ЛП-№(010523)-(РГ-RU) от 10.06.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.06.2025 № 14339
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

# ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Варокса МЛ, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

## 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ривароксабан.
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг ривароксабана.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4.).
Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-красного цвета, с гравировкой «10» на одной стороне и без гравировки на другой стороне.

## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

### 4.1. Показания к применению

Препарат Варокса МЛ показан к применению у взрослых (старше 18 лет):
- Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях;
- Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА.

### 4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования
*Профилактика ВТЭ у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях*
Рекомендованная доза ривароксабана составляет 10 мг 1 раз в день. Первую дозу следует принять через 6–10 часов после операции при условии достигнутого гемостаза.

Продолжительность лечения зависит от индивидуального риска возникновения венозной тромбоэмболии у пациента, который определяется типом ортопедической операции:
– для пациентов после большой операции на тазобедренном суставе рекомендованная продолжительность лечения составляет 5 недель;
– для пациентов после большой операции на коленном суставе рекомендованная продолжительность лечения составляет 2 недели.

*Действия при пропуске приема препарата*
В случае пропуска приема препарата пациенту следует принять таблетку препарата Варокса МЛ немедленно и на следующий день продолжить лечение по 1 таблетке в день, как и ранее.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.06.2025 № 14339
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

*Профилактика рецидивов ТГВ или ТЭЛА после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА*

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

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

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

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

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

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

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

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

*Действия при пропуске приема препарата*

Если прием очередной дозы пропущен при режиме дозирования 15 мг два раза в день (дни 1–21), пациент должен немедленно принять препарат Варокса МЛ для достижения суточной дозы 30 мг. Таким образом, две таблетки препарата Варокса МЛ в дозировке 15 мг могут быть приняты в один прием. На следующий день пациент должен продолжить регулярный прием препарата 15 мг два раза в день в соответствии с рекомендованным режимом.

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

*Перевод пациентов с лечения антагонистами витамина К (АВК) на препарат Варокса МЛ*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.06.2025 № 14339
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

При лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА следует прекратить лечение АВК и начать лечение препаратом Варокса МЛ при величине международного нормализованного отношения (МНО) ≤ 2,5.

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

*Перевод пациентов с препарата Варокса МЛ на лечение АВК*
Существует вероятность недостаточного антикоагулянтного эффекта при переводе пациентов с препарата Варокса МЛ на АВК. Необходимо обеспечить непрерывный и достаточный антикоагулянтный эффект во время перехода на альтернативный антикоагулянт. Следует иметь в виду, что препарат Варокса МЛ может способствовать повышению МНО.

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

*Перевод пациентов с парентеральных антикоагулянтов на препарат Варокса МЛ*
Пациентам, получающим парентеральный антикоагулянт, следует прекратить введение парентерального антикоагулянта и начать прием препарата Варокса МЛ за 0–2 часа до времени следующего планового введения парентерального препарата (например, низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения непрерывного парентерального введения препарата (например, внутривенного введения нефракционированного гепарина).

*Перевод пациентов с препарата Варокса МЛ на парентеральные антикоагулянты*
Следует ввести первую дозу парентерального антикоагулянта во время предполагаемого приема следующей дозы препарата Варокса МЛ.

Особые группы пациентов
*Пациенты с нарушением функции почек*
Имеющиеся ограниченные клинические данные демонстрируют значительное повышение концентраций ривароксабана в плазме крови у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина [КК] 15–29 мл/мин). Для лечения этой категории пациентов ривароксабан следует применять с осторожностью.

Применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов с КК менее 15 мл/мин (см. разделы 4.4. и 5.2.).

- При назначении препарата Варокса МЛ с целью профилактики ВТЭ взрослым пациентам, подвергающимся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях, с легкой (КК 50–80 мл/мин) или средней (КК 30–49 мл/мин) степенью нарушения функции почек, коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2.).
- При назначении препарата Варокса МЛ с целью лечения ТГВ и ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА пациентам с легкой степенью нарушения функции почек (КК 50–80 мл/мин) коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациентам со средней (КК 30–49 мл/мин) или тяжелой (КК 15–29 мл/мин) степенью нарушения функции почек следует принимать препарат Варокса МЛ в дозе 15 мг два раза в день на протяжении первых трех недель. Впоследствии, когда рекомендуемая доза препарата

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.06.2025 № 14339
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Варокса МЛ составит 20 мг один раз в день, следует предусмотреть снижение дозы с 20 мг до 15 мг один раз в день, если риск возникновения кровотечения у пациента выше риска рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Рекомендации по применению ривароксабана в дозе 15 мг основаны на фармакокинетическом моделировании и в клинических исследованиях не изучались (см. разделы 4.4., 5.1., 5.2.). Если рекомендованная доза составляет 10 мг один раз в день, коррекция дозы не требуется.

*Примечание*: информация о применении препарата Варокса МЛ в дозе 10 мг один раз в день у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с установкой стента и имеющих среднюю степень нарушения функции почек (КК 30–49 мл/мин), размещена в Общей характеристике лекарственного препарата Варокса МЛ, 15 мг, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

*Возраст/ Масса тела/ Пол*
Коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Дети
Безопасность и эффективность препарата Варокса МЛ, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют. Следовательно, препарат Варокса МЛ, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, не рекомендуется к применению у детей и подростков в возрасте до 18 лет.

Способ применения
Внутрь, независимо от приема пищи.

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетка препарата Варокса МЛ может быть измельчена и смешана с водой или яблочным пюре непосредственно перед приемом внутрь. Предварительно измельченная таблетка препарата Варокса МЛ может быть введена 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.
- Клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепные кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения).
- Повреждение или патологическое состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, недавние оперативные вмешательства на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга.
- Сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, дабигатрана этексилат, апиксабан и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан (см. раздел 4.2) или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.06.2025 № 14339
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

функционирования центрального венозного или артериального катетера (см. раздел 4.5.).
- Заболевания печени, протекающие с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью (см. раздел 5.2.).
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

**4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

Препарат Варокса МЛ следует применять с осторожностью:
- При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонии, заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) без активного изъязвления, которые потенциально могут привести к осложнениям в виде кровотечений (например, воспалительное заболевание кишечника, эзофагит, гастрит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь), сосудистой ретинопатии, при бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе). У пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения.
- При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КК 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови (см. раздел 4.5.).
- При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КК 15–29 мл/мин).
- Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами ВИЧ-протеаз (например, ритонавиром) (см. разделы 4.4. и 4.5.).
- У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ингибиторы агрегации тромбоцитов, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН).

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

Риск кровотечения

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

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

Некоторые подгруппы пациентов, указанные ниже, подвержены повышенному риску кровотечения. Необходимо тщательно наблюдать таких пациентов после начала лечения на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.06.2025 № 14339
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

признаки и симптомы осложнений в виде кровотечений и анемии (см. раздел 4.8.). Для пациентов, получающих препарат Варокса МЛ для профилактики ВТЭ после большой ортопедической операции, это может быть осуществлено путем проведения регулярных физикальных обследований, тщательного контроля за состоянием дренажа послеоперационной раны, а также путем периодического определения уровня гемоглобина. При любом необъяснимом снижении гемоглобина или артериального давления необходимо искать источник кровотечения.

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

Нарушение функции почек

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Применение препарата Варокса МЛ не рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) или ингибиторами ВИЧ-протеаз (например, ритонавиром). Эти препараты являются мощными ингибиторами CYP3A4 и Р-гликопротеина. Таким образом, эти препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимых значений (в 2,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечений (см. раздел 4.5.).

Следует соблюдать осторожность, если пациент одновременно получает лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, такие как НПВП, ацетилсалициловую кислоту и ингибиторы агрегации тромбоцитов или СИОЗС и СИОЗСН.

Пациентам с риском развития язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть назначено соответствующее профилактическое лечение (см. раздел 4.5.).

Другие факторы риска кровотечений

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

- пациентов с врожденной или приобретенной склонностью к кровотечениям;
- пациентов с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонией;
- пациентов с другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта без активного изъязвления, которые потенциально могут привести к осложнениям в виде кровотечений (например, воспалительное заболевание кишечника, эзофагит, гастрит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь);
- пациентов с сосудистой ретинопатией;
- пациентов с бронхоэктазами или легочным кровотечением в анамнезе.

Пациенты со злокачественными новообразованиями

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.06.2025 № 14339
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

Пациенты с искусственными клапанами сердца

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

Пациенты с антифосфолипидным синдромом

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

Оперативные вмешательства при переломе проксимальных отделов бедренной кости

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

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

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

Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция

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

Риск этих событий может повышаться при послеоперационном применении постоянных катетеров или сопутствующей терапии лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз. Травматичное выполнение эпидуральной или спинальной пункции или повторная пункция также могут повышать риск. Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость ног, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических расстройств необходима срочная диагностика и лечение. Врач должен сопоставить потенциальную пользу и риск перед проведением спинномозгового

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.06.2025 № 14339
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

вмешательства пациентам, получающим антикоагулянты, или пациентам, которым планируется назначение антикоагулянтов с целью профилактики тромбозов.

С целью снижения потенциального риска кровотечения, ассоциированного с одновременным применением ривароксабана и выполнением нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезии или спинальной пункции, следует учитывать фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку или удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию лучше проводить тогда, когда антикоагулянтный эффект ривароксабана оценивается как слабый (см. раздел 5.2.). Эпидуральный катетер извлекают не ранее чем через 18 часов после приема последней дозы ривароксабана. Прием следующей дозы ривароксабана следует осуществлять не ранее чем через 6 часов после извлечения эпидурального катетера.

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

Хирургические операции и вмешательства
Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием препарата Варокса МЛ, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, следует прекратить, по крайней мере, за 24 часа до вмешательства, если это возможно, и на основании заключения врача.

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

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

Пожилой возраст
Риск кровотечения может увеличиваться с возрастом (см. раздел 5.2.).

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

Вспомогательные вещества
Препарат Варокса МЛ содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

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

**4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Ингибиторы CYP3A4 и Р-гликопротеина
Совместное применение ривароксабана и кетоконазола (400 мг 1 раз в день) или ритонавира (600 мг 2 раза в день) приводило к повышению средней площади под фармакокинетической кривой «плазменная концентрация− время» (AUC) ривароксабана в 2,6 раза/2,5 раза и увеличению средней максимальной концентрации ($C_{max}$) ривароксабана в 1,7 раза/1,6 раза со

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.06.2025 № 14339
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

значительным усилением фармакодинамического действия препарата, что может приводить к увеличению риска кровотечения. В связи с этим применение препарата Варокса МЛ не рекомендуется пациентам, получающим сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми препаратами, такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол, или ингибиторы протеазы ВИЧ. Эти активные вещества являются мощными ингибиторами и CYP3A4, и P-гликопротеина (см. раздел 4.4.).

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

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

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

Флуконазол (400 мг 1 раз в день), который считается умеренным ингибитором CYP3A4, вызывал увеличение средней AUC ривароксабана в 1,4 раза и увеличение средней $C_{max}$ в 1,3 раза. Взаимодействие с флуконазолом считается клинически незначимым для большинства пациентов, но может быть потенциально значимым для пациентов из группы высокого риска (для пациентов с нарушением функции почек) (см. раздел 4.4.).

Следует избегать совместного применения ривароксабана с дронедароном в связи с ограниченностью клинических данных о совместном применении.

Антикоагулянты

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

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

НПВП/ингибиторы агрегации тромбоцитов

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

Не наблюдалось клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при совместном применении ривароксабана и 500 мг ацетилсалициловой

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.06.2025 № 14339
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

кислоты.

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

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

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

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

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов ривароксабана во время переходного периода, в качестве тестов, на которые не оказывает влияние варфарин, можно использовать определение активности анти-фактора Ха, PiCT и HepTest. Начиная с 4-го дня после приема последней дозы варфарина все лабораторные показатели (в том числе ПВ, АЧТВ, ингибирование активности фактора Ха и ЭПТ) отражали исключительно влияние ривароксабана.

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

Фармакокинетического взаимодействия между варфарином и ривароксабаном не наблюдалось.

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

Сопутствующее применение других препаратов
Клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.06.2025 № 14339
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

при совместном применении ривароксабана с мидазоламом (субстрат CYP3A4), дигоксином (субстрат Р-гликопротеина), аторвастатином (субстрат CYP3A4 и Р-гликопротеина) или омепразолом (ингибитор протонной помпы) не наблюдалось. Ривароксабан не ингибирует и не индуцирует никакие основные изоформы CYP, подобные CYP3A4.

Клинически значимых взаимодействий с продуктами питания не наблюдалось (см. раздел 4.2.).

Влияние на лабораторные параметры
Влияние на результаты проб на параметры свертывания (ПВ, АЧТВ, HepTest) соответствует ожидаемому с учетом механизма действия ривароксабана (см. раздел 5.1.).

**4.6. Фертильность, беременность и лактация**

Беременность
Безопасность и эффективность применения ривароксабана у беременных женщин не установлены. Данные, полученные в исследованиях на животных, показали выраженную репродуктивную токсичность. Вследствие возможной репродуктивной токсичности, риска развития кровотечения и данных о способности ривароксабана проникать через плаценту, препарат Варокса МЛ 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 на экспериментальных животных, показывают, что ривароксабан выделяется с грудным молоком. Препарат Варокса МЛ противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3.).
Необходимо принять решение об отмене грудного вскармливания или прекращении 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**

При применении ривароксабана отмечались случаи обмороков и головокружения, которые могут влиять на способность управлять транспортными средствами или другими механизмами (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 69608 взрослых пациентов в девятнадцати исследованиях III фазы, а также 412 пациентов детского возраста в двух исследованиях II фазы и одном исследовании III фазы принимали ривароксабан.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.06.2025 № 14339
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

| **Клиническое состояние, при котором проводилось исследование III фазы** | **Число пациентов*** | **Суммарная суточная доза** | **Максимальная продолжительность лечения** |
|---|---|---|---|
| Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава | 6097 | 10 мг | 39 дней |
| Профилактика венозной тромбоэмболии у госпитализированных по медицинским показаниям пациентов | 3997 | 10 мг | 39 дней |
| Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА | 6790 | День 1–21: 30 мг<br>Начиная с 22 дня: 20 мг<br>После минимум 6 месяцев терапии: 10 мг или 20 мг | 21 месяц |
| Лечение венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и профилактика рецидивов ВТЭ у новорожденных и детей в возрасте <18 лет после начальной стандартной антикоагулянтной терапии | 329 | Доза, скорректированная в зависимости от массы тела, для достижения фармакологического действия, эквивалентного таковому у взрослых, получавших 20 мг ривароксабана один раз в день для лечения ТГВ и ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА | 12 месяцев |
| Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения | 7750 | 20 мг | 41 месяц |
| Профилактика атеротромботических осложнений у пациентов после | 10225 | 5 мг или 10 мг соответственно, в комбинации с ацетилсалициловой | 31 месяц |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.06.2025 № 14339
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

| | | | |
|---|---|---|---|
| острого коронарного синдрома (ОКС) | | кислотой или ацетилсалициловой кислотой с клопидогрелом или тиклопидином | |
| Профилактика атеротромботических событий у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) | 18244 | 5 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой или 10 мг в монотерапии | 47 месяцев |
| | 3256** | 5 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой | 42 месяца |

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

Наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов, принимавших ривароксабан, являлись кровотечения (см. раздел 4.4. и Таблицу 4). Наиболее частыми кровотечениями являлись носовое кровотечение (4,5 %) и желудочно-кишечное кровотечение (3,8 %).

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

| **Клиническое состояние, при котором проводилось исследование III фазы** | **Любое кровотечение** | **Анемия** |
|---|---|---|
| Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава | 6,8 % пациентов | 5,9 % пациентов |
| Профилактика венозной тромбоэмболии у госпитализированных по медицинским показаниям пациентов | 12,6 % пациентов | 2,1 % пациентов |
| Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА | 23 % пациентов | 1,6 % пациентов |
| Лечение венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и профилактика рецидивов ВТЭ у новорожденных и детей в возрасте <18 лет после начальной стандартной антикоагулянтной терапии | 39,5 % пациентов | 4,6 % пациентов |
| Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения | 28 событий на 100 пациенто-лет | 2,5 события на 100 пациенто-лет |
| Профилактика атеротромботических осложнений у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС) | 22 события на 100 пациенто-лет | 1,4 события на 100 пациенто-лет |
| Профилактика атеротромботических событий у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) | 6,7 события на 100 пациенто-лет | 0,15 события на 100 пациенто-лет** |
| | 8,38 событий на 100 пациенто-лет# | 0,74 события на 100 пациенто-лет***# |

* Во всех клинических исследованиях ривароксабана все случаи кровотечения собираются, репортируются и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.06.2025 № 14339
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

оцениваются.
** В исследовании COMPASS в качестве предупредительного выборочного подхода применялась низкая частота возникновения анемии.
*** При сборе данных о нежелательных явлениях применялся предустановленный выборочный подход.
# Из исследования VOYAGER PAD

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления. Частота возникновения нежелательных реакций классифицирована следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но <1/10), нечасто (≥ 1/1000, но <1/100), редко (≥ 1/10 000, но <1/1000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В пределах каждого системно-органного класса нежелательные реакции перечислены в порядке уменьшения их частоты.

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

| Часто | Нечасто | Редко | Очень редко | Частота неизвестна |
|---|---|---|---|---|
| **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы** | | | | |
| Анемия (включая соответствующие лабораторные показатели) | Тромбоцитоз (включая повышение количества тромбоцитов)[A], тромбоцитопения | | | |
| **Нарушения со стороны иммунной системы** | | | | |
| | Аллергическая реакция, аллергический дерматит, ангионевротический отек и аллергический отек | | Анафилактические реакции, включая анафилактический шок | |
| **Нарушения со стороны нервной системы** | | | | |
| Головокружение, головная боль | Внутримозговое и внутричерепное кровоизлияние, обморок | | | |
| **Нарушения со стороны органа зрения** | | | | |
| Кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву) | | | | |
| **Нарушения со стороны сердца** | | | | |
| | Тахикардия | | | |
| **Нарушения со стороны сосудов** | | | | |
| Снижение артериального давления, гематома | | | | |
| **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения** | | | | |
| Носовое кровотечение, | | | Эозинофильная пневмония | |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.06.2025 № 14339
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| кровохарканье | | | | |
| **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта** | | | | |
| Кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в ЖКТ и боль в животе, диспепсия, тошнота, запор[A], диарея, рвота[A] | Сухость во рту | | | |
| **Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей** | | | | |
| Повышение активности трансаминаз | Нарушение функции печени, повышение концентрации билирубина, повышение активности щелочной фосфатазы[A] крови, повышение активности ГГТ[A] | Желтуха, повышение концентрации конъюгирован-ного билирубина (при сопутствующем повышении активности АЛТ или без него), холестаз, гепатит (включая гепа-тоцеллюлярное повреждение) | | |
| **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей** | | | | |
| Кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованно-го зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния | Крапивница | | Синдром Стивенса-Джонсона/ токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром | |
| **Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани** | | | | |
| Боль в конечностях[A] | Гемартроз | Кровоизлияние в мышцу | | Компартмент-синдром, вторичный к кровотечению |
| **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей** | | | | |
| Кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию[B]), нарушение функции почек (включая повышение концентрации | | | | Почечная недостаточность / острая почечная недостаточность, вторичные к кровотечению и достаточные, чтобы привести к гипоперфузии, нефропатия, |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.06.2025 № 14339
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| креатинина крови, повышение концентрации мочевины крови | | | | ассоциированная с приемом антикоагулянтов |
| **Общие нарушения и реакции в месте введения** | | | | |
| Лихорадка[A], периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению) | Ухудшение общего самочувствия (включая недомогание) | Локальный отек[A] | | |
| **Лабораторные и инструментальные данные** | | | | |
| | Повышение активности ЛДГ[A], повышение активности липазы[A], повышение активности амилазы[A] | | | |
| **Травмы, интоксикации и осложнения процедур** | | | | |
| Кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперацион-ную анемию и кровотечение из раны), гематома, выделение секрета из раны[A] | | Сосудистая псевдоаневризма[C] | | |

[A]: наблюдались при профилактике ВТЭ у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного сустава или коленного сустава.
[B]: наблюдались при лечении ТГВ, ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА как очень частые у женщин моложе 55 лет.
[C]: наблюдались как нечастые в рамках профилактики атеротромботических событий у пациентов после ОКС (после 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 идентифицировано не было.

Описание отдельных нежелательных реакций

Учитывая фармакодинамический механизм действия, применение препарата Варокса МЛ может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых тканей и органов, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируют в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии (см. раздел 4.9.).

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.06.2025 № 14339
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

количественной оценки клинической значимости явных кровотечений в случаях, когда применимо. Риск развития кровотечений может быть повышенным у определенных групп пациентов, например, у пациентов с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз (см. раздел 4.4.). Менструальное кровотечение может быть более обильным и/или продолжительным.

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

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

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 Российской Федерации
109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Тел.: +7 800 550 99 03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

**4.9. Передозировка**

Симптомы

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

Лечение

Специфическим антидотом, подавляющим фармакодинамическое действие ривароксабана, является андексанет альфа.
В случае передозировки для снижения всасывания ривароксабана можно использовать активированный уголь.

*Лечение кровотечений*

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием ривароксабана следует отложить или, при необходимости, отменить лечение. Период полувыведения ривароксабана у взрослых составляет приблизительно 5–13 часов (см. раздел 5.2.). Лечение должно быть индивидуальным в зависимости от тяжести и локализации кровотечения. При необходимости можно применять соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при тяжелых носовых кровотечениях), хирургический гемостаз с процедурами контроля за

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.06.2025 № 14339
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

кровотечением, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы, в зависимости от того, возникла анемия или коагулопатия) или тромбоцитов.

Если перечисленные выше мероприятия не приводят к устранению кровотечения, может быть назначен специфический антидот ингибитора фактора Xa (андексанет альфа), который подавляет фармакодинамическое действие ривароксабана, или специфические прокоагулянтные препараты, например, концентрат протромбинового комплекса, концентрат активированного протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор VIIa (rf VIIa). Однако в настоящее время опыт применения данных лекарственных препаратов у пациентов, получающих ривароксабан, весьма ограничен. Данные рекомендации также основаны на ограниченных доклинических данных. Необходимо предусмотреть пересмотр дозы рекомбинантного фактора VIIa и титрование в зависимости от снижения активности кровотечения. В зависимости от местной доступности, в случае большого кровотечения следует рассмотреть возможность консультации со специалистом по коагуляции (см. раздел 5.1.).

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; прямые ингибиторы фактора Xa.

Код АТХ: B01AF01

Механизм действия
Ривароксабан – высокоселективный прямой ингибитор фактора Xa, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь.

Активация фактора X с образованием фактора Xa через внутренний и внешний пути свертывания играет центральную роль в коагуляционном каскаде. Фактор Xa является компонентом формирующегося протромбиназного комплекса, действие которого приводит к прямому превращению протромбина в тромбин. В результате эти реакции приводят к формированию фибринового тромба и активации тромбоцитов тромбином. Одна молекула фактора Xa катализирует образование более 1000 молекул тромбина, что получило название «тромбинового взрыва». Скорость реакции связанного в протромбиназе фактора Xa увеличивается в 300000 раз по сравнению с таковой свободного фактора Xa, что обеспечивает резкий скачок в уровне тромбина. Селективные ингибиторы фактора Xa могут остановить «тромбиновый взрыв». Таким образом, ривароксабан оказывает влияние на результаты некоторых специфических или общих лабораторных исследований, применяемых для оценки свертывающих систем.

Фармакодинамические эффекты
У человека наблюдается дозозависимое ингибирование активности фактора Xa. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на протромбиновое время, которое хорошо коррелирует с концентрациями ривароксабана в плазме крови ($r = 0,98$), если для анализа

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.06.2025 № 14339
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

используется набор Neoplastin. При использовании других реактивов результаты будут отличаться. Протромбиновое время 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-процентили для протромбинового времени (Neoplastin) через 2–4 часа после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 17 до 32 секунд при приеме 15 мг ривароксабана два раза в день, и от 15 до 30 секунд при приеме 20 мг ривароксабана один раз в день.

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

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

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

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

Особые группы пациентов

*Влияние на корригированный интервал QT*

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

*Пациенты с высоким риском тройного позитивного антифосфолипидного синдрома*

В спонсируемом исследователем рандомизированном открытом многоцентровом исследовании с заслепленной оценкой конечных точек ривароксабан изучался в сравнении с варфарином у пациентов с тромбозом в анамнезе, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром с высоким риском тромбоэмболических событий (положительный результат для всех трех тестов на антифосфолипидный синдром: наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину I). После включения 120 пациентов исследование было прекращено досрочно по причине повышенной частоты тромбоэмболических событий у пациентов в группе ривароксабана по сравнению с терапией варфарином. Средняя продолжительность периода наблюдения составила 569 дней. 59 пациентов были рандомизированы в группу ривароксабана в дозе 20 мг (15 мг для пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин) и 61 – в группу варфарина

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.06.2025 № 14339
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

(МНО 2,0–3,0). Тромбоэмболические события произошли у 12 % пациентов, рандомизированных в группу ривароксабана (4 ишемических инсульта и 3 инфаркта миокарда). У пациентов, рандомизированных в группу варфарина, события не были зарегистрированы. Большое кровотечение произошло у 4 пациентов (7 %) из группы ривароксабана и 2 пациентов (3 %) из группы варфарина.

**5.2. Фармакокинетические свойства**

Абсорбция

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

При приеме ривароксабана внутрь в виде таблеток дозировкой 2,5 мг и 10 мг препарат всасывается практически полностью, при этом его биодоступность высокая (80–100 %) независимо от приема пищи. Совместный с пищей прием ривароксабана в дозе 2,5 мг и 10 мг не влияет на AUC и $C_{max}$. Ривароксабан в форме таблеток дозировкой 2,5 мг и 10 мг может назначаться для приема во время еды или независимо от приема пищи.

Фармакокинетика ривароксабана практически линейна в дозах до 15 мг один раз в день. При более высоких дозах ривароксабан демонстрирует абсорбцию, ограниченную растворением, с уменьшением биодоступности и снижением скорости абсорбции по мере повышении дозы. Это более выражено при приме натощак, чем при приеме во время еды.

Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной межиндивидуальной вариабельностью (вариационный коэффициент) в диапазоне от 30 до 40 %, за исключением дня проведения хирургической операции и следующего дня, когда вариабельность экспозиции высокая (70 %).

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

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

Распределение

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

Биотрансформация и элиминация

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

Ривароксабан метаболизируется посредством изоферментов CYP3A4, CYP2J2, а также при помощи механизмов, независимых от системы цитохромов. Основными участками

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.06.2025 № 14339
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

биотрансформации являются окисление морфолиновой группы и гидролиз амидных связей. Согласно данным, полученным *in vitro*, ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков P-gp (P-гликопротеина) и Bcrp (белка устойчивости рака молочной железы). Неизмененный ривароксабан является единственным активным соединением в человеческой плазме, значимые или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким клиренсом. После внутривенного введения 1 мг ривароксабана период полувыведения составляет около 4,5 часов. После перорального приема элиминация ограничена скоростью абсорбции. При выведении ривароксабана из плазмы конечный период полувыведения составляет от 5 до 9 часов у молодых пациентов и от 11 до 13 часов у пожилых пациентов.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

*Пол*

У мужчин и женщин клинически значимых различий фармакокинетики не обнаружено.

*Пациенты пожилого возраста*

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

*Масса тела*

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

*Межэтнические различия*

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

*Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с нарушением функции почек наблюдалось увеличение площади под кривой «концентрация – время» ривароксабана, обратно пропорциональное степени снижения почечной функции, оцениваемой по клиренсу креатинина. У пациентов с легкой (КК 50–80 мл/мин), средней (КК 30–49 мл/мин) и тяжелой (КК 15–29 мл/мин) степенью почечной недостаточности концентрации ривароксабана в плазме крови (AUC) были повышены в 1,4, 1,5 и 1,6 раза соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным.

У пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью нарушения функции почек общее подавление активности фактора Xa увеличивалось в 1,5, 1,9 и 2,0 раза соответственно по сравнению со здоровыми добровольцами; протромбиновое время также увеличивалось в 1,3, 2,2 и 2,4 раза соответственно.

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

Считается, что ривароксабан не будет выводиться с помощью гемодиализа в связи с высоким связыванием с белками плазмы.

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

*Пациенты с нарушением функции печени*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.06.2025 № 14339
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

У взрослых пациентов с циррозом печени с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по Чайлд-Пью) фармакокинетика ривароксабана лишь незначительно отличалась от соответствующих показателей в контрольной группе здоровых испытуемых (в среднем отмечалось увеличение AUC ривароксабана в 1,2 раза).

У пациентов с циррозом печени с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) средняя AUC ривароксабана была значимо повышена (в 2,3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами. Значение несвязанной AUC было повышено в 2,6 раза. Скорость выведения ривароксабана почками у таких пациентов была снижена так же, как и у пациентов со средней степенью почечной недостаточности. Данные по пациентам с тяжелой почечной недостаточностью отсутствуют.

Подавление активности фактора Ха у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) было выражено в 2,6 раза сильнее, чем у здоровых добровольцев; протромбиновое время также в 2,1 раза превышало показатели у здоровых добровольцев. Пациенты с печеночной недостаточностью средней степени тяжести более чувствительны к ривароксабану, что является следствием более тесной взаимосвязи фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров, особенно между концентрацией и протромбиновым временем.

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

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

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

Взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и активностью фактора Ха наилучшим образом продемонстрирована с использованием модели $E_{max}$. Модель линейной регрессии лучше демонстрирует взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и значением протромбинового времени. Угловой коэффициент значительно менялся в зависимости от реактивов, используемых для определения протромбинового времени. При использовании набора Neoplastin исходное значение протромбинового времени составило около 13 сек с наклоном линии около 3–4 сек/(100 мкг/л). Результаты анализа соотношения ФК/ФД в исследованиях II и III фазы соответствовали аналогичным показателям у здоровых пациентов. На исходный уровень фактора Ха и протромбиновое время у пациентов оказывала влияние хирургическая операция, что приводило к разнице в наклоне линии концентрация – протромбиновое время между днем после операции и стабильным состоянием.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.06.2025 № 14339
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

целлюлоза микрокристаллическая
лактозы моногидрат
кроскармеллоза натрия
гипромеллоза 5 cps
натрия лаурилсульфат
магния стеарат.
Пленочная оболочка (Опадрай розовый 03F540164):
гипромеллоза
титана диоксид (Е171)
макрогол
краситель железа оксид красный (Е172)

**6.2. Несовместимость**

Не применимо.

**6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

Измельченные таблетки
Измельченные таблетки препарата Варокса МЛ стабильны в воде и в яблочном пюре в течение 4 часов.

**6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

При температуре ниже 25 °С.

**6.5. Характер и содержание упаковки**

По 10 таблеток в блистер из Ал-ПВХ, ламинированный прозрачной пленкой АКЛАР. По 1, 3, 5 или 10 блистеров вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

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

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

Измельчение таблеток
Таблетка ривароксабана может быть измельчена, суспендирована в 50 мл воды и введена через назогастральный или желудочный зонд для кормления после подтверждения положения зонда в желудке. После этого необходимо смыть остатки препарата со стенок зонда водой. В связи с тем, что абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения действующего вещества, необходимо избегать введения ривароксабана дистальнее желудка, в противном случае это может привести к снижению абсорбции и, следовательно, к снижению экспозиции действующего вещества. После приема таблеток ривароксабана дозировкой 10 мг незамедлительный прием энтерального питания не требуется.

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Индия
Микро Лабс Лимитед

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.06.2025 № 14339
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

31, Рейс Корс Роуд, Бангалор – 560 001, Карнатака

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:
Российская Федерация
Представительство компании «Микро Лабс Лимитед»
Адрес: 117198, г. Москва, ул. Ленинский проспект, д. 113/1, офис 314 Е
Тел./факс: +7 (495) 937 27 70/71

## 8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ

## 9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Варокса МЛ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://eec.eaeunion.org