены. Данные, полученные в исследованиях на животных, показали репродуктивную токсичность. Вследствие возможной репродуктивной токсичности, риска развития кровотечения и данных о способности ривароксабана проникать через плаценту препарат Ривароксабан противопоказан во время беременности (см. раздел 4.3.).

Женщины детородного возраста должны избегать беременности во время терапии ривароксабаном.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Лактация

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

Фертильность

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

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность ривароксабана оценивалась в тринадцати основных исследованиях III фазы (см. Таблицу 2).

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

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

Показание	**Число пациентов***	**Суммарная суточная доза**	**Максимальная продолжитель-ность лечения**
Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава	6 097	10 мг	39 дней
Профилактика ВТЭ у пациентов, госпитализированных с острым медицинским состоянием	3 997	10 мг	39 дней
Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика рецидивов	6 790	День 1–21: 30 мг Начиная с 22 дня: 20 мг После минимум 6 месяцев: 10 мг или 20 мг	21 месяц
Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у доношенных новорожденных и детей в возрасте до <18 лет после начальной стандартной	329	Доза, скорректированная в зависимости от массы тела, для достижения	12 месяцев

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Показание	**Число пациентов***	**Суммарная суточная доза**	**Максимальная продолжитель-ность лечения**
антикоагулянтной терапии		экспозиции, наблюдавшейся у взрослых, получавших 20 мг ривароксабана один раз в день для лечения ТГВ	
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения	7 750	20 мг	41 месяц
Профилактика атеротромботических событий у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС)	10 225	5 мг или 10 мг соответственно, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой или ацетилсалициловой кислотой с клопидогрелом или тиклопидином	31 месяц
Профилактика атеротромботических событий у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА)	18 244	5 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой или 10 мг в монотерапии	47 месяцев
	3 256**	5 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой	42 месяца

* Пациенты, получившие по меньшей мере одну дозу ривароксабана.
** Из исследования VOYAGER PAD.

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями у пациентов, получавших ривароксабан, были кровотечения (см. ниже подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций», см. раздел 4.4.) (Таблица 3). Наиболее часто регистрировались такие кровотечения, как носовое кровотечение (4,5 %) и желудочно-кишечное кровотечение (3,8 %).

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

Показание	**Любое кровотечение**	**Анемия**
Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава	6,8 % пациентов	5,9 % пациентов
Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов, госпитализированных с острым медицинским состоянием	12,6 % пациентов	2,1 % пациентов
Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов	23 % пациентов	1,6 % пациентов
Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у доношенных новорожденных и детей в возрасте < 18 лет после начальной стандартной антикоагулянтной терапии	39,5 % пациентов	4,6 % пациентов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Показание	**Любое кровотечение**	**Анемия**
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения	28 на 100 пациенто-лет	2,5 на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических событий у пациентов после ОКС	22 на 100 пациенто-лет	1,4 на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических событий у пациентов с ИБС или ЗПА	6,7 на 100 пациенто-лет	0,15 на 100 пациенто-лет**
	8,38 на 100 пациенто-лет#	0,74 на 100 пациенто-лет***#

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

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

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

Из исследования VOYAGER PAD.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости НЛР, возникавших у детей и взрослых при применении ривароксабана, приведена в таблице ниже с разделением по системно-органным классам и по частоте.

Частота встречаемости определяется как:

очень часто (≥ 1/10);

часто (от ≥ 1/100, но < 1/10);

нечасто (от ≥ 1/1000, но < 1/100);

редко (от ≥ 1/10 000, но < 1/1000);

очень редко (< 1/10 000);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Системно-органный класс	**Частота**	**Нежелательная реакция**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Анемия (включая соответствующие лабораторные показатели)
	Нечасто	Тромбоцитоз (включая повышение количества тромбоцитов)[A], тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Аллергическая реакция, аллергический дерматит, ангионевротический отек и аллергический отек
	Очень редко	Анафилактические реакции, включая анафилактический шок
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение, головная боль
	Нечасто	Внутримозговое и внутричерепное кровоизлияние, обморок
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Тахикардия
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Снижение артериального давления, гематома

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Носовое кровотечение, кровохарканье
	Очень редко	Эозинофильная пневмония
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор[A], диарея, рвота[A]
	Нечасто	Сухость во рту
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Повышение активности печеночных трансаминаз
	Нечасто	Нарушение функции печени, повышение концентрации билирубина, повышение активности щелочной фосфатазы[A], повышение активности гамма-глутамилтрансфе-разы[A]
	Редко	Желтуха, повышение концентрации конъюгированного билирубина (с сопутствующим повышением активности АЛТ или без него), холестаз, гепатит (включая гепатоцеллюлярное повреждение)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния
	Нечасто	Крапивница
	Очень редко	Синдром Стивенса — Джонсона / токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Часто	Боль в конечностях[A]
	Нечасто	Гемартроз
	Редко	Кровоизлияние в мышцу
	Частота неизвестна	Компартмент-синдром как следствие кровотечения
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и менорраги[B]), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина крови, повышение концентрации мочевины крови)
	Частота неизвестна	Почечная недостаточность/ острая почечная недостаточность, вторичные к кровотечению и достаточные, чтобы привести к гипоперфузии, нефропатия, ассоциированная с приемом антикоагулянтов
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Лихорадка[A], периферический отек, снижение общей физической силы и энергии (включая слабость и астению)
	Нечасто	Ухудшение общего самочувствия (включая недомогание)
	Редко	Локальный отек[A]
Лабораторные и инструментальные данные	Нечасто	Повышение активности лактатдегидроге-назы[A], повышение активности липазы[A], повышение активности амилазы[A]
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Часто	Кровотечение после процедур (включая послеоперацион-ную анемию и кровотечение из раны), ушиб, выделение секрета из раны[A]
	Редко	Сосудистая псевдоаневризма[C]

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

С: 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 идентифицировано не было.

Описание отдельных нежелательных реакций

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

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

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

Дети

Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ

Оценка безопасности у детей и подростков основана на данных по безопасности открытых исследований с активным контролем (двух исследований II фазы и одного III фазы) с участием детей в возрасте от рождения до <18 лет. Данные по безопасности были в целом сопоставимыми для ривароксабана и препарата сравнения в различных возрастных группах детей. В целом профиль безопасности у 412 детей и подростков, получавших ривароксабан, был аналогичен профилю безопасности, наблюдаемому во взрослой популяции, и сохранялся в разных возрастных группах, хотя оценка ограничена небольшим количеством пациентов.

Головная боль (очень часто, 16,7 %), лихорадка (очень часто, 11,7 %), носовое кровотечение (очень часто, 11,2 %), рвота (очень часто, 10,7 %), тахикардия (часто, 1,5 %), повышение концентрации билирубина (часто, 1,5 %) и повышение концентрации конъюгированного билирубина (редко, 0,7 %) регистрировались у педиатрических пациентов чаще, чем у взрослых. Как и во взрослой популяции, меноррагия наблюдалась у 6,6 % (часто) девочек-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

подростков после менархе. Тромбоцитопения, наблюдаемая в рамках пострегистрационного мониторинга во взрослой популяции, в клинических исследованиях среди педиатрической популяции наблюдалась часто (4,6 %). Нежелательные лекарственные реакции у детей были в основном от легкой до умеренной степени тяжести.

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 (Росздравнадзор)

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

Телефон.: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: info@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

У взрослых были зарегистрированы редкие случаи передозировки до 1960 мг. В случае передозировки необходимо тщательно наблюдать пациента на предмет развития кровотечений или других нежелательных реакций (см. подраздел «Лечение кровотечений» раздела 4.9.). В связи с ограниченным всасыванием ожидается формирование плато концентрации препарата без дальнейшего увеличения его средней концентрации в плазме крови при применении доз, превышающих терапевтические, равных 50 мг ривароксабана или выше у взрослых.

Для взрослых существует специфический антидот (андексанет альфа), блокирующий фармакодинамический эффект ривароксабана.

В случае передозировки ривароксабана для снижения всасывания может применяться активированный уголь.

Лечение кровотечений

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

Если перечисленные выше мероприятия не приводят к устранению кровотечения, может быть назначен специфический антидот ингибитора фактора Xa (андексанет альфа), который блокирует фармакодинамический эффект ривароксабана, или специфические прокоагулянтные препараты, например, концентрат протромбинового комплекса, концентрат

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

активированного протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор VIIa (r-FVIIa). Однако в настоящее время опыт применения данных лекарственных препаратов у взрослых, получающих ривароксабан, весьма ограничен. Данные рекомендации также основаны на ограниченных неклинических данных. Возможность повторного введения рекомбинантного фактора VIIa и титрование дозы следует рассматривать в зависимости от снижения активности кровотечения. В зависимости от местной доступности, в случае большого кровотечения следует рассмотреть возможность консультации со специалистом по коагуляции (см. раздел 5.1.).

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

Дети

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

Специфический антидот (андексанет альфа), блокирующий фармакодинамический эффект ривароксабана, не разрешен к применению у детей.

Лечение кровотечений

Период полувыведения у детей, спрогнозированный с помощью популяционного фармакокинетического моделирования, короче, чем у взрослых (см. раздел 5.2.).

Опыт применения специфических прокоагулянтных препаратов (например, концентрат протромбинового комплекса, концентрат активированного протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор VIIa (r-FVIIa)) у детей, получающих ривароксабан, весьма ограничен.

Отсутствует опыт применения протамина сульфата, витамина К, транексамовой кислоты, аминокапроновой кислоты и апротинина у детей, получающих ривароксабан.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; прямые ингибиторы фактора Xa**.**

Код АТХ: B01AF01

Механизм действия

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

Фармакодинамические эффекты

У человека наблюдается дозозависимое ингибирование активности фактора Xa. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на протромбиновое время, которое хорошо

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

коррелирует с концентрациями ривароксабана в плазме крови (r=0,98), если для анализа используется набор Neoplastin. При использовании других реактивов результаты будут отличаться. Протромбиновое время следует измерять в секундах, поскольку МНО (международное нормализованное отношение) откалибровано и валидировано только для производных кумарина и не может применяться для других антикоагулянтов.

У пациентов, получающих ривароксабан для лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА, 5/95 процентили для протромбинового времени (Neoplastin) через 2–4 часа после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 17 до 32 секунд при приеме 15 мг ривароксабана два раза в день, и от 15 до 30 секунд при приеме 20 мг ривароксабана один раз в день. В промежутке через 8–16 часов после приема таблетки 5/95 процентили варьируют от 14 до 24 секунд при приеме 15 мг два раза в день, и через 18–30 часов после приема таблетки — от 13 до 20 секунд при приеме 20 мг один раз в день.

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

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

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

Клиническая эффективность и безопасность

Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения

Программа клинических исследований ривароксабана была разработана для того, чтобы показать эффективность ривароксабана в отношении профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения.

В базовом двойном слепом исследовании ROCKET AF 14264 пациента были рандомизированы на прием 20 мг ривароксабана один раз в день (15 мг один раз в день для пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин) или на прием варфарина, дозу которого титровали до достижения целевого значения МНО 2,5 (терапевтический диапазон от 2,0 до

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

3,0). Средняя продолжительность лечения составила 19 месяцев, а общая продолжительность лечения — до 41 месяца.

34,9 % пациентов получали терапию ацетилсалициловой кислотой, 11,4 % — получали терапию антиаритмическими препаратами класса III, включая амиодарон.

Ривароксабан не уступал варфарину по первичной комбинированной конечной точке инсульта и системной тромбоэмболии, не связанной с центральной нервной системой (ЦНС). В популяции, получавшей лечение согласно протоколу, инсульт или системная тромбоэмболия произошли у 188 пациентов, получавших ривароксабан, (1,71 % в год) и у 241 пациента, принимавшего варфарин, (2,16 % в год) (отношение рисков (ОР) 0,79; 95 % ДИ, 0,66–0,96; P<0,001 для непревосхождения). Среди всех рандомизированных пациентов, проанализированных в соответствии с ITT, первичные события произошли у 269 пациентов, получавших ривароксабан, (2,12 % в год) и у 306 пациентов, получавших варфарин, (2,42 % в год) (ОР 0,88; 95 % ДИ, 0,74–1,03; P<0,001 для непревосхождения; P=0,117 для превосходства). Результаты для вторичных конечных точек, проверенные в иерархическом порядке в анализе ITT, показаны в таблице 5.

Среди пациентов в группе варфарина значения МНО находились в терапевтическом диапазоне (от 2,0 до 3,0) в среднем 55 % времени (медиана 58 %; межквартильный диапазон от 43 до 71). Эффект ривароксабана не различался на уровне центрального TTR (время в диапазоне целевого МНО от 2,0 до 3,0) в квартилях одинакового размера (P=0,74 для взаимодействия). В пределах самого высокого квартиля по отношению к центру отношение рисков (ОР) ривароксабана по сравнению с варфарином составляло 0,74 (95 % ДИ, 0,49–1,12).

Частота возникновения основной конечной точки безопасности (большие и клинически значимые небольшие кровотечения) была сопоставима в обеих группах лечения (см. Таблицу 6).

Таблица 5. Профиль эффективности клинического исследования III фазы ROCKET AF.

Исследуемая популяция	**ITT анализ эффективности у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения**		
Терапевтическая доза	**Ривароксабан 20 мг один раз в день (15 мг один раз в день для пациентов с умеренной почечной недостаточностью) Частота событий (100 пациенто-лет)**	**Варфарин в дозе, титрованной по целевому уровню МНО 2,5 (терапевтический диапазон от 2,0 до 3,0) Частота событий (100 пациенто-лет)**	**Отношение рисков (95 % ДИ) р-значение, тест на превосходство**
Инсульт и системная тромбоэмболия, не связанная с ЦНС	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74–1,03) 0,117
Инсульт, системная тромбоэмболия, не связанная с ЦНС, и смерть вследствие сердечно-сосудистого заболевания	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84–1,05) 0,265
Инсульт, системная тромбоэмболия, не связанная с ЦНС, смерть вследствие сердечно-сосудистого заболевания и инфаркт миокарда	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83–1,03) 0,158

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Инсульт	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76–1,07) 0,221
Системная тромбоэмболия, не связанная с ЦНС	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42–1,32) 0,308
Инфаркт миокарда	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72–1,16) 0,464

Таблица 6. Профиль безопасности клинического исследования III фазы ROCKET AF.

Исследуемая популяция	**Пациенты с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения[a)]**		
Терапевтическая доза	**Ривароксабан 20 мг один раз в день (15 мг один раз в день для пациентов с умеренной почечной недостаточностью) Частота событий (100 пациенто-лет)**	**Варфарин в дозе, титрованной по целевому уровню МНО 2,5 (терапевтический диапазон от 2,0 до 3,0) Частота событий (100 пациенто-лет)**	**Отношение рисков (95 % ДИ) р-значение**
Большие и клинически значимые небольшие кровотечения	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96–1,11) 0,442
Большие кровотечения	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90–1,20) 0,576
Смерть вследствие кровотечения*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31–0,79) 0,003
Кровотечения из жизненно важных органов*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53–0,91) 0,007
Внутричерепное кровоизлияние **	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47–0,93) 0,019
Падение уровня гемоглобина*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03–1,44) 0,019
Переливание двух или более единиц эритроцитарной массы или цельной крови*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01–1,55) 0,044
Клинически значимые небольшие кровотечения	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96–1,13) 0,345
Смерть от всех причин	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70–1,02) 0,073

а) популяция для изучения безопасности, в период лечения
* номинально значимое

В дополнение к исследованию фазы III ROCKET AF, было проведено проспективное, одноэтапное, пострегистрационное, неинтервенционное открытое когортное исследование (XANTUS) с центральной оценкой конечных точек, включая тромбоэмболические события и большое кровотечение. 6704 пациента с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения были включены в клиническую практику по профилактике инсульта и системной тромбоэмболии, не связанной с ЦНС. Средние показатели $CHADS_2$ и HAS-BLED в исследовании XANTUS составили 1,9 и 2,0 по сравнению со средними показателями

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

$CHADS_2$ и HAS-BLED, равными 3,5 и 2,8 в исследовании ROCKET AF, соответственно. Большое кровотечение произошло в 2,1 случаев на 100 пациенто-лет. Смертельное кровотечение было зарегистрировано в 0,2 случаев на 100 пациенто-лет, а внутричерепное кровоизлияние — в 0,4 случаев на 100 пациенто-лет. Инсульт или системная тромбоэмболия, не связанная с ЦНС, были зарегистрированы в 0,8 случаев на 100 пациенто-лет.

Эти наблюдения в клинической практике согласуются с установленным профилем безопасности по этому показанию.

В пострегистрационном неинтервенционном исследовании более 162000 пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения из четырех стран получали ривароксабан для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии. Частота ишемического инсульта составила 0,70 (95 % ДИ 0,44–1,13) на 100 пациенто-лет. Кровотечения, приведшие к госпитализации, возникали со следующей частотой на 100 пациенто-лет: 0,43 (95 % ДИ 0,31–0,59) для внутричерепных кровоизлияний, 1,04 (95 % ДИ 0,65–1,66) для желудочно-кишечных кровотечений, 0,41 (95 % ДИ 0,31–0,53) для урогенитальных кровотечений и 0,40 (95 % ДИ 0,25–0,65) для других кровотечений.

Пациенты, подвергающиеся кардиоверсии

Было проведено проспективное, рандомизированное, открытое, многоцентровое поисковое исследование с заслепленной оценкой конечных точек (X-VERT) с участием 1504 пациентов (как тех, кому лечение пероральными антикоагулянтами было назначено впервые, так и уже получавших ранее) с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, которым показана кардиоверсия, с целью сравнения ривароксабана и антагонистов витамина К (АВК) в дозе, подобранной по МНО (рандомизация в соотношении 2:1), применяемых для профилактики сердечно-сосудистых явлений. Применялись стратегии, ориентированные на ТЕЕ (1–5 дней предварительного лечения) или традиционную кардиоверсию (не менее трех недель предварительного лечения). Первичная конечная точка эффективности (все случаи инсульта, транзиторной ишемической атаки, системной тромбоэмболии, не связанной с ЦНС, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин) произошла у 5 (0,5 %) пациентов в группе ривароксабана (n=978) и у 5 (1,0 %) пациентов в группе АВК (n=492; ОР 0,50; 95 % ДИ 0,15–1,73; модифицированная популяция ITT). Основная конечная точка безопасности (большое кровотечение) произошла у 6 (0,6 %) и 4 (0,8 %) пациентов в группах ривароксабана (n=988) и АВК (n=499) соответственно (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,21–2,67; популяция безопасности). В данном поисковом исследовании были продемонстрированы сопоставимые эффективность и безопасность в группах лечения ривароксабана и АВК при проведении кардиоверсии.

Пациенты с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, перенесшие ЧКВ со стентированием

Было проведено рандомизированное, открытое многоцентровое исследование (PIONEER AF-PCI) для сравнения безопасности двух режимов дозирования ривароксабана в сравнении с одним режимом дозирования АВК с участием 2124 пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, перенесших ЧКВ со стентированием по поводу атеросклеротического заболевания. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для 12-месячной терапии. Пациенты с инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе не включались в исследование.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ацетилсалициловой кислотой в низкой дозе. Группа 3 получала АВК в скорректированной дозе и двойную антитромбоцитарную терапию в течение 1, 6 или 12 месяцев с последующим переходом на АВК в скорректированной дозе, с ацетилсалициловой кислотой в низкой дозе.

Первичная конечная точка безопасности, случаи клинически значимого кровотечения, зарегистрирована у 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) и 167 (24,0 %) пациентов в группе 1, группе 2 и группе 3, соответственно (отношение рисков [ОР] 0,59; 95 % доверительный интервал [ДИ] 0,47–0,76; p<0,001, и ОР 0,63; 95 % ДИ 0,50–0,80; p<0,001, соответственно). Вторичная конечная точка (суммарная частота сердечно-сосудистых событий: смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда или инсульт) развилась у 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) и 36 (5,2 %) пациентов в группе 1, группе 2 и группе 3, соответственно. Каждый из режимов ривароксабана показал значимое снижение частоты случаев клинически значимого кровотечения по сравнению с терапией АВК у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, перенесших ЧКВ со стентированием.

Первичной целью исследования PIONEER AF-PCI являлась оценка безопасности. Данные по эффективности (включая тромбоэмболические события) в этой популяции ограничены.

Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА

Программа клинических исследований ривароксабана была разработана для демонстрации эффективности ривароксабана в начале лечения острого ТГВ и ТЭЛА, продолжении терапии и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Более 12800 пациентов приняли участие в четырех рандомизированных контролируемых клинических исследованиях III фазы (EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE, EINSTEIN Extension и EINSTEIN Choice); кроме того, был проведен дополнительный предварительно спланированный объединенный анализ исследований EINSTEIN DVT и EINSTEIN PE. Максимальная длительность лечения во всех исследованиях составила 21 месяц.

Исследование EINSTEIN DVT проводилось с участием 3449 пациентов с острым ТГВ с целью изучения применения ривароксабана для лечения ТГВ и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА (пациенты, у которых была симптомная ТЭЛА, исключались из данного исследования). Длительность лечения составляла 3, 6 или 12 месяцев в зависимости от клинической оценки исследователя.

В течение первых трех недель лечения острого ТГВ применялся ривароксабан 15 мг два раза в день, с последующим переходом на ривароксабан 20 мг один раз в день.

Исследование EINSTEIN PE проводилось с участием 4832 пациентов с острой ТЭЛА с целью изучения лечения ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Длительность лечения составляла 3, 6 или 12 месяцев в зависимости от клинической оценки исследователя.

В течение первых трех недель начального лечения острой ТЭЛА применялся ривароксабан 15 мг два раза в день, с последующим переходом на ривароксабан 20 мг один раз в день.

В обоих исследованиях EINSTEIN DVT и EINSTEIN PE схема лечения в группе препарата сравнения включала введение эноксапарина в течение по крайней мере 5 дней в сочетании с терапией антагонистом витамина K до достижения терапевтического уровня показателя ПВ/МНО (≥2,0). Далее лечение продолжалось антагонистом витамина K, доза которого была скорректирована таким образом, чтобы поддерживать значения ПВ/МНО в терапевтическом диапазоне от 2,0 до 3,0.

Исследование EINSTEIN Extension проводилось с участием 1197 пациентов с ТГВ или ТЭЛА с целью изучения профилактики рецидививов ТГВ и ТЭЛА. Длительность лечения для пациентов, завершивших от 6 до 12 месяцев лечения венозной тромбоэмболии, составила дополнительно от 6 до 12 месяцев в зависимости от клинической оценки исследователя. Проводилось сравнение ривароксабана 20 мг один раз в день и плацебо.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

В исследованиях EINSTEIN DVT, PE и Extension использовались одинаковые предварительно определенные первичные и вторичные конечные точки эффективности. Первичной конечной точкой эффективности был симптомный рецидив ВТЭ, определявшийся как совокупность рецидива ТГВ или фатальной или нефатальной ТЭЛА. Вторичная конечная точка определялась как совокупность рецидива ТГВ, нефатальной ТЭЛА и смерти от всех причин.

В исследовании EINSTEIN Choice 3396 пациентов с подтвержденными симптомными ТГВ и/или ТЭЛА, завершивших 6–12 месяцев лечения антикоагулянтами, изучались на предмет профилактики фатальной ТЭЛА или нефатальных симптомных рецидивов ТГВ или ТЭЛА. Пациенты, которым было показано продолжение антикоагулянтной терапии в терапевтических дозах, исключались из исследования. Продолжительность лечения составляла до 12 месяцев в зависимости от индивидуальной даты рандомизации (медиана: 351 день). Ривароксабан в дозе 20 мг один раз в сутки и ривароксабан в дозе 10 мг один раз в сутки сравнивали с ацетилсалициловой кислотой в дозе 100 мг один раз в сутки.

Первичной конечной точкой эффективности был симптомный рецидив ВТЭ, определявшийся как совокупность рецидива ТГВ или фатальной или нефатальной ТЭЛА.

В исследовании EINSTEIN DVT (см. Таблицу 7) было продемонстрировано, что ривароксабан не уступает эноксапарину/АВК по первичной конечной точке эффективности ($p<0,0001$ (тест на не меньшую эффективность); ОР: 0,680 (0,443–1,042), $p=0,076$ (тест на превосходство)). Предварительно определенная чистая клиническая польза (первичная конечная точка эффективности плюс случаи большого кровотечения) была зарегистрирована с ОР 0,67 ((95 % ДИ: 0,47–0,95), номинальное значение $p=0,027$) в пользу ривароксабана. Значения МНО находились в терапевтическом диапазоне в среднем 60,3 % времени для средней продолжительности лечения 189 дней и 55,4 %, 60,1 % и 62,8 % времени в группах продленного на 3, 6 и 12 месяцев лечения, соответственно. В группе эноксапарин/АВК не было четкой связи между уровнем среднего центрального TTR (время в диапазоне целевого МНО 2,0–3,0) в тертилях одинакового размера и частотой рецидивов ВТЭ ($P=0,932$ для взаимодействия). В пределах самого высокого тертиля относительно центра ОР для ривароксабана по сравнению с варфарином составляло 0,69 (95 % ДИ: 0,35–1,35).

Частота возникновения первичной конечной точки безопасности (случаи большого или клинически значимого небольшого кровотечения), а также вторичной конечной точки безопасности (случаи большого кровотечения) была схожей для обеих групп лечения.

Таблица 7. Профиль эффективности и безопасности исследования III фазы EINSTEIN DVT

Исследуемая популяция	**3449 пациентов с симптомным острым тромбозом глубоких вен**	
Терапевтическая доза и продолжительность лечения	**Ривароксабан [a)] 3, 6 или 12 месяцев N=1731**	**Эноксапарин/АВК [b)] 3, 6 или 12 месяцев N=1718**
Симптомный рецидив ВТЭ*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Симптомный рецидив ТЭЛА	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Симптомный рецидив ТГВ	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Симптомные ТЭЛА и ТГВ	1 (0,1 %)	0
Фатальная ТЭЛА/ смерть, при которой нельзя исключить ТЭЛА	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Большое или клинически значимое небольшое кровотечение	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Случаи большого кровотечения	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

a) Ривароксабан 15 мг два раза в день в течение 3 недель, с последующим переходом на 20 мг один раз в день

b) Эноксапарин в течение по меньшей мере 5 дней, с одновременным и последующим приемом АВК

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

* p < 0,0001 (не меньшая эффективность для заранее определенного ОР 2,0); ОР: 0,680 (0,443–1,042), p=0,076 (превосходство).

В исследовании EINSTEIN PE (см. Таблицу 8) было продемонстрировано, что ривароксабан не уступает эноксапарину/АВК по первичной конечной точке эффективности (p=0,0026 (тест на не меньшую эффективность); ОР: 1,123 (0,749–1,684)). Предварительно определенная чистая клиническая выгода (первичная конечная точка эффективности плюс случаи большого кровотечения) была зарегистрирована с ОР 0,849 ((95 % ДИ: 0,633–1,139), номинальное значение p=0,275). Значения МНО находились в терапевтическом диапазоне в среднем 63 % времени для средней продолжительности лечения 215 дней и 57 %, 62 % и 65 % времени в группах продленного на 3, 6 и 12 месяцев лечения, соответственно. В группе эноксапарин/АВК не было четкой связи между уровнем среднего центрального TTR (время в диапазоне целевого МНО 2,0–3,0) в тертилях одинакового размера и частотой рецидивов ВТЭ (p=0,082 для взаимодействия). В пределах самого высокого тертиля относительно центра ОР для ривароксабана по сравнению с варфарином составляло 0,642 (95 % ДИ: 0,277–1,484).

Частота возникновения первичной конечной точки безопасности (случаи большого или клинически значимого небольшого кровотечения) была несколько ниже в группе лечения ривароксабаном (10,3 % (249/2412)), чем в группе лечения эноксапарином/АВК (11,4 % (274/2405)). Частота вторичной конечной точки безопасности (случаи большого кровотечения) была ниже в группе ривароксабана (1,1 % (26/2412)), чем в группе эноксапарина/АВК (2,2 % (52/2405)) с ОР 0,493 (95 % ДИ: 0,308–0,789).

Таблица 8. Профиль эффективности и безопасности исследования III фазы EINSTEIN PE

Исследуемая популяция	**4832 пациента с острой симптомной ТЭЛА**	
Терапевтическая доза и продолжительность лечения	**Ривароксабан[a)] 3, 6 или 12 месяцев N=2419**	**Эноксапарин/АВК[b)] 3, 6 или 12 месяцев N=2413**
Симптомный рецидив ВТЭ*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Симптомный рецидив ТЭЛА	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Симптомный рецидив ТГВ	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Симптомные ТЭЛА и ТГВ	0	2 (<0,1 %)
Фатальная ТЭЛА/ смерть, при которой нельзя исключить ТЭЛА	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Большое или клинически значимое небольшое кровотечение	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Случаи большого кровотечения	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) Ривароксабан 15 мг два раза в день в течение 3 недель, с последующим переходом на 20 мг один раз в день

b) Эноксапарин в течение по меньшей мере 5 дней, с одновременным и последующим приемом АВК

* p <0,0026 (не меньшая эффективность для заранее определенного ОР 2,0); ОР: 1,123 (0,749–1,684)

Был проведен предварительно определенный объединенный анализ конечных точек исследований EINSTEIN DVT и PE (см. Таблицу 9).

Таблица 9. Профиль эффективности и безопасности объединенного анализа исследований III фазы EINSTEIN DVT и EINSTEIN PE.

Исследуемая популяция	**8281 пациент с острыми симптомными ТГВ или ТЭЛА**	
Терапевтическая доза и продолжительность лечения	**Ривароксабан[a)] 3, 6 или 12 месяцев N=4150**	**Эноксапарин/АВК[b)] 3, 6 или 12 месяцев N=4131**
Симптомный рецидив ВТЭ*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Симптомный рецидив ТЭЛА	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Симптомный рецидив ТГВ	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Исследуемая популяция	**8281 пациент с острыми симптомными ТГВ или ТЭЛА**	
Терапевтическая доза и продолжительность лечения	**Ривароксабан[a)] 3, 6 или 12 месяцев N=4150**	**Эноксапарин/АВК[b)] 3, 6 или 12 месяцев N=4131**
Симптомные ТЭЛА и ТГВ	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
Фатальная ТЭЛА/ смерть, при которой нельзя исключить ТЭЛА	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Большое или клинически значимое небольшое кровотечение	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Случаи большого кровотечения	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

a) Ривароксабан 15 мг два раза в день в течение 3 недель, с последующим переходом на 20 мг один раз в день

b) Эноксапарин в течение по меньшей мере 5 дней, с одновременным и последующим приемом АВК

***** p <0,0001 (не меньшая эффективность для заранее определенного ОР 1,75); ОР: 0,886 (0,661–1,186)

Предварительно определенная чистая клиническая выгода первичная конечная точка эффективности плюс случаи большого кровотечения) объединенного анализа была зарегистрирована с ОР 0,771 ((95 % ДИ: 0,614–0,967), номинальное значение p=0,0244).

В исследовании EINSTEIN Extension (см. Таблицу 10) ривароксабан превосходил плацебо по первичным и вторичным конечным точкам эффективности. Частота встречаемости первичной конечной точки безопасности (случаи больших кровотечений) численно была незначительно выше у пациентов, получавших терапию ривароксабаном в дозе 20 мг один раз в день, по сравнению с плацебо. Вторичная конечная точка безопасности (большие или клинически значимые небольшие кровотечения) показала более высокую частоту у пациентов, получавших терапию ривароксабаном в дозе 20 мг один раз в день, по сравнению с плацебо.

Таблица 10. Профиль эффективности и безопасности исследования III фазы EINSTEIN Extension.

Исследуемая популяция	**1197 пациентов, продолживших лечение и профилактику рецидивов венозной тромбоэмболии**	
Терапевтическая доза и продолжительность лечения	**Ривароксабан[a)] 6 или 12 месяцев N=602**	**Плацебо 6 или 12 месяцев N=594**
Симптомный рецидив ВТЭ*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Симптомный рецидив ТЭЛА	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Симптомный рецидив ТГВ	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Симптомные ТЭЛА и ТГВ	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Фатальная ТЭЛА/ смерть, при которой нельзя исключить ТЭЛА	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Большое или клинически значимое небольшое кровотечение	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Ривароксабан 20 мг один раз в день

***** p <0,0001 (превосходство), ОР: 0,185 (0,087–0,393)

В исследовании EINSTEIN Choice (см. Таблицу 11) ривароксабан в дозах 20 мг и 10 мг превосходил ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 100 мг по первичной конечной точке эффективности. Основная конечная точка безопасности (случаи большого кровотечения) была схожей у пациентов, получавших ривароксабан в дозах 20 мг и 10 мг один раз в день, по сравнению со 100 мг ацетилсалициловой кислоты.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Таблица 11. Профиль эффективности и безопасности исследования III фазы EINSTEIN Choice

Исследуемая популяция	**3396 пациентов, продолживших профилактику рецидивов венозной тромбоэмболии**		
Терапевтическая доза	**Ривароксабан 20 мг 1 раз в день N=1107**	**Ривароксабан 10 мг 1 раз в день N=1127**	**АСК 100 мг 1 раз в день N=1131**
Медиана продолжительности лечения [межквартильный диапазон]	349 [189–362] дней	353 [190–362] дня	350 [186–362] дней
Симптомный рецидив ВТЭ	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Симптомный рецидив ТЭЛА	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Симптомный рецидив ТГВ	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Фатальная ТЭЛА/ смерть, при которой нельзя исключить ТЭЛА	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	2 (0,2 %)
Симптомный рецидив ВТЭ, инфаркт миокарда, инсульт или системная тромбоэмболия, не связанная с ЦНС	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Случаи большого кровотечения	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Клинически значимое небольшое кровотечение	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Симптомный рецидив ВТЭ или большое кровотечение (чистая клиническая выгода)	23 (2,1 %)+	17 (1,5 %)++	53 (4,7 %)

* p<0,001 (превосходство) Ривароксабан 20 мг один раз в день по сравнению с АСК 100 мг один раз в день; ОР=0,34 (0,20–0,59)

** p<0,001 (превосходство) Ривароксабан 10 мг один раз в день по сравнению с АСК 100 мг один раз в день; ОР=0,26 (0,14–0,47)

+ Ривароксабан 20 мг один раз в день по сравнению с АСК 100 мг один раз в день; ОР=0,44 (0,27–0,71), p=0,0009 (номинальное)

++ Ривароксабан 10 мг один раз в день по сравнению с АСК 100 мг один раз в день; ОР=0,32 (0,18–0,55), p <0,0001 (номинальное)

В дополнение к программе исследований III фазы EINSTEIN было проведено проспективное, неинтервенционное открытое когортное исследование (XALIA) с центральной оценкой конечных точек, включая рецидив ВТЭ, большое кровотечение и смерть. В клиническую практику были включены 5142 пациента с острым ТГВ для изучения долгосрочной безопасности ривароксабана по сравнению со стандартной антикоагулянтной терапией. Частота большого кровотечения, рецидива ВТЭ и смерти от всех причин для ривароксабана составила 0,7 %, 1,4 % и 0,5 %, соответственно. Были различия в исходных характеристиках пациентов, включая возраст, рак и нарушение функции почек. Для корректировки измеренных исходных различий использовался предварительно заданный стратифицированный по шкале предрасположенности анализ, но, несмотря на это, остаточное искажение может влиять на результаты. Скорректированные ОР, сравнивающие ривароксабан и стандарт лечения в отношении большого кровотечения, рецидива ВТЭ и смерти от всех причин, составили 0,77 (95 % ДИ 0,40–1,50), 0,91 (95 % ДИ 0,54–1,54) и 0,51 (95 % ДИ 0,24–1,07), соответственно. Эти результаты клинической практике согласуются с установленным профилем безопасности для данного показания.

В пострегистрационном неинтервенционном исследовании более 40000 пациентов из четырех стран без рака в анамнезе получали ривароксабан для лечения или профилактики ТГВ и ТЭЛА. Частота событий на 100 пациенто-лет для симптомных/клинически выраженных ВТЭ/тромбоэмболических событий, приводящих к госпитализации, варьировала от 0,64 (95 % ДИ 0,40–0,97) в Великобритании до 2,30 (95 % ДИ 2,11–2,51) в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Германии. Кровотечения, приводящие к госпитализации, возникали со следующей частотой на 100 пациенто-лет: 0,31 (95 % ДИ 0,23–0,42) для внутричерепных кровоизлияний, 0,89 (95 % ДИ 0,67–1,17) для желудочно-кишечных кровотечений, 0,44 (95 % ДИ 0,26–0,74) для урогенитальных кровотечений и 0,41 (95 % ДИ 0,31–0,54) для других кровотечений.

Дети

Фармакодинамические эффекты

Протромбиновое время (Neoplastin), АЧТВ и анти-Ха активность, измеренная с помощью калиброванного количественного теста, тесно коррелируют с концентрациями в плазме крови у детей. Корреляция между анти-Ха активностью и плазменной концентрацией является линейной с тангенсом угла наклона прямой, близким к 1. Могут возникать индивидуальные расхождения более высоких или более низких значений анти-Ха активности по сравнению с соответствующими концентрациями в плазме крови. В период лечения ривароксабаном не требуется проводить мониторинг параметров свертывания крови. Однако, если для этого есть клиническое обоснование, концентрации ривароксабана могут быть измерены в мкг/л при помощи калиброванных количественных тестов анти-Ха активности (см. Таблицу 13 в разделе 5.2. для диапазонов наблюдаемых концентраций ривароксабана в плазме крови у детей). При использовании теста анти-Ха активности для количественной оценки концентраций ривароксабана в плазме крови у детей необходимо учитывать нижний предел количественной оценки. Пороговые значения для критериев эффективности или безопасности не установлены.

Клиническая эффективность и безопасность

Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у пациентов детского возраста

Было проведено 6 открытых многоцентровых исследований с участием детей, в которые в общем были включены 727 детей с подтвержденной острой венозной тромбоэмболией (ВТЭ), из которых 528 получали ривароксабан. Доза ривароксабана, которая применялась у детей от рождения до <18 лет, была скорректирована по массе тела и приводила к действию ривароксабана, аналогичному при приеме дозы 20 мг ривароксабана один раз в день у взрослых пациентов с ТГВ, что подтверждено в исследовании III фазы (см. раздел 5.2.).

EINSTEIN Junior — рандомизированное, открытое многоцентровое клиническое исследование III фазы с активным контролем с участием 500 пациентов (в возрасте от рождения до <18 лет) с подтвержденной острой ВТЭ, из которых 276 детей были в возрасте от 12 до <18 лет, 101 ребенок — от 6 до <12 лет, 69 детей — от 2 до <6 лет и 54 ребенка в возрасте до 2 лет.

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Первичной конечной точкой эффективности была частота симптомного рецидива ВТЭ. Первичной конечной точкой безопасности была комбинированная частота больших и клинически значимых небольших кровотечений. Все конечные точки эффективности и безопасности централизованно оценивались независимым комитетом, для которого было заслеплено распределение пациентов по группам лечения. Результаты эффективности и безопасности приведены в таблицах 12 и 13 ниже.

Рецидив ВТЭ произошел у 4 из 335 пациентов в группе ривароксабана и у 5 из 165 пациентов в группе сравнения. Комбинированная частота большого кровотечения и клинически значимого небольшого кровотечения отмечалась у 10 из 329 пациентов (3 %), получавших ривароксабан, и у 3 из 162 пациентов (1,9 %), получавших препарат сравнения. Чистая клиническая выгода (комбинированная частота симптомного рецидива ВТЭ и большого кровотечения) отмечена у 4 из 335 пациентов в группе ривароксабана и у 7 из 165 пациентов в группе сравнения. Реканализация вены при повторной визуализации наблюдалась у 128 из 335 пациентов при лечении ривароксабаном и у 43 из 165 пациентов в группе препарата сравнения. Эти результаты были в целом сопоставимыми у детей разных возрастных групп. В группе ривароксабана было 119 детей (36,2 %) с любым кровотечением, возникшим на фоне терапии, а в группе препарата сравнения — 45 детей (27,8 %).

Таблица 12. Профиль эффективности ривароксабана и препарата сравнения в конце основного периода лечения.

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

* полная выборка для анализа, т.е. все дети, которые были рандомизированы
ДИ=доверительный интервал

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Таблица 13. Профиль безопасности ривароксабана и препарата сравнения в конце основного периода лечения.

Событие	**Ривароксабан N=329***	**Препарат сравнения N=162***
Комбинированная конечная точка: большое кровотечение + клинически значимое небольшое кровотечение (первичная конечная точка безопасности)	10 (3,0 %, 95 % ДИ 1,6 %–5,5 %)	3 (1,9 %, 95 % ДИ 0,5 %–5,3 %)
Большое кровотечение	0 (0,0 %, 95 % ДИ 0,0 %–1,1 %)	2 (1,2 %, 95 % ДИ 0,2 %–4,3 %)
Любое кровотечение, возникшее на фоне терапии	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

* выборка для анализа безопасности, т.е. все дети, которые были рандомизированы и получили по крайней мере одну дозу исследуемого лекарственного препарата.

Профиль эффективности и безопасности ривароксабана был в целом сопоставимым у педиатрической популяции с ВТЭ и взрослой популяции с ТГВ/ТЭЛА, однако соотношение пациентов с любым кровотечением было выше в педиатрической популяции с ВТЭ по сравнению со взрослой популяцией с ТГВ/ТЭЛА.

Пациенты с тройным позитивным антифосфолипидным синдромом высокого риска

В спонсируемом исследователем рандомизированном открытом многоцентровом исследовании с заслепленной оценкой конечных точек ривароксабан изучался в сравнении с варфарином у пациентов с тромбозом в анамнезе, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром с высоким риском тромбоэмболических событий (положительный результат для всех трех тестов на антифосфолипидный синдром: наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину I). После включения 120 пациентов исследование было прекращено досрочно по причине повышенной частоты событий у пациентов в группе ривароксабана. Средняя продолжительность периода наблюдения составила 569 дней. 59 пациентов были рандомизированы в группу ривароксабана в дозе 20 мг (15 мг для пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин) и 61 — в группу варфарина (МНО 2,0–3,0). Тромбоэмболические события произошли у 12 % пациентов, рандомизированных в группу ривароксабана (4 ишемических инсульта и 3 инфаркта миокарда). У пациентов, рандомизированных в группу варфарина, события не были зарегистрированы. Большое кровотечение произошло у 4 пациентов (7 %) из группы ривароксабана и 2 пациентов (3 %) из группы варфарина.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

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

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

В связи со сниженной степенью всасывания, при приеме таблеток дозировкой 20 мг натощак наблюдалась биодоступность 66 %. При приеме таблеток ривароксабана дозировкой 20 мг во время еды отмечалось увеличение средней AUC на 39 % по сравнению с приемом таблетки

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

натощак, показывая практически полное всасывание и высокую биодоступность. Ривароксабан в дозировках 15 мг и 20 мг следует принимать во время еды (см. раздел 4.2.).

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

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

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

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

Распределение

Связывание с белками плазмы крови у взрослых высокое и составляет приблизительно 92–95 %, основным связывающим компонентом является сывороточный альбумин. Объем распределения — умеренный, V_{ss} составляет приблизительно 50 л.

Биотрансформация и элиминация

У взрослых пациентов при приеме ривароксабана приблизительно 2/3 дозы подвергаются метаболизму и в дальнейшем выводятся равными частями почками и через кишечник. Оставшаяся 1/3 принятой дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в виде неизмененного действующего вещества главным образом за счет активной почечной секреции.

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

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

Неизмененный ривароксабан является самым важным соединением в человеческой плазме крови, основные или активные циркулирующие метаболиты в плазме крови не обнаружены. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким клиренсом. После внутривенного введения 1 мг ривароксабана период полувыведения составляет около 4,5 часов. После перорального приема выведение становится ограниченным скоростью абсорбции. При выведении ривароксабана из плазмы крови конечный период полувыведения составляет от 5 до 9 часов у молодых пациентов и от 11 до 13 часов у пожилых пациентов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

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

Почечная недостаточность

У взрослых пациентов наблюдалось увеличение экспозиции ривароксабана, коррелировавшее со снижением почечной функции, которая оценивалась измерением клиренса креатинина. У пациентов с легкой (КлКр 50–80 мл/мин), средней (КлКр 30–49 мл/мин) и тяжелой (КлКр 15–29 мл/мин) степенью нарушения функции почек концентрации ривароксабана в плазме крови (AUC) были повышены в 1,4, 1,5 и 1,6 раза соответственно. Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным. У пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью нарушения функции почек общее подавление активности фактора Xa увеличивалось в 1,5, 1,9 и 2,0 раза соответственно по сравнению со здоровыми добровольцами; протромбиновое также увеличивалось в 1,3, 2,2 и 2,4 раза соответственно.

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

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

Не рекомендуется применять препарат у пациентов с КлКр < 15 мл/мин. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с КлКр 15–29 мл/мин (см. раздел 4.4.).

Печеночная недостаточность

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

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

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

Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса B и C по классификации Чайлда — Пью (см. раздел 4.3.).

Лица пожилого возраста

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

Другие особые группы пациентов

Пол

У взрослых не было клинически значимых различий фармакокинетики и фармакодинамики среди мужчин и женщин.

Различная масса тела

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

Межэтнические различия

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

Фармакокинетические данные у пациентов

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

Дети

Абсорбция

Дети получали ривароксабан в виде таблеток или суспензии для приема внутрь во время или сразу после кормления или приема пищи, вместе с обычной порцией жидкости для обеспечения надлежащего дозирования у детей. Как у взрослых, так и у детей ривароксабан быстро всасывается после перорального приема препарата в лекарственной форме таблетки или гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь. Не отмечалось разницы ни в скорости, ни в степени всасывания между лекарственными формами таблетки и гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь. Данные о фармакокинетике у детей после внутривенного введения отсутствуют, поэтому абсолютная биодоступность ривароксабана у детей неизвестна. Было обнаружено снижение относительной биодоступности при увеличении доз (в мг/кг массы тела), на основании чего можно сделать предположение об ограничениях абсорбции для более высоких доз, даже при приеме с пищей. Ривароксабан в виде таблеток дозировкой 15 мг или 20 мг следует принимать во время кормления или во время еды (см. раздел 4.2.).

Распределение

Специфичные в отношении детей данные о связывании ривароксабана с белками плазмы крови отсутствуют. Данные о фармакокинетике у детей после внутривенного введения ривароксабана отсутствуют. V_{ss} у детей (возрастной диапазон от 0 до < 18 лет) после перорального приема ривароксабана, спрогнозированный с помощью популяционного фармакокинетического моделирования, зависит от массы тела и может быть описан с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

помощью аллометрической функции со средним значением 113 л для субъекта с массой тела 82,8 кг.

Биотрансформация и элиминация

Специфичные в отношении детей данные о метаболизме отсутствуют. Данные о фармакокинетике у детей после внутривенного введения ривароксабана отсутствуют. Клиренс у детей (возрастной диапазон от 0 до < 18 лет) после перорального приема ривароксабана, спрогнозированный с помощью популяционного фармакокинетического моделирования, зависит от массы тела и может быть описан с помощью аллометрической функции со средним значением 8 л/ч для субъекта с массой тела 82,8 кг. Средние геометрические значения периода полувыведения ($t_{1/2}$), рассчитанные с помощью популяционного фармакокинетического моделирования, уменьшаются с уменьшением возраста и варьируются от 4,2 часа у подростков до примерно 3 часов у детей в возрасте 2–12 лет, до 1,9 и 1,6 часа у детей в возрасте 0,5–< 2 лет и менее 0,5 года, соответственно.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Почечная недостаточность

Данные клинических исследований у детей в возрасте 1 года и старше со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин/1,73 м^2) отсутствуют.

Печеночная недостаточность

Клинические данные для детей с нарушением функции печени отсутствуют.

Другие особые группы пациентов

- Пол

Анализ полученных данных не выявил существенных различий в экспозиции ривароксабана у детей разного пола.

- Различная масса тела

У детей доза ривароксабана зависит от массы тела. Анализ данных, полученных для детей, не выявил значимого влияния недостаточной массы тела или ожирения на экспозицию ривароксабана.

- Межэтнические различия

Анализ полученных данных не выявил значимых межэтнических различий в экспозиции ривароксабана у детей японской, китайской или азиатской этнической принадлежности за пределами Японии и Китая по сравнению с общей педиатрической популяцией.

- Фармакокинетические данные у пациентов

Геометрическое среднее концентраций (90 % интервал) в интервалах времени отбора проб, примерно соответствующих максимальной и минимальной концентрации в интервале дозирования, у детей с острой ВТЭ, получающих ривароксабан в дозе, зависящей от массы тела, для получения экспозиции, соответствующей таковой у взрослых пациентов с ТГВ, получающих дозу 20 мг 1 раз в день, представлены в таблице 14.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Таблица 14. Сводная статистика (геометрическое среднее (90 % интервал)) равновесных концентраций ривароксабана в плазме крови (мкг/л) в зависимости от режима дозирования и возраста.

Временные интервалы								
Один раз в день	**N**	**от 12 до <18 лет**	**N**	**от 6 до <12 лет**				
2,5–4 часа спустя	171	241,5 (105–484)	24	229,7 (91,5–777)				
20–24 часа спустя	151	20,6 (5,69–66,5)	24	15,9 (3,42–45,5)				
Два раза в день	**N**	**от 6 до <12 лет**	**N**	**от 2 до <6 лет**	**N**	**от 0,5 до <2 лет**		
2,5–4 часа спустя	36	145,4 (46,0–343)	38	171,8 (70,7–438)	2	н.р.		
10–16 часов спустя	33	26,0 (7,99–94,9)	37	22,2 (0,25–127)	3	10,7 (н.р.–н.р.)		
Три раза в день	**N**	**от 2 до <6 лет**	**N**	**от рождения до <2 лет**	**N**	**от 0,5 до <2 лет**	**N**	**от рождения до <0,5 лет**
0,5–3 часа спустя	5	164,7 (108–283)	25	111,2 (22,9–320)	13	114,3 (22,9–346)	12	108,0 (19,2–320)
7–8 часов спустя	5	33,2 (18,7–99,7)	23	18,7 (10,1–36,5)	12	21,4 (10,5–65,6)	11	16,1 (1,03–33,6)

н.р. — не рассчитывалось
Значения ниже нижнего предела количественного определения (НПКО) были заменены на 1/2 НПКО для расчета статистики (НПКО=0,5 мкг/л).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Гипромеллоза

Магния стеарат

Натрия лаурилсульфат

Пленочная оболочка

Ривароксабан, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Гипромеллоза 60,00 %

Макрогол 20,00 %

Титана диоксид Е171 14,00 %,

Железа оксид красный Е172 6,00 %

Ривароксабан, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Гипромеллоза 60,00 %

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Макрогол 20,00 %

Титана диоксид Е171 19,40 %

Железа оксид красный Е172 0,60 %

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

При температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 112, 120, 168, 196 таблеток в банки из полиэтилентерефталата, укупоренные крышками из полиэтилена низкого давления с кольцом контроля первого вскрытия.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

По 5, 7, 10, 12, 14, 15 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 6, 10 контурных ячейковых упаковок по 5 таблеток, или по 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток, или по 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 контурных ячейковых упаковок по 10 или 14 таблеток, или по 5 контурных ячейковых упаковок по 12 таблеток, или по 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14 контурных ячейковых упаковок по 15 таблеток, или по 1, 2, 3 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Измельчение таблеток

Таблетки ривароксабана могут быть измельчены, суспендированы в 50 мл воды и введены через назогастральный или желудочный зонд после подтверждения положения зонда в желудке. После этого необходимо промыть зонд водой. В связи с тем, что абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения действующего вещества, необходимо избегать введения ривароксабана дистальнее желудка, в противном случае это может привести к снижению абсорбции и, следовательно, к снижению экспозиции действующего вещества. После введения измельченной таблетки ривароксабана 15 мг или 20 мг необходимо незамедлительно осуществить прием энтерального питания.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 29676
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Онкотаргет»

109316, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Печатники, Волгоградский проспект, д.42, корп. 24, этаж 2, ком. 193.

Тел.: +7 (495) 233 01 38

e-mail: info@oncotarget.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Онкотаргет»

Юридический адрес: 109316, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Печатники, Волгоградский проспект, д.42, корп. 24, этаж 2, ком. 193.

Тел.: +7 (495) 233 01 38

e-mail: info@oncotarget.pro

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Ривароксабан доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.