

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Рикулатрон, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Рикулатрон, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ривароксабан.

Рикулатрон, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

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

Рикулатрон, 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

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Рикулатрон, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, розового цвета, с гравировкой «D2» нанесенной на одной стороне, и фаской на обеих сторонах.

Рикулатрон, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, коричнево-красного цвета, с гравировкой «D3» нанесенной на одной стороне, и фаской на обеих сторонах.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Рикулатрон показан к применению у взрослых пациентов в возрасте 18 лет и старше; у детей и подростков в возрасте до 18 лет с массой тела от 30 кг.

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.

Дети

Таблетки дозировкой 15 мг: лечение венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и профилактика рецидивов ВТЭ у детей и подростков в возрасте до 18 лет с массой тела от 30 кг до 50 кг после не менее 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии.

Таблетки дозировкой 20 мг: лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у детей и подростков в возрасте до 18 лет с массой тела более 50 кг 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 сутки, что также является рекомендованной максимальной суточной дозой.

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

Если прием очередной дозы пропущен, пациент должен немедленно принять таблетку препарата Рикунатрон и на следующий день продолжать прием препарата один раз в сутки 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 сутки в течение первых 3 недель с последующим переходом на дозу 20 мг один раз в сутки для дальнейшего лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Короткий курс лечения (минимум 3 месяца) следует рассмотреть для пациентов с ТГВ или ТЭЛА, спровоцированных серьезными обратимыми факторами риска (т.е. недавно перенесенным серьезным хирургическим вмешательством или травмой). Более длительный период лечения необходимо рассмотреть для пациентов с ТГВ или ТЭЛА, не связанными с серьезными обратимыми факторами риска, с неспровоцированными ТГВ или ТЭЛА либо с ТГВ или ТЭЛА в анамнезе.

При необходимости продления профилактики рецидивов ТГВ или ТЭЛА (после завершения как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА) рекомендованная доза составляет 10 мг один раз в сутки. Пациентам с высоким риском рецидива ТГВ или ТЭЛА, например, пациентам с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или

пациентам, у которых развился рецидив ТГВ или ТЭЛА при длительной профилактике препаратом Рикунатрон в дозе 10 мг один раз в сутки, необходимо назначить препарат Рикунатрон в дозе 20 мг один раз в сутки.

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

Таблица 1.

	Период времени	Схема приема	Суммарная суточная доза
Лечение и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА	С 1 по 21 день	15 мг два раза в сутки	30 мг
	Начиная с 22 дня	20 мг один раз в сутки	20 мг
Профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА	После как минимум 6 месяцев лечения	10 мг один раз в сутки или	10 мг или
	ТГВ или ТЭЛА	20 мг один раз в сутки	20 мг

Если прием очередной дозы пропущен при режиме дозирования 15 мг два раза в сутки (дни 1–21), пациент должен немедленно принять препарат Рикунатрон для достижения суточной дозы 30 мг. В этом случае можно принять две таблетки 15 мг в один прием. На следующий день пациент должен продолжать регулярный прием препарата в дозе 15 мг два раза в сутки как рекомендовано.

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

Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у детей и подростков

Лечение препаратом Рикунатрон у детей и подростков в возрасте до 18 лет необходимо начинать после не менее 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии (см. раздел 5.1).

Дозу для детей и подростков рассчитывают в зависимости от массы тела:

- масса тела от 30 до 50 кг: рекомендованная доза составляет 15 мг ривароксабана один раз в сутки, что является максимальной суточной дозой;
- масса тела 50 кг или более: рекомендованная доза составляет 20 мг ривароксабана один раз в сутки, что является максимальной суточной дозой;
- для пациентов с массой тела менее 30 кг подходящая лекарственная форма препарата Рикунатрон отсутствует.

Необходимо регулярно контролировать массу тела ребенка и корректировать дозу. Это необходимо для поддержания оптимальной терапевтической дозы. Коррекцию дозы следует осуществлять только на основании изменения массы тела.

Лечение детей и подростков должно продолжаться не менее 3 месяцев. В случае клинической необходимости продолжительность лечения может быть увеличена до 12 месяцев. Данные в пользу снижения дозы у детей после 6 месяцев терапии отсутствуют. Соотношение пользы и риска при длительности терапии более 3 месяцев необходимо оценивать индивидуально, принимая во внимание риск рецидива тромбоза и потенциальный риск кровотечения.

Если прием препарата пропущен, необходимо принять пропущенную дозу сразу, как только факт пропуска будет установлен, 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. Не следует принимать двойную дозу для компенсации пропущенной дозы.

Переход с антагонистов витамина К (АВК) на препарат Рикунатрон

- Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии: следует прекратить терапию АВК и начать терапию препаратом Рикунатрон при значении международного нормализованного отношения (МНО) $\leq 3,0$.
- Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых, а также лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у детей: следует прекратить терапию АВК и начать терапию препаратом Рикунатрон при значении МНО $\leq 2,5$.

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

Переход с препарата Рикунатрон на АВК

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

Пациентам, которые переходят с препарата Рикунатрон на АВК, следует одновременно принимать оба препарата до тех пор, пока МНО не достигнет значения $\geq 2,0$. В течение первых двух дней переходного периода АВК необходимо принимать в стандартной начальной дозе; последующая доза АВК определяется в зависимости от величины МНО. При одновременном применении препарата Рикунатрон и АВК значение МНО

необходимо определять не ранее чем через 24 часа после предыдущего приема, но до приема следующей дозы препарата Рикунатрон. После прекращения применения препарата Рикунатрон значение МНО может быть достоверно определено через 24 часа после приема последней дозы (см. разделы 4.5 и 5.2).

Дети

Детям, которых переводят с препарата Рикунатрон на АВК, необходимо продолжать прием препарата Рикунатрон в течение 48 часов после приема первой дозы АВК. После двух дней совместного применения следует измерить МНО до приема следующей запланированной дозы препарата Рикунатрон. Совместное применение препарата Рикунатрон и АВК рекомендуется продолжать, пока МНО не достигнет величины $\geq 2,0$. После прекращения применения препарата Рикунатрон значение МНО может быть достоверно определено через 24 часа после приема последней дозы (см. раздел 4.5).

Переход с парентеральных антикоагулянтов на препарат Рикунатрон

У взрослых и детей, получающих парентеральные антикоагулянты, следует прекратить введение парентерального антикоагулянта и начать прием препарата Рикунатрон 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 Рикунатрон на парентеральные антикоагулянты

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Взрослые

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

Пациентам с нарушением функции почек средней (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) или тяжелой (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) степени 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 сутки (см. раздел 5.2).
- При лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА рекомендованная доза препарата Рикунатрон составляет 15 мг два раза в сутки на протяжении первых трех недель. Впоследствии, когда рекомендуемая доза препарата составит 20 мг один раз в сутки, следует предусмотреть снижение дозы с 20 мг до 15 мг один раз в сутки, если риск возникновения кровотечения у пациента выше риска рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Рекомендации по применению препарата в дозе 15 мг основаны на фармакокинетическом моделировании и не изучались в клинических исследованиях (см. разделы 4.4, 5.1 и 5.2).
Если рекомендованная доза препарата составляет 10 мг в сутки, коррекции дозы не требуется.

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

Дети

- Дети и подростки с нарушением функции почек легкой степени (скорость клубочковой фильтрации 50–80 мл/мин/1,73 м²): коррекции дозы не требуется на основании данных по применению препарата у взрослых и ограниченного количества данных по применению у детей (см. раздел 5.2).
- Дети и подростки с нарушением функции почек средней и тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин/1,73 м²): применение препарата Рикунатрон не рекомендуется в связи с отсутствием клинических данных (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Рикунатрон противопоказан пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, в том числе пациентам с циррозом печени классов В и С по классификации Чайлд – Пью (см. разделы 4.3 и 5.2).

Для детей с нарушением функции печени клинические данные отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Масса тела

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

У детей доза определяется в зависимости от массы тела.

Пол

Коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты, которым может быть выполнена кардиоверсия

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

При кардиоверсии под контролем чреспищеводной эхокардиографии у пациентов, которые ранее не получали антикоагулянтной терапии, для обеспечения достаточного антикоагулянтного эффекта лечение препаратом Рикулатрон следует начинать по меньшей мере за 4 часа до кардиоверсии. Во всех случаях перед кардиоверсией необходимо получить подтверждение, что пациент принял препарат Рикулатрон в соответствии с назначением врача. При принятии решений о начале и продолжительности лечения следует учитывать действующие рекомендации по антикоагулянтной терапии у пациентов, которым проводится кардиоверсия.

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

Имеется ограниченный опыт применения ривароксабана в сниженной дозе 15 мг один раз в сутки (или 10 мг один раз в сутки у пациентов с нарушением функции почек средней степени [клиренс креатинина 30–49 мл/мин]) в комбинации с ингибитором рецепторов P2Y₁₂ в течение максимум 12 месяцев у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, которым необходим прием пероральных антикоагулянтов и которым было проведено ЧКВ со стентированием (см. разделы 4.4 и 5.1).

Дети

Безопасность и эффективность ривароксабана у детей в возрасте от 0 до 18 лет по показанию профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения не установлены. Данные отсутствуют. В связи с этим препарат Рикулатрон не рекомендуется применять у детей в возрасте до 18 лет по любым показаниям, кроме лечения ВТЭ и профилактики рецидивов ВТЭ.

Способ применения

Взрослые

Внутрь.

Таблетки следует принимать во время приема пищи (см. раздел 5.2).

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

приемом внутрь. После приема измельченной таблетки препарата Риккулатрон 15 мг или 20 мг необходимо незамедлительно осуществить прием пищи.

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

Дети с массой тела от 30 до 50 кг

Внутрь.

Пациенту нужно рекомендовать проглатывать таблетку с жидкостью. Также ее следует принимать во время приема пищи (см. раздел 5.2). Таблетки следует принимать с интервалом примерно 24 часа.

Если пациент срыгнет принятую таблетку немедленно или у него начнется рвота в течение 30 минут после приема препарата, необходим прием новой дозы. Однако если пациента вырвет более чем через 30 минут после приема таблетки, повторного приема не требуется, а следующую дозу необходимо принять по расписанию.

Нельзя делить таблетку, чтобы получить часть дозы, содержащейся в одной таблетке.

Если пациент не способен проглотить таблетку дозировкой 15 мг целиком, то назначают прием таблетки ривароксабана 15 мг, измельченной и смешанной с водой или яблочным пюре непосредственно перед приемом внутрь.

Измельченную таблетку можно ввести через назогастральный или желудочный зонд (см. разделы 5.2 и 6.6).

Дети с массой тела более 50 кг

Внутрь.

Пациенту нужно рекомендовать проглатывать таблетку с жидкостью. Также ее следует принимать во время приема пищи (см. раздел 5.2). Таблетки следует принимать с интервалом примерно 24 часа.

Если пациент срыгнет принятую таблетку немедленно или у него начнется рвота в течение 30 минут после приема препарата, необходим прием новой дозы. Однако если пациента вырвет более чем через 30 минут после приема таблетки, повторного приема не требуется, а следующую дозу необходимо принять по расписанию.

Нельзя делить таблетку, чтобы получить часть дозы, содержащейся в одной таблетке.

Если пациент не способен проглотить таблетку дозировкой 20 мг целиком, то назначают прием таблетки ривароксабана 20 мг, измельченной и смешанной с водой или яблочным пюре непосредственно перед приемом внутрь.

Измельченную таблетку можно ввести через назогастральный или желудочный зонд (см. разделы 5.2 и 6.6).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ривароксабану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Активное клинически значимое кровотечение.
- Повреждение или патологическое состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения, недавно полученная травма головного или спинного мозга, недавно перенесенная операция на головном, спинном мозге или на глазах, недавно перенесенное внутричерепное кровоизлияние, диагностированное или предполагаемое варикозное расширение 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 (эноксапарином, далтепарином и др.), производными гепарина (фондапаринуксом и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарином, дабигатрана этексилатом, апиксабаном и др.), за исключением случаев перехода с или на ривароксабан (см. раздел 4.2) или случаев, когда нефракционированный гепарин применяют 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 классов В и С по классификации Чайлд – Пью (см. раздел 5.2).
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

На протяжении всего периода лечения рекомендуется проводить клиническое наблюдение в соответствии с клинической практикой применения антикоагулянтов.

Риск кровотечения

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

В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (а именно, кровотечение из носа, десен, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, включая патологическое вагинальное или усиленное менструальное кровотечение) и анемия наблюдались чаще при длительной терапии ривароксабаном по сравнению с терапией АВК. Таким образом, помимо надлежащего клинического наблюдения, лабораторное исследование гемоглобина/гематокрита может быть значимым для выявления скрытого кровотечения и количественной оценки клинической значимости явного кровотечения в случаях, когда применимо.

Несколько подгрупп пациентов, указанных ниже, имеют повышенный риск кровотечения. После начала лечения эти пациенты должны находиться под тщательным наблюдением для выявления признаков и симптомов кровотечения и анемии (см. раздел 4.8).

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

При терапии ривароксабаном планового мониторинга его экспозиции не требуется. Тем не менее, измерение концентрации ривароксабана посредством 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. раздел 5.1).

Дети

Имеются ограниченные данные о применении у детей с тромбозом вен головного мозга и венозных синусов на фоне инфекции центральной нервной системы (ЦНС) (см. раздел 5.1). Перед началом и во время терапии ривароксабаном необходимо тщательно оценивать риск кровотечения.

Пациенты с нарушением функции почек

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

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

Препарат Рикунатрон не рекомендуется к применению у детей и подростков с нарушением функции почек средней или тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации < 50 мл/мин/1,73 м²) в связи с отсутствием клинических данных.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Применение препарата Рикунатрон не рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующую системную терапию противогрибковыми препаратами азоловой группы (такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) или ингибиторами ВИЧ-протеаз (например, ритонавиром). Эти препараты являются мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина и, следовательно, могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимых величин (в среднем в 2,6 раза), что может привести к повышению риска кровотечений. Клинические данные о сопутствующей системной терапии мощными ингибиторами CYP3A4 и Р-гликопротеина у детей отсутствуют (см. раздел 4.5).

Следует соблюдать осторожность, если пациент одновременно получает лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетилсалициловая кислота и ингибиторы агрегации тромбоцитов или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). Пациентам с риском язвообразования в желудочно-кишечном тракте может быть назначена соответствующая профилактическая терапия (см. раздел 4.5).

Другие факторы риска кровотечений

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

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

Пациенты с онкологическими заболеваниями

Пациенты со злокачественными новообразованиями могут одновременно подвергаться более высокому риску и кровотечения, и тромбоза. Индивидуальная польза антитромботической терапии у пациентов с активным онкологическим процессом

должна быть сопоставлена с риском кровотечения в зависимости от локализации опухоли, противоопухолевой терапии и стадии заболевания. Опухоли, расположенные в желудочно-кишечном или мочеполовом тракте, связаны с повышенным риском кровотечения во время терапии ривароксабаном. Применение ривароксабана у пациентов со злокачественными новообразованиями и высоким риском кровотечения противопоказано (см. раздел 4.3)

Пациенты с искусственными клапанами сердца

Ривароксабан не следует применять для профилактики тромбоза у пациентов, которым недавно была выполнена транскатетерная замена аортального клапана. Эффективность и безопасность ривароксабана у пациентов с искусственными клапанами сердца не изучались, следовательно, данные, подтверждающие, что применение препарата Риккулатрон обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект у данной категории пациентов, отсутствуют. Применение препарата Риккулатрон у данной категории пациентов не рекомендуется.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом

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

Пациенты с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, перенесшие ЧКВ со стентированием

Имеются данные интервенционного клинического исследования, основной целью которого была оценка профиля безопасности у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, перенесших ЧКВ со стентированием. Данных по эффективности в этой популяции недостаточно (см. разделы 4.2, 5.1). Данные по эффективности у таких пациентов с инсультом / транзиторной ишемической атакой в анамнезе отсутствуют.

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

Препарат Риккулатрон не рекомендуется в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у пациентов с ТЭЛА, которые гемодинамически нестабильны или могут нуждаться в проведении тромболизиса или тромбэктомии из

легочной артерии, поскольку безопасность и эффективность ривароксабана в этих клинических ситуациях не установлены.

Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция

При выполнении нейроаксиальной (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 возрастать при применении постоянного эпидурального катетера в послеоперационном периоде 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 необходимы срочная диагностика и лечение.

Врач должен сопоставить потенциальную пользу и риск перед проведением нейроаксиального вмешательства пациентам, получающим антикоагулянты, или пациентам, которым планируется назначение антикоагулянтов с целью профилактики тромбозов. Опыт клинического применения ривароксабана в дозах 15 и 20 мг в описанных ситуациях отсутствует.

С целью снижения потенциального риска кровотечения, связанного с одновременным применением ривароксабана и выполнением нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезии или спинальной пункции, следует учитывать фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку или удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию лучше проводить тогда, когда антикоагулянтный эффект ривароксабана оценивается как слабый. Однако точное время 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 двух периодов полувыведения, т.е. не ранее чем через 18 часов после последнего приема ривароксабана у молодых взрослых пациентов и не ранее чем через 26 часов у пациентов пожилого возраста (см. раздел 5.2). Прием ривароксабана следует начинать не ранее чем через 6 часов после извлечения эпидурального катетера.

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

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

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

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, на основании заключения врача прием препарата Рикунатрон 15 мг и 20 мг следует прекратить по крайней мере за 24 часа до вмешательства, если это возможно. Если процедуру отложить нельзя, следует оценить повышенный риск кровотечения в сравнении с необходимостью срочного вмешательства.

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

Лица пожилого возраста

С возрастом риск кровотечений может увеличиваться (см. раздел 5.2).

Кожные реакции

В ходе пострегистрационного наблюдения сообщалось о случаях развития 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 этих реакций на ранних этапах лечения: реакция в большинстве случаев развивается в течение первых недель лечения. При первом появлении тяжелой кожной сыпи (например, при ее распространении, интенсификации и (или) образовании пузырей) или при наличии каких-либо других симптомов гиперчувствительности, связанных с поражением слизистых оболочек, терапию ривароксабаном следует прекратить.

Вспомогательные вещества

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Степень межлекарственных взаимодействий у детей неизвестна. При лечении детей следует учитывать приведенные ниже данные о взаимодействии, полученные у взрослых пациентов, и предупреждения в разделе 4.4.

Ингибиторы изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина

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

Ожидается, что действующие вещества, которые сильно ингибируют только один из путей выведения ривароксабана, либо CYP3A4, либо P-гликопротеин, будут повышать его концентрацию в плазме крови в меньшей степени. Например, кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки), мощный ингибитор изофермента CYP3A4 и умеренный ингибитор P-гликопротеина, приводил к увеличению средней AUC ривароксабана в 1,5 раза, а $C_{\max}$ в 1,4 раза. Взаимодействие с кларитромицином считается клинически незначимым для большинства пациентов, но 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 сутки), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина, приводил к увеличению средних значений AUC и $C_{\max}$ ривароксабана в 1,3 раза. Взаимодействие с эритромицином считается клинически незначимым для большинства пациентов, но может быть потенциально значимым для пациентов из группы высокого риска.

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

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

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

Антикоагулянты

После одновременного применения эноксапарина (40 мг однократно) с ривароксабаном (10 мг однократно) наблюдался суммационный эффект в отношении ингибирования активности фактора Ха без какого-либо дополнительного влияния на показатели свертываемости 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 совместном применении с любыми другими антикоагулянтами (см. разделы 4.3 и 4.4).

НПВП / ингибиторы агрегации тромбоцитов

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

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

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

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

СИОЗС/СИОЗСН

Как и в случае применения других антикоагулянтов, возможно увеличение риска кровотечения у пациентов, принимающих ривароксабан одновременно с СИОЗС или

СИОЗСН, вследствие влияния этих препаратов на тромбоциты. Результаты клинических исследований ривароксабана показали увеличение количества больших и небольших клинически значимых кровотечений во всех группах лечения при совместном применении этих препаратов.

Варфарин

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

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов ривароксабана в переходный период в качестве тестов, на которые не оказывает влияние варфарин, можно использовать определение анти-Ха активности, PiCT и HepTest. Начиная с 4-го дня после приема последней дозы варфарина все лабораторные показатели (включая ПВ, АЧТВ, ингибирование активности фактора Ха и ЭПТ) отражают только влияние ривароксабана.

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

Фармакокинетического взаимодействия между варфарином и ривароксабаном не наблюдалось.

Индукторы CYP3A4

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

Прочая сопутствующая терапия

Клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при совместном применении ривароксабана с мидазоламом (субстратом CYP3A4), дигоксином (субстратом P-гликопротеина), аторвастатином (субстратом CYP3A4 и P-гликопротеина) или омепразолом (ингибитором протонной помпы) не выявлено. Ривароксабан не ингибирует и не индуцирует CYP3A4.

Влияние на лабораторные показатели

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Женщины детородного возраста должны избегать беременности во время терапии ривароксабаном.

Лактация

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

Препарат Риккулатрон оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Были зарегистрированы такие нежелательные реакции, как обморок (частота: нечасто) и головокружение (частота:

часто) (см. раздел 4.8). Пациенты, у которых возникают подобные нежелательные реакции, не должны управлять транспортными средствами или другими механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность ривароксабана оценивалась в тринадцати основных исследованиях III фазы (см. таблицу 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. Количество пациентов, участвовавших в исследованиях, суммарная суточная доза и максимальная продолжительность лечения в клинических исследованиях III фазы с участием взрослых пациентов и детей

Показание к применению	Количество пациентов*	Суммарная суточная доза	Максимальная продолжительность лечения
Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава	6097	10 мг	39 дней
Профилактика ВТЭ у пациентов, госпитализированных с острым заболеванием	3997	10 мг	39 дней
Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика их рецидивов	6790	День 1–21: 30 мг Начиная с 22 дня: 20 мг После минимум 6 месяцев терапии: 10 или 20 мг	21 месяц
Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у новорожденных и детей в возрасте до 18 лет после	329	Доза, скорректированная в зависимости от массы тела, для достижения	12 месяцев

начальной стандартной антикоагулянтной терапии		экспозиции, наблюдавшейся у взрослых, получавших ривароксабан 20 мг один раз в сутки для лечения ТГВ	
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения	7750	20 мг	41 месяц
Профилактика атеротромботических событий у пациентов после 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
	3256**	5 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой	42 месяца

* Пациенты, получившие по меньшей мере одну дозу ривароксабана.

** Из исследования VOYAGER PAD.

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

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

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

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

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

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

Из исследования VOYAGER PAD.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций, зарегистрированных у взрослых и детей при

применении ривароксабана, приведена в таблице 4 ниже с разделением по системно-органным классам (согласно MedDRA) и по частоте.

Частота определяется следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$),

часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$),

нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$),

редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$),

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 детей в двух исследованиях II фазы и двух исследованиях III фазы

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

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

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
Повышение активности трансаминаз	Нарушение функции печени, повышение концентрации билирубина, повышение активности щелочной фосфатазы ^A крови, повышение активности ГГТ ^A	Желтуха, повышение концентрации конъюгированного билирубина (с сопутствующим повышением активности АЛТ или без него) холестаз, гепатит (включая гепатоцеллюлярное повреждение)		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
Кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния	Крапивница		Синдром Стивенса – Джонсона/токсический эпидермальный некролиз, DRESS- синдром	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани				
Боль в конечностях ^A	Гемартроз	Кровоизлияние в мышцу		Компартмент-синдром

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

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Лабораторные и инструментальные данные				
	Повышение активности ЛДГ ^А , повышение активности липазы ^А , повышение активности амилазы ^А ,			
Травмы, интоксикации и осложнения процедур				
Кровотечение после процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), ушиб, выделение секрета из раны ^А		Сосудистая псевдоаневризма ^С		

- А: наблюдались при профилактике ВТЭ у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава;
- В: наблюдались при лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике их рецидивов как очень частые у женщин моложе 55 лет;
- 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 реакций выявлено не было.

Описание отдельных нежелательных реакций

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

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

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

При применении ривароксабана регистрировались такие известные осложнения тяжелого кровотечения, как синдром повышенного субфасциального давления (компартмент-синдром), почечная недостаточность вследствие гипоперфузии или нефропатия, связанная с приемом антикоагулянтов. Таким образом, при оценке состояния любого пациента, принимающего антикоагулянты, необходимо учитывать возможность кровотечения.

Дети

Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ

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

У детей чаще, чем у взрослых, регистрировались головная боль (очень часто, 16,7 %), лихорадка (очень часто, 11,7 %), носовое кровотечение (очень часто, 11,2 %), рвота (очень часто, 10,7 %), тахикардия (часто, 1,5 %), повышение концентрации билирубина (часто, 1,5 %) и конъюгированного билирубина (нечасто, 0,7 %). Как и у взрослых, у 6,6 % (часто) девочек-подростков после менархе наблюдалась меноррагия. Тромбоцитопения, наблюдаемая в рамках пострегистрационного мониторинга у взрослых, в клинических исследованиях у детей наблюдалась часто (4,6 %). Нежелательные реакции у детей были в основном легкой или средней 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

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

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

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

Отдел мониторинга безопасности лекарств

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

Электронная почта: info@ampra.am

Интернет-сайт: <http://www.pharm.am>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Отдел фармаконадзора

Телефон: +375 17 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Интернет-сайт: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

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

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

Телефон: +7 7172 235-135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Интернет-сайт: <https://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

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

Телефон: +996 312 21-92-88

Электронная почта: vigilance@pharm.kg

Интернет-сайт: <http://www.pharm.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

У взрослых пациентов были зарегистрированы редкие случаи передозировки до 1960 мг. В случае передозировки необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациента для выявления кровотечений или других нежелательных реакций (см. подраздел «Остановка кровотечения» раздела 4.9). В связи с ограниченным всасыванием ожидается формирование плато концентрации препарата без дальнейшего увеличения его средней концентрации в плазме крови при применении в дозах, 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 уменьшения всасывания препарата можно применять активированный уголь.

Остановка кровотечения

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием ривароксабана следует отложить или, при необходимости, отменить лечение. Период полувыведения ривароксабана у взрослых составляет приблизительно 5–13 часов. Лечение должно быть индивидуальным, с учетом тяжести и локализации кровотечения. При необходимости проводят

соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при тяжелом носовом кровотечении), хирургических гемостаз с процедурами контроля кровотечения, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы в зависимости от наличия анемии или коагулопатии) или тромбоцитов.

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

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

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.

Остановка кровотечения

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

Опыт применения специфических прокоагулянтных препаратов, например, концентрата протромбинового комплекса, концентрата активированного протромбинового

комплекса или рекомбинантного фактора VIIa, у детей, получающих ривароксабан, весьма ограничен.

Опыт применения протамина сульфата, витамина К, транексамовой кислоты, аминокaproновой кислоты и аprotинина у детей, получающих ривароксабан, отсутствует.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антитромботические средства, прямые ингибиторы фактора Ха.

Код АТХ: B01AF01

Механизм действия

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

Фармакодинамические эффекты

У человека наблюдается дозозависимое ингибирование активности фактора Ха. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на ПВ, которое хорошо коррелирует с концентрацией ривароксабана в плазме крови ($r = 0,98$), если для анализа используется набор Neoplastin. При использовании других реактивов результаты будут отличаться. ПВ следует измерять в секундах, поскольку МНО откалибровано и сертифицировано 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 процентиля для ПВ (Neoplastin) через 2–4 часа после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 17 до 32 секунд при приеме 15 мг два раза в сутки и от 15 до 30 секунд при приеме 20 мг один раз в сутки. В период через 8–16 часов после приема таблетки 5/95 процентиля варьируют от 14 до 24 секунд при приеме 15 мг два раза в сутки и через 18–30 часов после приема таблетки – от 13 до 20 секунд при приеме 20 мг один раз в сутки.

У пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, принимающих ривароксабан для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии, 5/95 процентиля для ПВ (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 сутки, и от 10

до 50 секунд у пациентов с нарушением функции почек средней степени, принимающих 15 мг один раз в сутки. В период через 16–36 часов после приема таблетки 5/95 процентиля варьируют от 12 до 26 секунд у пациентов, принимающих 20 мг один раз в сутки, и от 12 до 26 секунд у пациентов с нарушением функции почек средней степени, принимающих 15 мг один раз в сутки.

В клинико-фармакологическом исследовании изменения фармакодинамики ривароксабана у здоровых взрослых добровольцев ($n = 22$) было изучено влияние однократных доз (50 МЕ/кг) двух различных типов концентрата протромбинового комплекса: 3-факторного (факторы II, IX и X) и 4-факторного (факторы II, VII, IX и X). Трехфакторный концентрат протромбинового комплекса снизил средние значения ПВ (Neoplastin) примерно на 1,0 секунду в течение 30 минут по сравнению со снижением 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 плановом порядке не требуется. Однако, если для этого есть клиническое обоснование, концентрацию ривароксабана можно измерить с помощью калиброванного количественного теста анти-Ха активности (см. разделы 4.4 и 5.2).

Клиническая эффективность и безопасность

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

Программа клинической разработки ривароксабана ставила целью продемонстрировать эффективность ривароксабана в профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения.

В опорном двойном слепом исследовании ROCKET AF 14 264 пациентов были рандомизированы на прием ривароксабана в дозе 20 мг один раз в сутки (15 мг один раз в сутки при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин) или варфарин в дозе, обеспечивающей целевое значение МНО 2,5 (терапевтический диапазон 2,0–3,0). Медиана продолжительности лечения составляла 19 месяцев, а общая продолжительность лечения – до 41 месяца.

34,9 % пациентов принимали ацетилсалициловую кислоту, а 11,4 % получали антиаритмические препараты III класса, в том числе амиодарон.

Ривароксабан не уступал варфарину в отношении первичной комбинированной конечной точки – частоты инсульта и системной тромбоэмболии за пределами ЦНС. В популяции пациентов, завершивших лечение по протоколу, инсульт или системная тромбоэмболия произошли у 188 пациентов, получавших ривароксабан (1,71 % в год), и у 241, принимавшего варфарин (2,16 % в год) (отношение рисков (ОР) 0,79; 95 % ДИ, 0,66–0,96; $P < 0,001$ для не меньшей эффективности). Среди всех рандомизированных пациентов в выборке ИТТ (выборка всех пациентов согласно назначенному лечению) события первичной конечной точки 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 не меньшей эффективности; $P = 0,117$ для превосходящей эффективности). Результаты оценки вторичных конечных точек, проверявшихся в иерархическом порядке в анализе ИТТ, представлены в таблице 5.

У пациентов в группе варфарина значения МНО находились в пределах терапевтического диапазона (от 2,0 до 3,0) в среднем 55 % времени (медиана 58 %; межквартильный размах 43–71). Действие ривароксабана не различалось на уровне центрального TTR (времени в целевом диапазоне МНО 2,0–3,0) в квартилях одинакового размера ($P = 0,74$ для взаимодействия). В пределах самого высокого квартиля относительно центра ОР для ривароксабана по сравнению с варфарином составляло 0,74 (95 % ДИ 0,49–1,12).

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

Таблица 5. Результаты оценки эффективности в исследовании III фазы ROCKET AF

Исследуемая популяция	Анализ эффективности в выборке ИТТ у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения		
	Ривароксабан	Варфарин в дозе, обеспечивающей целевое МНО 2,5 (терапевтический диапазон 2,0–3,0)	ОР (95 % ДИ) р-значение, тест на превосходящую эффективность
Доза препарата	20 мг один раз в сутки (15 мг один раз в сутки у пациентов с нарушением		

	функции почек средней степени) Частота событий (на 100 пациенто- лет)	Частота событий (на 100 пациенто- лет)	
Инсульт и системная тромбоэмболия за пределами ЦНС	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74–1,03) 0,117
Инсульт, системная тромбоэмболия за пределами ЦНС и смерть от сосудистого осложнения	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84–1,05) 0,265
Инсульт, системная тромбоэмболия за пределами ЦНС, смерть от сосудистого осложнения и инфаркт миокарда	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83–1,03) 0,158
Инсульт	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76–1,07) 0,221
Системная тромбоэмболия за пределами 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. Результаты оценки безопасности в исследовании III фазы ROCKET AF

Исследуемая популяция	Пациенты с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения ^{a)}		
	Ривароксабан 20 мг один раз в сутки (15 мг один раз в сутки у пациентов с нарушением функции почек средней степени) Частота событий (на 100 пациенто-лет)	Варфарин в дозе, обеспечивающей целевое МНО 2,5 (терапевтический диапазон 2,0–3,0) Частота событий (на 100 пациенто-лет)	ОР (95 % ДИ) р-значение
Большие и небольшие клинически значимые 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 от кровотечения*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31–0,79) 0,003
Кровотечение из жизненно важного органа*	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	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01–1,55) 0,044

массы или цельной крови*			
Небольшие клинически значимые кровотечения	1,185 (11,80)	1,151 (11,37)	1,04 (0,96–1,13) 0,345
Общая смертность	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70–1,02) 0,073

а) Популяция для оценки безопасности, в период лечения.

* Номинально значимо.

В дополнение к исследованию III фазы ROCKET AF было проведено проспективное нерандомизированное пострегистрационное неинтервенционное открытое когортное исследование (XANTUS) с центральной оценкой конечных точек, включая тромбоэмболические осложнения и большие кровотечения. В исследование было включено 6704 пациента с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения для изучения профилактики инсульта и системной тромбоэмболии за пределами ЦНС в клинической практике. В исследовании XANTUS средняя оценка по шкале CHADS₂ составила 1,9, а по шкале HAS-BLED – 2,0, тогда как в исследовании ROCKET AF средние оценки по CHADS₂ и HAS-BLED составили 3,5 и 2,8 соответственно. Большие кровотечения отмечались с частотой 2,1 на 100 пациенто-лет. Кровотечения с летальным исходом отмечались с частотой 0,2 на 100 пациенто-лет, а внутричерепные кровоизлияния – с частотой 0,4 на 100 пациенто-лет. Инсульт или системная тромбоэмболия за пределами ЦНС регистрировались с частотой 0,8 на 100 пациенто-лет. Эти наблюдения, полученные в клинической практике, согласуются с установленным профилем безопасности препарата по данному показанию к применению.

Ривароксабан назначался для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии при фибрилляции предсердий неклапанного происхождения в рамках пострегистрационного неинтервенционного исследования с участием более чем 162 000 пациентов из четырех стран. Частота ишемического инсульта составила 0,70 (95 % ДИ 0,44–1,13) на 100 пациенто-лет. Кровотечения, требовавшие госпитализации, развивались с частотой 0,43 (95 % ДИ 0,31–0,59) (внутричерепное кровоизлияние), 1,04 (95 % ДИ 0,65–1,66) (желудочно-кишечные кровотечения), 0,41 (95 % ДИ 0,31–0,53) (кровотечения из мочеполовых путей) и 0,40 (95 % ДИ 0,25–0,65) (остальные кровотечения) на 100 пациенто-лет.

Пациенты, которым проводится кардиоверсия

Было проведено проспективное рандомизированное открытое многоцентровое поисковое исследование с заслепленной оценкой конечных точек (X-VERT) с участием 1504 пациентов (ранее получавших или не получавших пероральные антикоагулянты) с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, которым планировалось проведение кардиоверсии, с целью сравнения ривароксабана и АВК в дозе, подобранной по МНО (рандомизация в соотношении 2:1) как средств профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Проводилась кардиоверсия под контролем чреспищеводной эхокардиографии (после 1–5 дней предварительной антикоагулянтной терапии) или традиционная кардиоверсия (не менее трех недель предварительной терапии). Первичная конечная точка эффективности (все случаи инсульта, транзиторной ишемической атаки, системной тромбоэмболии за пределами ЦНС, инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистого осложнения) наступила у 5 (0,5 %) пациентов в группе ривароксабана (n = 978) и у 5 (1,0 %) пациентов в группе АВК (n = 492; относительный риск 0,50; 95 % ДИ 0,15–1,73; модифицированная выборка ИТТ). Первичная конечная точка безопасности (большое кровотечение) зарегистрирована у 6 (0,6 %) и 4 (0,8 %) пациентов в группах ривароксабана (n = 988) и АВК (n = 499) соответственно (относительный риск 0,76; 95 % ДИ 0,21–2,67; популяция для оценки безопасности). В этом поисковом исследовании были продемонстрированы сопоставимые эффективность и безопасность в группах лечения ривароксабаном и АВК при проведении кардиоверсии.

Пациенты с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, которым проводится ЧКВ со стентированием

Было проведено рандомизированное открытое многоцентровое исследование (PIONEER AF-PCI) с участием 2124 пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, которым проводили ЧКВ со стентированием по поводу атеросклеротического заболевания, с целью сравнения безопасности двух режимов дозирования ривароксабана и одного режима дозирования АВК. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для терапии продолжительностью 12 месяцев. Пациенты с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе не включались в исследование.

Группа 1 получала ривароксабан в дозе 15 мг один раз в сутки (10 мг один раз в сутки при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин) в комбинации с ингибитором P2Y₁₂. Группа 2 получала ривароксабан в дозе 2,5 мг два раза в сутки в комбинации с двойной антиагрегантной терапией, т. е. клопидогрелом 75 мг [или другим ингибитором P2Y₁₂] и ацетилсалициловой кислотой в низкой дозе) в течение 1, 6 или 12 месяцев, а затем

ривароксабан в дозе 15 мг (или 10 мг при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин) один раз в сутки в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в низкой дозе. Группа 3 получала АВК в подобранной дозе в комбинации с двойной антиагрегантной терапией в течение 1, 6 или 12 месяцев, а затем АВК в подобранной дозе в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в низкой дозе.

Первичная конечная точка безопасности – клинически значимые кровотечения – наступила у 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) и 167 (24,0 %) пациентов в группе 1, группе 2 и группе 3 соответственно (ОР 0,59; 95 % 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 следующих событий: смерть от сердечно-сосудистого осложнения, инфаркт миокарда или инсульт) наступила у 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) и 36 (5,2 %) пациентов в группе 1, группе 2 и группе 3 соответственно. Каждый из режимов дозирования ривароксабана показал статистически значимое снижение частоты клинически значимых кровотечений по сравнению с терапией АВК у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, которым проводилось ЧКВ со стентированием.

Основной целью исследования PIONEER AF-PCI была оценка безопасности. Данные по эффективности (включая тромбоэмболические осложнения) в этой популяции ограничены

Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА

Программа клинических исследований ривароксабана была разработана с целью продемонстрировать его эффективность в первичной и длительной терапии острого ТГВ и ТЭЛА и профилактике их рецидивов.

В четырех рандомизированных контролируемых исследованиях III фазы (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension и Einstein Choice) приняли участие более 12 800 пациентов. Дополнительно был проведен заранее запланированный анализ объединенных данных исследований Einstein DVT и Einstein PE. Максимальная продолжительность лечения во всех исследованиях составила 21 месяц.

В исследовании Einstein DVT у 3449 пациентов с острым ТГВ изучали применение ривароксабана для лечения ТГВ и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА (пациентов с клинически выраженной ТЭЛА исключали из данного исследования). Продолжительность лечения составляла 3, 6 или 12 месяцев в зависимости от клинической оценки исследователя.

В течение первых 3 недель лечения острого ТГВ пациенты принимали ривароксабан в дозе 15 мг 2 раза в сутки, затем переходили на прием ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в

сутки.

В исследовании Einstein PE у 4832 пациентов с острой ТЭЛА оценивали лечение ТЭЛА и профилактику рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Продолжительность лечения составляла 3, 6 или 12 месяцев в зависимости от клинической оценки исследователя.

В течение первых 3 недель лечения острой ТЭЛА пациенты принимали ривароксабан в дозе 15 мг 2 раза в сутки, затем переходили на прием ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в сутки.

В исследованиях Einstein DVT и Einstein PE в качестве терапии сравнения применяли эноксапарин в течение не менее 5 дней в комбинации с АВК до тех пор, пока ПВ/МНО не достигало целевого значения ($\geq 2,0$). Далее продолжали терапию АВК с коррекцией дозы, чтобы поддерживать ПВ/МНО в пределах целевого диапазона от 2,0 до 3,0.

В исследовании Einstein Extension у 1197 пациентов с ТГВ или ТЭЛА оценивали профилактику рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Продолжительность лечения у пациентов, которые завершили 6–12 месяцев лечения ВТЭ, составляла дополнительно от 6 до 12 месяцев в зависимости от клинической оценки исследователя. Ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз в сутки сравнивали с плацебо.

В исследованиях Einstein DVT, PE и Extension были выделены одни и те же первичные и вторичные конечные точки эффективности. Первичной конечной точкой эффективности был клинически выраженный рецидив ВТЭ (совокупность рецидива ТГВ и ТЭЛА с летальным исходом или без него). Вторичной конечной точкой эффективности была совокупность рецидива ТГВ, ТЭЛА без летального исхода и общей смертности.

В исследовании Einstein Choice у 3396 пациентов с подтвержденным клинически выраженным ТГВ и (или) ТЭЛА, завершивших 6–12 месяцев лечения антикоагулянтами, оценивали эффективность профилактики ТЭЛА с летальным исходом и рецидивов клинически выраженного ТГВ или ТЭЛА без летального исхода. Пациенты с показаниями к длительной терапии антикоагулянтами исключались из исследования. Продолжительность лечения составляла до 12 месяцев в зависимости от даты рандомизации пациента (медиана: 351 день). Ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз в сутки и в дозе 10 мг 1 раз в сутки сравнивали с ацетилсалициловой кислотой в дозе 100 мг 1 раз в сутки. Первичной конечной точкой эффективности был клинически выраженный рецидив ВТЭ (совокупность рецидива ТГВ и ТЭЛА с летальным исходом или без него). В исследовании Einstein DVT (см. таблицу 7) ривароксабан обладал не меньшей эффективностью, чем эноксапарин/АВК, в отношении первичной конечной точки эффективности ($p < 0,0001$ (тест на не меньшую эффективность); ОР 0,680 (0,443–1,042), $p = 0,076$ (тест на превосходящую эффективность)). Предварительно заданная величина

чистой клинической пользы (первичная конечная точка эффективности в сочетании с частотой больших кровотечений) соответствовала ОР, равному 0,67 (95 % ДИ 0,47–0,95, номинальное значение $p = 0,027$) в пользу ривароксабана. Значения МНО находились в пределах терапевтического диапазона в среднем 60,3 % времени при 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 эноксапарина/АВК не было выявлено четкой связи между средним показателем центрального ТТР (времени в целевом диапазоне МНО 2,0–3,0) в терцилях равного размера и частотой рецидивов ВТЭ ($p = 0,932$ для взаимодействия). В пределах самого высокого терциля относительно центра ОР для ривароксабана по сравнению с варфарином составляло 0,69 (95 % ДИ 0,35–1,35).

Частота первичной (большое и клинически значимое небольшое кровотечение) и вторичной (большое кровотечение) конечной точки безопасности в обеих группах лечения была сопоставима.

Таблица 7. Результаты оценки эффективности и безопасности в исследовании III фазы Einstein DVT

Исследуемая популяция	3449 пациентов с клинически выраженным острым тромбозом глубоких вен	
Доза и продолжительность лечения	Ривароксабан ^{a)} 3, 6 или 12 месяцев N = 1731	Эноксапарин/АВК ^{b)} 3, 6 или 12 месяцев N = 1718
Клинически выраженный рецидив ВТЭ*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Клинически выраженный рецидив ТЭЛА	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Клинически выраженный рецидив ТГВ	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Клинически выраженные ТЭЛА и ТГВ	1 (0,1 %)	0
ТЭЛА с летальным исходом / смерть, при которой нельзя исключить ТЭЛА	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)

Большое или клинически значимое небольшое кровотечение	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Большое кровотечение	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

- а) Ривароксабан 15 мг 2 раза в сутки в течение 3 недель и затем 20 мг 1 раз в сутки.
б) Эноксапарин в течение не менее 5 дней, с одновременной и дальнейшей терапией АВК.

* $p < 0,0001$ (не меньшая эффективность для предварительно заданного ОР, равного 2,0); ОР = 0,680 (0,443–1,042), $p = 0,076$ (превосходящая эффективность).

В исследовании Einstein PE (см. таблицу 8) ривароксабан обладал не меньшей эффективностью, чем эноксапарин/АВК, в отношении первичной конечной точки эффективности ($p = 0,0026$ (тест на не меньшую эффективность); ОР = 1,123 (0,749–1,684)). Предварительно заданная величина чистой клинической пользы (первичная конечная точка эффективности в сочетании с частотой больших кровотечений) соответствовала ОР, равному 0,849 (95 % ДИ 0,633–1,139, номинальное значение $p = 0,275$). Значения МНО находились в пределах терапевтического диапазона в среднем 63 % времени при средней продолжительности лечения 215 дней и 57 %, 62 % и 65 % времени в группах продленного на 3, 6 и 12 месяцев лечения соответственно. В группе эноксапарина/АВК не было выявлено четкой связи между средним показателем центрального ТТР (времени в целевом диапазоне МНО 2,0–3,0) в терцилях равного размера и частотой рецидивов ВТЭ ($p = 0,082$ для взаимодействия). В пределах самого высокого терциля относительно центра ОР для ривароксабана по сравнению с варфарином составляло 0,642 (95 % ДИ 0,277–1,484).

Частота первичной конечной точки безопасности (большое и клинически значимое небольшое кровотечение) были немного ниже в группе ривароксабана (10,3 % (249/2412)), чем в группе эноксапарина/АВК (11,4 % (274/2405)). Частота вторичной конечной точки безопасности (большое кровотечение) 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. Результаты оценки эффективности и безопасности в исследовании III фазы Einstein PE

Исследуемая популяция	4832 пациента с острой клинически выраженной ТЭЛА	
Доза и продолжительность лечения	Ривароксабан^{a)} 3, 6 или 12 месяцев N = 2419	Эноксапарин/АВК^{b)} 3, 6 или 12 месяцев N = 2413
Клинически выраженный рецидив ВТЭ*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Клинически выраженный рецидив ТЭЛА	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Клинически выраженный рецидив ТГВ	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Клинически выраженные ТЭЛА и ТГВ	0	2 (< 0,1 %)
ТЭЛА с летальным исходом / смерть, при которой нельзя исключить ТЭЛА	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Большое или клинически значимое небольшое кровотечение	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Большое кровотечение	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) Ривароксабан 15 мг 2 раза в сутки в течение 3 недель и затем 20 мг 1 раз в сутки.

b) Эноксапарин в течение не менее 5 дней, с одновременной и дальнейшей терапией АВК.

* $p < 0,0026$ (не меньшая эффективность для предварительно заданного ОР, равного 2,0); ОР = 1,123 (0,749–1,684).

Был проведен заранее запланированный объединенный анализ конечных точек исследований Einstein DVT и Einstein PE (см. таблицу 9).

Таблица 9. Результаты оценки эффективности и безопасности из объединенного анализа исследований III фазы Einstein DVT и Einstein PE

Исследуемая популяция	8281 пациент с острыми клинически выраженными ТГВ или ТЭЛА	
Доза и продолжительность лечения	Ривароксабан^{a)} 3, 6 или 12 месяцев N = 4150	Эноксапарин/АВК^{b)} 3, 6 или 12 месяцев N = 4131
Клинически выраженный рецидив ВТЭ*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Клинически выраженный рецидив ТЭЛА	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Клинически выраженный рецидив ТГВ	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Клинически выраженные ТЭЛА и ТГВ	1 ($< 0,1$ %)	2 ($< 0,1$ %)
ТЭЛА с летальным исходом / смерть, при которой нельзя исключить ТЭЛА	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Большое или клинически значимое небольшое кровотечение	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Большое кровотечение	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

a) Ривароксабан 15 мг 2 раза в сутки в течение 3 недель и затем 20 мг 1 раз в сутки.

b) Эноксапарин в течение не менее 5 дней, с одновременной и дальнейшей терапией АВК.

* $p < 0,0001$ (не меньшая эффективность для предварительно заданного ОР, равного 1,75); ОР = 0,886 (0,661–1,186).

Предварительно заданная величина чистой клинической пользы (первичная конечная точка эффективности в сочетании с частотой больших кровотечений) соответствовала ОР, равному 0,771 (95% ДИ 0,614–0,967, номинальное значение $p = 0,0244$).

В исследовании Einstein Extension (см. таблицу 10) ривароксабан превосходил плацебо в отношении первичной и вторичной конечных точек эффективности. У пациентов в группе ривароксабана 20 мг 1 раз в сутки наблюдалась незначимое численное

увеличение частоты событий первичной конечной точки безопасности (большое кровотечение) по сравнению с плацебо. Частота событий вторичной конечной точки безопасности (большое и клинически значимое небольшое кровотечение) была выше в группе ривароксабана 20 мг 1 раз в сутки, чем в группе плацебо.

Таблица 10. Результаты оценки эффективности и безопасности в исследовании III фазы Einstein Extension

Исследуемая популяция	1197 пациентов, продолживших лечение и профилактику рецидивов ВТЭ	
Доза и продолжительность лечения	Ривароксабан ^{а)} 6 или 12 месяцев N = 602	Плацебо 6 или 12 месяцев N = 594
Клинически выраженный рецидив ВТЭ*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Клинически выраженный рецидив ТЭЛА	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Клинически выраженный рецидив ТГВ	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
ТЭЛА с летальным исходом / смерть, при которой нельзя исключить ТЭЛА	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Большое кровотечение	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Клинически значимое небольшое кровотечение	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

а) Ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки.

* $p < 0,0001$ (превосходящая эффективность), ОР = 0,185 (0,087–0,393).

В исследовании Einstein Choice (см. таблицу 11) ривароксабан как в дозе 20 мг, так и в дозе 10 мг превосходил ацетилсалициловую кислоту 100 мг в отношении первичной конечной точки эффективности. Частота первичной конечной точки безопасности (большое кровотечение) у пациентов, получавших ривароксабан в дозах 20 мг и 10 мг 1 раз в сутки, и у пациентов, получавших ацетилсалициловую кислоту 100 мг, была сопоставима.

Таблица 11. Результаты оценки эффективности и безопасности в исследовании

III фазы Einstein Choice

Исследуемая популяция	3396 пациентов, продолживших профилактику рецидивов венозной тромбоземболии		
Доза препарата	Ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки N = 1107	Ривароксабан 10 мг 1 раз в сутки N = 1127	Ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз в сутки N = 1131
Медиана продолжительности лечения [межквартильный размах]	349 [189–362] дней	353 [190–362] дня	350 [186–362] дней
Клинически выраженный рецидив ВТЭ	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Клинически выраженный рецидив ТЭЛА	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Клинически выраженный рецидив ТГВ	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
ТЭЛА с летальным исходом / смерть, при которой нельзя исключить ТЭЛА	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Клинически выраженный рецидив ВТЭ, инфаркт миокарда, инсульт или системная тромбоземболия за пределами ЦНС	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)

Большое кровотечение	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Клинически значимое небольшое кровотечение	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Клинически выраженный рецидив ВТЭ или большое кровотечение (чистая клиническая польза)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* $p < 0,001$ (превосходящая эффективность); ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки по сравнению с ацетилсалициловой кислотой 100 мг 1 раз в сутки; ОР = 0,34 (0,20–0,59).

** $p < 0,001$ (более высокая эффективность); ривароксабан 10 мг 1 раз в сутки по сравнению с ацетилсалициловой кислотой 100 мг 1 раз в сутки; ОР = 0,26 (0,14–0,47).

+ Ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки по сравнению с ацетилсалициловой кислотой 100 мг 1 раз в сутки; ОР=0,44 (0,27–0,71), $p = 0,0009$ (номинальное).

++ Ривароксабан 10 мг 1 раз в сутки по сравнению с ацетилсалициловой кислотой 100 мг 1 раз в сутки; ОР=0,32 (0,18–0,55), $p < 0.0001$ (номинальное).

В дополнение к программе клинических исследований III фазы EINSTEIN было проведено проспективное неинтервенционное открытое когортное исследование (XALIA) с централизованной оценкой конечных точек, включавших в себя рецидив ВТЭ, большие кровотечения и летальный исход. Для оценки долгосрочной безопасности ривароксабана по сравнению со стандартной антикоагулянтной терапией в исследование клинической практики были включены 5142 пациента с острым ТГВ. Частота больших кровотечений, рецидивов ВТЭ и общая смертность при применении ривароксабана составили 0,7 %, 1,4 % и 0,5 % соответственно. Наблюдались различия в исходных характеристиках пациентов, включая возраст, наличие онкологических заболеваний и нарушение функции почек. Для коррекции исходных межгрупповых различий применялся предварительно заданный стратифицированный подбор по индексу соответствия, однако остаточное искажение могло повлиять на результаты. Скорректированная величина ОР больших кровотечений, рецидивов ВТЭ и общей смертности при применении ривароксабана по сравнению с препаратами стандартной терапии составила 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, полученные в клинической практике,

согласуются с установленным профилем безопасности по данному показанию к применению.

Более 40 000 пациентов из четырех стран без онкологического анамнеза получали ривароксабан для лечения или профилактики ТГВ и ТЭЛА в рамках пострегистрационного неинтервенционного исследования. Частота событий на 100 пациенто-лет в отношении клинически выраженных ВТЭ / тромбоэмболических осложнений, потребовавших госпитализации, варьировалась от 0,64 (95 % ДИ 0,40–0,97) в Великобритании до 2,30 (95 % ДИ 2,11–2,51) в Германии. Кровотечения, требовавшие госпитализации, развивались с частотой 0,31 (95 % ДИ 0,23–0,42) (внутричерепные кровоизлияния), 0,89 (95 % ДИ 0,67–1,17) (желудочно-кишечные кровотечения), 0,44 (95 % ДИ 0,26–0,74) (кровотечения из мочеполовой системы) и 0,41 (95 % ДИ 0,31–0,54) (остальные кровотечения) на 100 пациенто-лет.

Дети

Фармакодинамические эффекты

ПВ (Neoplastin), АЧТВ и анти-Ха активность, измеренная с помощью калиброванного количественного теста, тесно коррелируют с концентрациями препарата в плазме крови у детей. Корреляция между анти-Ха активностью и концентрацией ривароксабана в плазме крови является линейной с тангенсом угла наклона прямой, близким к 1. Возможны индивидуальные расхождения более высоких или более низких значений анти-Ха активности по сравнению с соответствующими концентрациями в плазме крови. В период лечения ривароксабаном проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется. Однако, если для этого есть клиническое обоснование, концентрацию ривароксабана можно измерить в мкл/л с помощью калиброванного количественного теста на анти-Ха активность (см. таблицу 14 в разделе 5.2, где приведены диапазоны наблюдаемых концентраций ривароксабана в плазме крови у детей). При использовании теста анти-Ха активности для количественной оценки концентрации ривароксабана в плазме крови у детей необходимо учитывать нижний предел количественной оценки. Пороговые значения для критериев эффективности или безопасности не установлены.

Клиническая эффективность и безопасность

Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у детей

Было проведено 6 открытых многоцентровых исследований с участием в общей сложности 727 детей с подтвержденной острой 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 один раз в сутки 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 детей (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.

Пациенты получали начальное лечение терапевтическими дозами нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина или фондапаринукса в течение как минимум 5 дней, после чего были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу ривароксабана в дозе, скорректированной по массе тела, или в группу препарата сравнения (гепарины, АВК) в течение основного 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 визуализация проводилась на этапе включения в исследование. После этого прием исследуемого препарата мог быть прекращен или, по усмотрению исследователя, продолжался суммарно до 12 месяцев (для детей младше 2 лет с катетер-ассоциированной ВТЭ до 3 месяцев).

Первичной конечной точкой эффективности была частота клинически выраженного 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, который не имел доступа к информации о распределении пациентов по группам лечения. Результаты оценки 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 конечная точка 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 клинически выраженного 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 в группе ривароксабана и у 43 из 165 пациентов в группе препарата сравнения. Эти результаты были в целом сопоставимы у детей разных возрастных групп. В группе ривароксабана у 119 (36,2 %) детей наблюдалось какое-либо кровотечение, возникшее на фоне терапии, в группе препарата сравнения – у 45 детей (27,8 %).

Таблица 12. Результаты оценки 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: клинически выраженный 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: клинически выраженный 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: клинически выраженный 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 %)
ТЭЛА с летальным исходом или без него	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 рандомизированные дети.

ДИ — доверительный интервал.

Таблица 13. Результаты оценки 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 в на фоне терапии	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

* Выборка для анализа безопасности, т.е. все рандомизированные дети, получившие по крайней мере одну дозу исследуемого лекарственного препарата.

Профили эффективности и безопасности ривароксабана были в целом сопоставимы у детей с ВТЭ и взрослых с ТГВ/ТЭЛА, однако доля пациентов с любым кровотечением среди детей с ВТЭ была выше, чем среди взрослых 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 всех трех тестов на антифосфолипидный синдром: наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину I). Исследование было прекращено досрочно после включения

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Представленная ниже информация основана на данных, полученных у взрослых пациентов.

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. Прием пищи не оказывает влияния на AUC и $C_{\max}$ ривароксабана в дозах 2,5 мг и 10 мг.

В связи со сниженной степенью всасывания при приеме таблеток дозировкой 20 мг натощак наблюдалась биодоступность 66 %. При приеме таблеток ривароксабана 20 мг во время еды отмечалось увеличение средней AUC на 39 % по сравнению с приемом натощак, то есть наблюдалось практически полное всасывание и высокая биодоступность. Ривароксабан в дозах 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 сутки при приеме натощак. При приеме ривароксабана в виде таблеток в дозировках 10 мг, 15 мг и 20 мг во время еды наблюдается дозозависимость. При более высоких дозах для ривароксабана характерна абсорбция, ограниченная растворением, уменьшение биодоступности и снижение скорости абсорбции при повышении дозы.

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

Всасывание ривароксабана зависит от места его высвобождения в желудочно-кишечном тракте. Снижение AUC и $C_{\max}$ на 29 % и 56 % соответственно, в сравнении с приемом целой таблетки, наблюдалось при введении гранулята ривароксабана в проксимальный

отдел тонкой кишки. Экспозиция препарата еще больше снижается при введении ривароксабана в дистальный отдел тонкой кишки или в восходящую ободочную кишку. Таким образом, следует избегать введения ривароксабана дистальнее желудка, поскольку это может привести к снижению 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 сопоставима с биодоступностью целой таблетки. Учитывая предсказуемый дозозависимый фармакокинетический профиль ривароксабана, результаты этого исследования биодоступности применимы также к более низким дозам ривароксабана.

Дети

Дети получали ривароксабан в виде таблеток или суспензии для приема внутрь во время или сразу после кормления или приема пищи, вместе с обычной порцией жидкости для обеспечения надлежащего дозирования у детей. Как у взрослых, так и у детей ривароксабан быстро всасывается после приема внутрь в лекарственной форме таблеток или гранул для приготовления суспензии для приема внутрь. Различий в скорости или степени всасывания между таблетками и суспензией для приема внутрь не наблюдалось. Данные о фармакокинетике у детей после внутривенного введения отсутствуют, поэтому абсолютная биодоступность ривароксабана у детей неизвестна. Было выявлено снижение относительной биодоступности при увеличении дозы (в мг/кг массы тела), что указывает на ограничение абсорбции при более высоких дозах, даже при приеме с пищей. Ривароксабан в таблетках 15 мг или 20 мг следует принимать во время кормления или во время еды (см. раздел 4.2).

Распределение

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

Дети

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

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

Биотрансформация и элиминация

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

Неизмененный ривароксабан является наиболее значимым соединением в плазме крови человека, основные или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким клиренсом. Период полувыведения после внутривенного введения в дозе 1 мг составляет около 4,5 часа. После приема внутрь выведение ограничено 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.

Дети

Специфичные данные о метаболизме у детей отсутствуют. Данные о фармакокинетике у детей после внутривенного введения ривароксабана отсутствуют. Клиренс у детей (в возрасте от 0 до <18 лет) после приема ривароксабана внутрь, спрогнозированный с помощью популяционного фармакокинетического моделирования, зависит от массы тела и может быть описан посредством аллометрической функции со средним значением 8 л/ч для пациента с массой тела 82,8 кг. Средние геометрические значения периода полувыведения ($t_{1/2}$), рассчитанные с помощью популяционного фармакокинетического моделирования, снижаются с уменьшением возраста и варьируют 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.

Особые группы пациентов

Пол

У взрослых мужчин и женщин клинически значимых различий в фармакокинетике и фармакодинамике не выявлено. Анализ полученных данных не выявил существенных различий в экспозиции ривароксабана у детей разного пола.

Лица пожилого возраста

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

Масса тела

У взрослых пациентов критическая масса тела (менее 50 кг или более 120 кг) лишь незначительно влияет на концентрацию ривароксабана в плазме крови (менее 25 %). Коррекции дозы не требуется.

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

Межэтнические различия

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

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

Нарушение функции печени

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

У пациентов с циррозом печени и нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд – Пью) средняя AUC ривароксабана была значительно повышена (в 2,3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами. AUC несвязанного препарата увеличилась в 2,6 раза. У этих пациентов также было снижено выведение ривароксабана почками, схожее с таковым у пациентов с нарушением функции почек

средней степени. Данные о применении у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствуют.

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

Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса В и С по классификации Чайлд – Пью (см. раздел 4.3).

Клинические данные о применении ривароксабана у детей с нарушением функции печени отсутствуют.

Нарушение функции почек

У взрослых пациентов наблюдалось увеличение экспозиции ривароксабана, коррелировавшее со снижением функции почек, которая оценивалась по клиренсу креатинина. У пациентов с нарушением функции почек легкой (клиренс креатинина 50–80 мл/мин), средней (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) и тяжелой степени (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) 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 нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени общее подавление активности фактора Ха увеличивалось в 1,5, 1,9 и 2,0 раза по сравнению со здоровыми добровольцами соответственно; ПВ также увеличивалось в 1,3, 2,2 и 2,4 раза соответственно.

Данные о применении ривароксабана у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин отсутствуют.

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

Применять препарат у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин не рекомендуется. При применении препарата у пациентов с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин следует соблюдать осторожность (см. раздел 4.4.)

Данные клинических исследований о применении ривароксабана у детей в возрасте 1 года и старше с нарушением функции почек средней или тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации < 50 мл/мин/1,73 м²) отсутствуют.

Фармакокинетические данные у пациентов

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

Среднее геометрическое концентраций (90 % интервал) в моменты отбора проб, примерно соответствующие максимальной и минимальной концентрациям в интервале дозирования, у детей с острой ВТЭ, получавших ривароксабан в дозе, зависящей от массы тела, для получения экспозиции, соответствующей экспозиции у взрослых пациентов с ТГВ, получающих препарат в дозе 20 мг 1 раз в сутки, представлены в таблице 14.

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

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

		(18,7–99,7)		(10,1–36,5)		(10,5–65,6)		(1,03–33,6)

н. р. – не рассчитывалось

Значения ниже нижнего предела количественного обнаружения (НПКО) были заменены на 1/2 НПКО для расчета статистических показателей (НПКО = 0,5 мкг/л).

Соотношение фармакокинетических параметров и фармакодинамических эффектов

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

Дети

Безопасность и эффективность ривароксабана у детей и подростков в возрасте до 18 лет по показанию профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения не установлены.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Рикулатрон, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки:

лактозы моногидрат

целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

кроскармеллоза натрия

гипромеллоза 6 сР

натрия лаурилсульфат

магния стеарат

Оболочка таблетки:

гипромеллоза 6 сР

титана диоксид (E171)

лактозы моногидрат

макрогол 4000 (E1521)

триацетин

железа оксид желтый (E172)

железа оксид красный (E172)

Рикулатрон, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки:

лактозы моногидрат

целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

кроскармеллоза натрия

гипромеллоза 6 сР

натрия лаурилсульфат

магния стеарат

Оболочка таблетки:

гипромеллоза 6 сР

титана диоксид (E171)

лактозы моногидрат

макрогол 4000 (E1521)

триацетин

железа оксид желтый (E172)

железа оксид красный (E172)

железа оксид черный (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Измельченные таблетки

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

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Рикулатрон, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 14 таблеток в блистере из комбинированного материала ориентированного полиамида/алюминиевой фольги/поливинилхлорида (ОПА/Ал/ПВХ) и фольги алюминиевой. По 1, 2, 3, 4 или 7 блистеров в картонную пачку вместе с листком-вкладышем.

По 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ориентированного полиамида/алюминиевой фольги/поливинилхлорида (ОПА/Ал/ПВХ) и фольги алюминиевой. По 1 или 10 блистеров в картонную пачку вместе с листком-вкладышем.

По 10 таблеток в однодозовом блистере из комбинированного материала ориентированного полиамида/алюминиевой фольги/поливинилхлорида (ОПА/Ал/ПВХ) и фольги алюминиевой. По 1 или 10 блистеров в картонную пачку вместе с листком-вкладышем.

Рикулатрон, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

По 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ориентированного полиамида/алюминиевой фольги/поливинилхлорида (ОПА/Ал/ПВХ) и фольги алюминиевой. По 1 или 10 блистеров в картонную пачку вместе с листком-вкладышем.

По 10 таблеток в однодозовом блистере из комбинированного материала ориентированного полиамида/алюминиевой фольги/поливинилхлорида (ОПА/Ал/ПВХ) и фольги алюминиевой. По 1 или 10 блистеров в картонную пачку вместе с листком-вкладышем.

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

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

Измельчение таблеток

Таблетки ривароксабана можно измельчить, суспендировать в 50 мл воды и ввести 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.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

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

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

Телефон: +7 495 987-15-55

Электронная почта: drugsafety@g-richter.ru

Республика Армения

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Армения

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

Телефон: +374 10 53-00-71

Электронная почта: drugsafety@gedeonrichter.am

Республика Беларусь

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Беларусь

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

Телефон, факс: +375 17 272-64-87

Телефон, факс: +375 17 215-25-21

Электронная почта: drugsafety.by@gedeonrichter.eu

Республика Казахстан

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Казахстан

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

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

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

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

Кыргызская Республика

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Кыргызской Республике

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

бизнес-центр «Аврора», офис 703

Телефон: +996 312 98-81-16

Электронная почта: drugsafety.ky@gedeonrichter.eu

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003000)-(РГ-RU)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ
РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 14 августа 2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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