**Листок-вкладыш – информация для пациента**

**Рикулатрон, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой**
**Рикулатрон, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой**
Действующее вещество: ривароксабан

**Перед приемом препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.**
- Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.
- Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу или работнику аптеки.
- Препарат назначен именно Вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.
- Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

**Содержание листка-вкладыша**

1. Что из себя представляет препарат Рикулатрон и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед приемом препарата Рикулатрон.
3. Прием препарата Рикулатрон.
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата Рикулатрон.
6. Содержимое упаковки и прочие сведения.


## 1. Что из себя представляет препарат Рикулатрон и для чего его применяют

Препарат Рикулатрон содержит действующее вещество ривароксабан. Он относится к антитромботическим средствам (антикоагулянтам), то есть лекарственным препаратам, которые блокируют образование тромбов. Его действие основано на подавлении фактора свертывания крови (фактор Ха) и снижении образования тромбина, что приводит к уменьшению формирования тромбов в кровеносных сосудах.

**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:*
- для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения;
- для лечения тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактики рецидивов тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии.

*Дети:*
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой дозировкой 15 мг:
- для лечения венозной тромбоэмболии и профилактики рецидивов венозной тромбоэмболии 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, покрытые пленочной оболочкой дозировкой 20 мг:
- для лечения венозной тромбоэмболии и профилактики рецидивов венозной тромбоэмболии у детей и подростков в возрасте до 18 лет с массой тела более 50 кг после не менее 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии.

**Способ действия препарата Рикулатрон**
Препарат подавляет фактор свертывания крови (фактор Ха) и снижает образование тромбина, что приводит к уменьшению формирования тромбов в кровеносных сосудах. Препарат Рикулатрон не подавляет активность тромбина и не воздействует на клетки крови, называемые тромбоцитами.
Если улучшение не наступило или Вы чувствуете ухудшение, необходимо обратиться к врачу.

## 2. О чем следует знать перед приемом препарата Рикулатрон

**Противопоказания**
**Не принимайте препарат Рикулатрон**
- если у Вас аллергия на ривароксабан или любые другие компоненты препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша);
- если у Вас обильное кровотечение;
- если у Вас есть заболевание, повышающее риск развития серьезного кровотечения (например, язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки, опухоль, травма или кровоизлияние в головной или спинной мозг, недавно перенесенная хирургическая операция на головном, спинном мозге или на глазах, аномалии сосудов или варикозные вены пищевода);
- если Вы принимаете лекарственные препараты для предупреждения образования тромбов (например, варфарин, дабигатрана этексилат, апиксабан или гепарин), за исключением случаев перехода с одного антикоагулянтного препарата на другой или случаев применения гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера;
- если у Вас заболевание печени, которое сопровождается повышенным риском кровотечения;
- если Вы беременны или кормите ребенка грудью.

Сообщите лечащему врачу, если что-либо из этого относится к Вам.

**Особые указания и меры предосторожности**
Перед приемом препарата Рикулатрон проконсультируйтесь с лечащим врачом или работником аптеки. Обязательно предупредите Вашего лечащего врача, если что-либо из нижеуказанных пунктов относится к Вам:
- если у Вас повышен риск кровотечения, который может наблюдаться в следующих ситуациях:
  - если у Вас тяжелое заболевание почек, так как функция почек влияет на выведение препарата из организма;
  - если Вы принимаете другие лекарственные препараты для предупреждения образования тромбов (например, варфарин, дабигатрана этексилат, апиксабан или гепарин), при переходе с одного антикоагулянтного препарата на другой или при введении гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера (см. раздел «Другие препараты и препарат Рикулатрон»);
  - если у Вас нарушения свертываемости крови;
  - если у Вас очень высокое артериальное давление, не поддающееся лечению лекарственными препаратами;
  - если у Вас заболевание желудка или кишечника, которое может привести к кровотечению (такое как воспаление желудка или кишечника, воспаление пищевода), например, вследствие заброса желудочного сока в пищевод (гастроэзофагеальной рефлюксной болезни);
  - если у Вас нарушение со стороны кровеносных сосудов глазного дна (ретинопатия);

- если у Вас заболевание легких, при котором бронхи расширены и заполнены гноем (бронхоэктазы), или легочное кровотечение в прошлом;
- если у Вас установлен искусственный клапан сердца;
- если у Вас заболевание под названием антифосфолипидный синдром (нарушение со стороны иммунной системы, вызывающее повышенный риск образования тромбов), сообщите об этом врачу; он примет решение о необходимости изменения лечения;
- если Ваш лечащий врач решит, что Ваше артериальное давление нестабильно, или Вам проводится другое запланированное лечение (тромболизис) или хирургическая процедура (тромбэктомия) с целью удаления тромба из сосудов легких.

Если что-либо из вышеперечисленного относится к Вам, обязательно сообщите об этом лечащему врачу. Врач решит, следует ли Вам принимать этот препарат и нуждаетесь ли Вы в более тщательном наблюдении.

**Хирургические вмешательства**
- Очень важно принимать препарат Рикулатрон до и после хирургического вмешательства именно в то время, которое Вам указал лечащий врач;
- если во время хирургического вмешательства был установлен катетер или проведена пункция в область спинного мозга (например, для эпидуральной или спинальной анестезии, то есть обезболивания):
  - очень важно принимать препарат Рикулатрон до и после введения или удаления катетера именно в то время, которое Вам указал лечащий врач;
  - незамедлительно сообщите лечащему врачу, если по окончании анестезии Вы почувствуете онемение или слабость в ногах или заметите у себя нарушение в работе кишечника или мочевого пузыря. В этом случае может потребоваться оказание неотложной помощи.

**Дети и подростки**
Не давайте препарат в дозировке 15 мг детям от 0 до 18 лет с массой тела менее 30 кг для лечения и профилактики рецидивов венозной тромбоэмболии.
Не давайте препарат в дозировке 20 мг детям от 0 до 18 лет с массой тела менее 50 кг для лечения и профилактики рецидивов венозной тромбоэмболии.
Не давайте препарат детям от 0 до 18 лет по показаниям для взрослых, поскольку безопасность и эффективность применения лекарственного препарата Рикулатрон у детей и подростков по этим показаниям не установлены. Данные отсутствуют.

**Другие препараты и препарат Рикулатрон**
Сообщите лечащему врачу или работнику аптеки о том, что Вы принимаете, недавно принимали или можете начать принимать какие-либо другие препараты, в том числе отпускаемые без рецепта.
- **Если Вы принимаете**
  - флуконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кетоконазол (лекарственные препараты для лечения грибковых инфекций), кроме случаев, когда эти препараты наносятся только на кожу;
  - кларитромицин, эритромицин (лекарственные препараты для лечения бактериальных инфекций);
  - ритонавир (противовирусный препарат для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)/ синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД));
  - эноксапарин, клопидогрел, варфарин или другие препараты для уменьшения свертываемости крови (см. раздел «Особые указания и меры

предосторожности»);
- противовоспалительные и обезболивающие препараты, например, напроксен или ацетилсалициловую кислоту;
- дронедарон (препарат для лечения нарушения ритма сердца);
- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (препараты для лечения депрессии).

Если что-либо из вышеперечисленного относится к Вам, сообщите лечащему врачу, прежде чем принимать препарат Рикулатрон, поскольку действие препарата Рикулатрон может усилиться. Лечащий врач решит, следует ли Вам принимать этот препарат и нуждаетесь ли Вы в более тщательном наблюдении.
Если лечащий врач считает, что у Вас высок риск развития язвы желудка или кишечника, он также может назначить Вам профилактическое противоязвенное лечение.

- **Если Вы принимаете**
  - фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал (препараты для лечения эпилепсии);
  - препараты зверобоя продырявленного (растительное средство, применяемое для лечения депрессии);
  - рифампицин (антибиотик).

Если что-либо из вышеперечисленного относится к Вам, сообщите лечащему врачу, прежде чем принимать препарат Рикулатрон, поскольку эффект препарата Рикулатрон может снизиться. Лечащий врач решит, следует ли Вам принимать этот препарат и нуждаетесь ли Вы в более тщательном наблюдении.

**Беременность и грудное вскармливание**
Если Вы беременны или кормите грудью, думаете, что забеременели, или планируете беременность, перед началом приема препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом или работником аптеки.
Не принимайте препарат Рикулатрон, если Вы беременны или кормите грудью. Если есть вероятность, что Вы можете забеременеть, используйте надежные методы контрацепции, пока Вы принимаете препарат Рикулатрон. Если Вы забеременеете во время приема этого препарата, немедленно сообщите об этом лечащему врачу, который решит, какое лечение Вам подходит.
Вы должны отказаться от грудного вскармливания во время лечения препаратом Рикулатрон или прекратить лечение, если решите продолжить грудное вскармливание. Посоветуйтесь с лечащим врачом.

**Управление транспортными средствами и работа с механизмами**
Препарат Рикулатрон может вызвать головокружение (часто) или обморок (нечасто) (см. раздел 4 «Возможные нежелательные реакции»). Вы не должны управлять автомобилем, ездить на велосипеде или работать с какими-либо инструментами или механизмами, если у Вас возникнут эти симптомы.

**Препарат Рикулатрон содержит лактозу**
Если у Вас непереносимость некоторых сахаров, обратитесь к лечащему врачу перед приемом этого лекарственного препарата.

## 3. Прием препарата Рикулатрон
Всегда принимайте препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача. При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом или работником аптеки.

**Рекомендуемая доза**

- *Для предупреждения образования тромбов в сосудах головного мозга (инсульта) и других кровеносных сосудах (системной тромбоэмболии)*

  Рекомендуемая доза препарата Рикулатрон составляет 1 таблетку 20 мг один раз в сутки.

  Если у Вас есть заболевание почек, Ваш лечащий врач может назначить сниженную дозу препарата Рикулатрон – 1 таблетку 15 мг один раз в сутки.

  Если Вы нуждаетесь в процедуре устранения закупорки кровеносных сосудов сердца (так называемое чрескожное коронарное вмешательство со стентированием) и у Вас нет заболевания почек, Ваш лечащий врач может назначить Вам одну таблетку препарата Рикулатрон 15 мг один раз в сутки в комбинации с антиагрегантными средствами, например, клопидогрелом.

  Доза препарата подбирается индивидуально и корректируется лечащим врачом.
- *Для устранения тромбов в венах ног и в кровеносных сосудах легких, а также для предупреждения повторного образования тромбов*

  Рекомендуемая доза препарата Рикулатрон составляет 1 таблетку 15 мг два раза в сутки в течение первых 3 недель. Затем Ваш лечащий врач даст иные рекомендации. Доза препарата подбирается индивидуально и корректируется лечащим врачом.

**Применение у детей и подростков**

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

- масса тела от 30 до 50 кг: рекомендуемая доза препарата Рикулатрон составляет 1 таблетку 15 мг один раз в сутки, что является максимальной суточной дозой.
- масса тела 50 кг или более: рекомендуемая доза препарата Рикулатрон составляет 1 таблетку 20 мг один раз в сутки, что является максимальной суточной дозой.

На регулярной основе необходимо следить за массой тела ребенка и пересматривать дозу. Это необходимо для обеспечения оптимальной терапевтической дозы. Увеличение дозы должно происходить только на основании изменения массы тела. Доза препарата подбирается индивидуально и корректируется лечащим врачом.

**Способ применения**

Внутрь. Принимайте препарат Рикулатрон в одно и то же время суток, во время еды.

Если Вы не можете проглотить таблетку целиком, таблетку препарата Рикулатрон можно измельчить и смешать с водой или яблочным пюре непосредственно перед приемом.

При необходимости Ваш лечащий врач может ввести измельченную таблетку через желудочный зонд. В этом случае срезу после введения измельченной таблетки через желудочный зонд также вводят питательную смесь.

*Дети с массой тела не менее 30 кг*

Давайте препарат Рикулатрон ребенку вместе с пищей, предпочтительно давая запить водой.

Препарат Рикулатрон следует принимать с интервалом примерно 24 часа.

Если наблюдается рвота сразу или в течение 30 минут после приема препарата, необходим прием новой дозы. Если рвота наблюдалась позднее 30 минут после приема препарата, повторного приема дозы не требуется, и следующая доза должна быть принята по расписанию.

Нельзя делить таблетку с целью получения части дозы от таблетки.

Если ребенок не может проглотить таблетку целиком, таблетку можно измельчить и смешать с водой или яблочным пюре непосредственно перед приемом.

При необходимости врач может ввести измельченную таблетку через желудочный зонд. В этом случае сразу после введения измельченной таблетки через желудочный зонд

также вводят питательную смесь.

**Продолжительность применения**
Принимайте препарат Рикулатрон ежедневно, пока врач не отменит лечение.
Таблетки принимайте в одно и то же время суток. Это поможет Вам не забыть об их приеме.
Решение о продолжительности лечения принимает врач.

*Предупреждение образования тромбов в сосудах головного мозга (инсульта) и других кровеносных сосудах (системной тромбоэмболии)*
Если Вам необходимо провести процедуру восстановления сердечного ритма (кардиоверсия), примите препарат Рикулатрон в соответствии с рекомендациями врача.

**Если Вы приняли препарата Рикулатрон больше, чем следовало**
Если Вы приняли слишком много таблеток препарата Рикулатрон, незамедлительно обратитесь к врачу. Превышение рекомендуемой дозы препарата Рикулатрон увеличивает риск развития кровотечения.

**Если Вы забыли принять препарат Рикулатрон**
- Если Вы принимаете по 1 таблетке 20 мг или по 1 таблетке 15 мг один раз в сутки и пропустили дозу, примите ее, как только вспомните. Не принимайте более 1 таблетки в один и тот же день, чтобы восполнить пропущенную дозу. Примите следующую таблетку на следующий день, и затем продолжайте принимать таблетки один раз в сутки.
- Если Вы принимаете по 1 таблетке 15 мг два раза в сутки и пропустили дозу, примите ее, как только вспомните. Не принимайте более 2 таблеток 15 мг в один и тот же день. Если Вы забыли принять таблетку, Вы можете принять 2 таблетки 15 мг одновременно, чтобы получить общую дозу 30 мг (2 таблетки) за один день. На следующий день продолжайте принимать по 1 таблетке 15 мг два раза в сутки.

**Если Вы прекратили прием препарата Рикулатрон**
Не прекращайте прием препарата Рикулатрон без обсуждения с лечащим врачом, потому что этот препарат лечит и предотвращает развитие серьезного состояния.

При наличии вопросов по применению препарата обратитесь к лечащему врачу или работнику аптеки.

## 4. Возможные нежелательные реакции
Подобно всем лекарственным препаратам препарат Рикулатрон может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех.
Как и другие подобные лекарственные препараты, препятствующие образованию тромбов, препарат Рикулатрон может вызвать кровотечение (часто – могут возникать не более чем у 1 человека из 10), которое может быть потенциально опасным для жизни. Обильное кровотечение может привести к резкому падению артериального давления (шоку). В некоторых случаях кровотечение может быть скрытым.

**Незамедлительно обратитесь к врачу,** если у Вас возникли какие-либо из следующих нежелательных реакций:
**Признаки кровотечения**
- нечасто (могут возникать не более чем у 1 человека из 100) – головная боль, слабость с одной стороны тела, рвота, судороги, нарушение сознания и скованность затылочных мышц (возможные признаки внутримозгового или внутричерепного

кровоизлияния). **Это неотложное состояние, представляющее опасность для жизни и требующее срочной медицинской помощи!**

- длительное или обильное кровотечение;
- выраженная слабость, усталость, бледность, головокружение, головная боль, необъяснимые отеки, чувство нехватки воздуха, боль в грудной клетке или стенокардия.

Лечащий врач может принять решение о более тщательном наблюдении за состоянием Вашего здоровья или изменить схему лечения.

**Признаки тяжелых кожных реакций**

- очень редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 10 000) – распространение интенсивной кожной сыпи, появление пузырей или поражения слизистой оболочки, например, полости рта или глаз (синдром Стивенса – Джонсона / токсический эпидермальный некролиз);
- очень редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 10 000) – лекарственная реакция, вызывающая сыпь, повышение температуры тела, воспаление внутренних органов, изменения в анализе крови и общее недомогание (DRESS-синдром).

**Признаки тяжелых аллергических реакций**

- нечасто (могут возникать не более чем у 1 человека из 100) – отек лица, губ, рта, языка или горла; затруднение глотания; крапивница и затруднение дыхания (ангионевротический или аллергический отек);
- очень редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 10 000) – анафилактические реакции, включая внезапное падение артериального давления (анафилактический шок).

**Другие нежелательные реакции, о которых сообщалось при применении препаратов ривароксабана**

**Часто** (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):

- уменьшение количества эритроцитов в крови, которое может проявиться бледностью кожи и вызвать слабость или чувство нехватки воздуха (анемия);
- кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в белки глаз);
- головокружение или дурнота при вставании (снижение артериального давления);
- образование полости, заполненной кровью (гематома);
- носовое кровотечение;
- кровохарканье;
- кровоточивость десен;
- кал черного цвета, рвота цвета «кофейной гущи», выделение крови из прямой кишки (кровотечение из желудка или кишечника);
- боль в животе;
- расстройство пищеварения;
- тошнота;
- рвота;
- запор;
- диарея;
- кожная сыпь;
- кожный зуд, в том числе нечасто – зуд по всему телу (генерализованный зуд);
- кровоизлияние в кожу или под кожу,
- кровоподтек (экхимоз);
- боль в конечностях;
- кровотечение из мочеполовой системы (включая кровь в моче и обильные менструации);
- нарушение функции почек (может быть выявлено по результатам анализов, назначенных врачом – повышение концентрации креатинина и мочевины в крови);

- повышение температуры тела (лихорадка);
- отеки конечностей;
- снижение общей физической силы и энергии (слабость, утомляемость);
- в анализах крови может быть выявлено увеличение активности некоторых ферментов печени;
- кровотечение после хирургической операции;
- истечение крови или жидкости из хирургической раны.

**Нечасто** (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):
- снижение количества тромбоцитов – клеток, которые отвечают за свертывание крови (тромбоцитопения);
- повышение количества тромбоцитов (тромбоцитоз);
- аллергические реакции, в том числе кожные аллергические реакции (аллергический дерматит);
- обморок;
- учащение сердцебиения (тахикардия);
- сухость во рту;
- нарушение функции печени (может быть выявлено по результатам анализов, назначенных врачом);
- увеличение концентрации желчного пигмента (билирубина) в анализе крови;
- повышение активности фермента щелочной фосфатазы в анализе крови;
- повышение активности фермента гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) в анализе крови;
- крапивница;
- кровоизлияние в сустав, вызывающее боль и припухлость (гемартроз);
- ухудшение самочувствия (недомогание);
- повышение активности фермента лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в анализе крови;
- повышение активности фермента липазы в анализе крови;
- повышение активности фермента амилазы в анализе крови.

**Редко** (могут возникать не более чем у 1 человека из 1000):
- пожелтение кожи и белков глаз (желтуха);
- повышение концентрации конъюгированного билирубина (с сопутствующим повышением активности фермента АЛТ или без него);
- застой желчи (холестаз);
- воспаление печени (гепатит), включая повреждение клеток печени;
- кровоизлияние в мышцу;
- локализованный отек;
- скопление крови (гематома) в паху как осложнение кардиологической процедуры, при которой в артерию ноги вводится катетер (псевдоаневризма).

**Очень редко** (могут возникать не более чем у 1 человека из 10 000):
- скопление в легких эозинофилов (клеток крови, одного из типов лейкоцитов), которое приводит к воспалению (эозинофильная пневмония).

**Неизвестно** (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно):
- повышенное давление в мышцах ног или рук после кровотечения, приводящее к появлению боли, отека, изменению чувствительности, онемению или параличу (компартмент-синдром после кровотечения);
- почечная недостаточность после массивного кровотечения, вызвавшего недостаток кровоснабжения внутренних органов (гипоперфузию);
- кровоизлияние в почки, иногда с примесью крови в моче, которое приводит к нарушению работы почек (нефропатия, связанная с приемом антикоагулянтов).

**Дополнительные нежелательные реакции у детей и подростков**
В целом, у детей и подростков, получавших препарат Рикулатрон, наблюдались нежелательные реакции тех же типов, что и у взрослых. Нежелательные реакции были в основном легкой или средней степени тяжести.
Нежелательные реакции, которые наблюдались у детей и подростков чаще, чем у взрослых:
**Очень часто** (могут возникать у более чем 1 человека из 10):
- головная боль;
- повышение температуры тела (лихорадка);
- носовое кровотечение;
- рвота.

**Часто** (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):
- учащение сердцебиения (тахикардия);
- обильные менструации;
- снижение количества тромбоцитов (тромбоцитопения);
- увеличение концентрации желчного пигмента (билирубина) в анализе крови.

**Нечасто** (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):
- увеличение концентрации прямого билирубина (подтипа билирубина) в анализах крови.

**Сообщение о нежелательных реакциях**
Если у Вас возникнут какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом или работником аптеки. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую через систему сообщений государств – членов Евразийского экономического союза. Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

*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

## 5. Хранение препарата Рикулатрон

Храните препарат в недоступном для ребенка месте так, чтобы ребенок не мог увидеть его.
Не принимайте препарат после истечения срока годности (срока хранения), указанного на блистере и картонной пачке («Годен до»). Датой истечения срока годности является последний день месяца.
Хранить при температуре не выше 30 °С.

**Измельченные таблетки**
Измельченные таблетки препарата Рикулатрон стабильны в воде и в яблочном пюре в течение 4 часов.

Не выбрасывайте препарат в канализацию или вместе с бытовым мусором. Уточните у работника аптеки, как следует утилизировать препарат, который больше не потребуется. Эти меры позволят защитить окружающую среду.

## 6. Содержимое упаковки и прочие сведения

**Препарат Рикулатрон содержит**
Рикулатрон, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Действующим веществом является ривароксабан.
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 15 мг ривароксабана.
Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101), кроскармеллоза натрия, гипромеллоза 6 сР, натрия лаурилсульфат, магния стеарат; пленочная оболочка: гипромеллоза 6 сР, титана диоксид (Е171), лактозы моногидрат, макрогол 4000 (Е1521), триацетин, железа оксид желтый (Е172), железа оксид красный (Е172).

Рикулатрон, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Действующим веществом является ривароксабан.
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20 мг ривароксабана.
Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101), кроскармеллоза натрия, гипромеллоза 6 сР, натрия лаурилсульфат, магния стеарат; пленочная оболочка: гипромеллоза 6 сР, титана диоксид (Е171), лактозы моногидрат, макрогол 4000 (Е1521),

триацетин, железа оксид желтый (Е172), железа оксид красный (Е172), железа оксид черный (Е172).

Препарат Рикулатрон содержит лактозу (см. раздел 2).

**Внешний вид препарата Рикулатрон и содержимое его упаковки**
Рикулатрон, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, розового цвета, с гравировкой «D2», нанесенной на одной стороне, и фаской на обеих сторонах.

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
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.

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.

**Держатель регистрационного удостоверения**
Венгрия
ОАО «Гедеон Рихтер»
Gedeon Richter Plc.
1103 Gyomroi st. 19-21, Budapest, Hungary

**Производитель/Выпускающий контроль качества**
Польша
ООО «Гедеон Рихтер Польша»
05-825, г. Гродзиск Мазовецкий, ул. кн. Ю. Понятовского, 5
«Gedeon Richter Poland» Co Ltd., Poland
5 J. Poniatowski Str., 05-825 Grodzisk Mazowiecki, Poland

Россия
АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС»
Московская обл., городской округ Егорьевск, пос. Шувое, ул. Лесная, д. 40

За любой информацией о препарате, а также в случае возникновения претензий следует обращаться к представителю держателя регистрационного удостоверения:

*Российская Федерация*
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва
Адрес: 119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8
Телефон: +7 495 987-15-55
Электронная почта: drugsafety@g-richter.ru

*Республика Армения*
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Армения
Адрес: 0010 г. Ереван, ул. Закяна, д. 2
Телефон: +374 10 53-00-71
Электронная почта: drugsafety@gedeonrichter.am

*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

**Листок-вкладыш пересмотрен**
02/2025

**Прочие источники информации**
Подробные сведения о препарате содержатся на веб-сайте Союза http://eec.eaeunion.org.
Листок-вкладыш доступен на всех языках Союза на веб-сайте Союза.

# 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 Рикулатрон 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 Рикулатрон 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 Рикулатрон в дозе 10 мг один раз в сутки, необходимо назначить препарат Рикулатрон 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 ТГВ или ТЭЛА | 10 мг один раз в сутки<br>или<br>20 мг один раз в сутки | 10 мг<br>или<br>20 мг |

Если прием очередной дозы пропущен при режиме дозирования 15 мг два раза в сутки (дни 1–21), пациент должен немедленно принять препарат Рикулатрон 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 Рикулатрон 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 Рикулатрон 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 Рикулатрон 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 Рикулатрон*

- Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии: следует прекратить терапию АВК и начать терапию препаратом Рикулатрон при значении международного нормализованного отношения (МНО) ≤ 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 Рикулатрон при значении МНО ≤ 2,5.

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

*Переход с препарата Рикулатрон на АВК*

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

Пациентам, которые переходят с препарата Рикулатрон на АВК, следует одновременно принимать оба препарата до тех пор, пока МНО не достигнет значения ≥ 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 Рикулатрон и АВК значение МНО

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

*Дети*

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

*Переход с парентеральных антикоагулянтов на препарат Рикулатрон*

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

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

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 Рикулатрон следует применять с осторожностью. У пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин применение препарата Рикулатрон не рекомендуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациентам с нарушением функции почек средней (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) или тяжелой (клиренс креатина 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 Рикулатрон 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 м$^2$): 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 м$^2$): применение препарата Рикулатрон не рекомендуется в связи с отсутствием клинических данных (см. раздел 4.4).

*Пациенты с нарушением функции печени*

Препарат Рикулатрон противопоказан пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, в том числе пациентам с циррозом печени 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 профилактика 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 Рикулатрон 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 B и C по классификации Чайлд – Пью (см. раздел 5.2).
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

## 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 Рикулатрон должен быть прекращен (см. раздел 4.9).

В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (а именно, кровотечение из носа, десен, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, включая патологическое вагинальное 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 Рикулатрон 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 Рикулатрон 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 Рикулатрон не рекомендуется к применению у детей и подростков с нарушением функции почек средней или тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации < 50 мл/мин/1,73 м$^2$) в связи с отсутствием клинических данных.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Применение препарата Рикулатрон 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 Рикулатрон обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект у данной категории пациентов, отсутствуют. Применение препарата Рикулатрон 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 Рикулатрон 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 Рикулатрон, 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 Рикулатрон 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 Рикулатрон 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 системным 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 Рикулатрон содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать данный препарат.

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

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 Р-гликопротеина

Совместное применение ривароксабана и кетоконазола (400 мг 1 раз в сутки) или ритонавира (600 мг 2 раза в сутки) приводило к повышению средней AUC ривароксабана в 2,6/2,5 раза и увеличению средней $C_{max}$ ривароксабана в 1,7/1,6 раза со значительным усилением фармакодинамического действия, что может приводить к увеличению риска кровотечения. В связи с этим применение препарата Рикулатрон 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 Р-гликопротеина (см. раздел 4.4).

Ожидается, что действующие вещества, которые сильно ингибируют только один из путей выведения ривароксабана, либо CYP3A4, либо Р-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 Р-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 Р-гликопротеина, приводил к увеличению средних значений AUC и $C_{max}$ ривароксабана в 1,3 раза. Взаимодействие с эритромицином считается клинически незначимым для большинства пациентов, но может 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 дронедароном.

Антикоагулянты

После одновременного применения эноксапарина (40 мг однократно) с ривароксабаном (10 мг однократно) наблюдался суммационный эффект в отношении ингибирования активности фактора Xa без какого-либо дополнительного влияния на показатели свертываемости крови (протромбиновое время [ПВ], активированное частичное тромбопластиновое время [АЧТВ]). Эноксапарин не 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 P-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 Р-гликопротеина), аторвастатином (субстратом CYP3A4 и Р-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, HepTest) в связи со своим механизмом действия (см. раздел 5.1).

**4.6. Фертильность, беременность и лактация**

Беременность

Безопасность и эффективность ривароксабана у беременных женщин не установлены. Данные, полученные в исследованиях на животных, показали репродуктивную токсичность. Вследствие возможной репродуктивной токсичности, риска развития кровотечения и данных о способности ривароксабана проникать через плаценту препарат Рикулатрон 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 Рикулатрон 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 Рикулатрон оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Были зарегистрированы такие нежелательные реакции, как обморок (частота: нечасто) и головокружение (частота:

часто) (см. раздел 4.8). Пациенты, 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 продолжитель-ность 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<br>Начиная с 22 дня: 20 мг<br>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 завершенных клинических исследованиях III фазы с участием взрослых пациентов и детей**

| **Показание к применению** | **Любое кровотечение** | **Анемия** |
|---|---|---|
| Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава | 6,8 % пациентов | 5,9 % пациентов |
| Профилактика ВТЭ у пациентов, госпитализированных с острым заболеванием | 12,6 % пациентов | 2,1 % пациентов |
| Лечение ТГВ, ТЭЛА 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 (≥ 1/10),

часто (от ≥ 1/100 до < 1/10),

нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100),

редко (от ≥ 1/10 000 до < 1/1000),

очень редко (< 1/10 000),

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

**Таблица 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 | Внутримозговое и внутричерепное | | | |

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

| **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[A], повышение активности липазы[A], повышение активности амилазы[A], | | | |
| **Травмы, интоксикации и осложнения процедур** | | | | |
| Кровотечение после процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), ушиб, выделение секрета из раны[A] | | Сосудистая псевдоаневризма[C] | | |

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

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

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

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Учитывая фармакологический механизм действия, применение препарата Рикулатрон может сопровождаться повышением риска скрытого или явного кровотечения из любых тканей 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, кровотечение из носа, десен, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, включая патологическое вагинальное или усиленное менструальное кровотечение) и анемия наблюдались чаще при длительном лечении ривароксабаном, чем при терапии АВК. Таким образом, в дополнение к надлежащему клиническому наблюдению, лабораторное исследование гемоглобина/гематокрита может быть значимым для выявления скрытого кровотечения и количественной оценки клинической значимости явного кровотечения в случаях, когда применимо. Риск кровотечений может 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 Xa (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 K не оказывают влияния на антикоагулянтную активность ривароксабана. Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты и отсутствует опыт применения аминокапроновой кислоты и апротинина 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 K, транексамовой кислоты, аминокапроновой кислоты и апротинина у детей, получающих ривароксабан, отсутствует.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антитромботические средства, прямые ингибиторы фактора Xa.

Код АТХ: B01AF01

Механизм действия

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

Фармакодинамические эффекты

У человека наблюдается дозозависимое ингибирование активности фактора Xa. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на ПВ, которое хорошо коррелирует с концентрацией ривароксабана в плазме крови (r = 0,98), если для анализа используется набор Neoplastin. При использовании других реактивов результаты будут отличаться. 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 процентили 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 процентили 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 процентили 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 процентили 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 не прием ривароксабан 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 ITT (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 ITT, 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 исследования III фазы ROCKET AF**

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

| | | | |
|---|---|---|---|
| | **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 исследования III фазы ROCKET AF**

| **Исследуемая популяция** | **Пациенты с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения[a)]** | | |
|---|---|---|---|
| **Доза препарата** | **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 $CHADS_2$ составила 1,9, а по шкале HAS-BLED – 2,0, тогда как в исследовании ROCKET AF средние оценки по $CHADS_2$ 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 ITT). 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 ранломизированы 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 (≥ 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 TTR (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)]**<br>**3, 6 или 12 месяцев**<br>**N = 1731** | **Эноксапарин/АВК[b)]**<br>**3, 6 или 12 месяцев**<br>**N = 1718** |
| Клинически выраженный рецидиви ВТЭ* | 36<br>(2,1 %) | 51<br>(3,0 %) |
| Клинически выраженный рецидив ТЭЛА | 20<br>(1,2 %) | 18<br>(1,0 %) |
| Клинически выраженный рецидив ТГВ | 14<br>(0,8 %) | 28<br>(1,6 %) |
| Клинически выраженные ТЭЛА и ТГВ | 1<br>(0,1 %) | 0 |
| ТЭЛА с летальным исходом / смерть, при которой нельзя исключить ТЭЛА | 4<br>(0,2 %) | 6<br>(0,3 %) |

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

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.

* $p < 0,0001$ (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 TTR (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)]**<br>**3, 6 или 12 месяцев**<br>**N = 2419** | **Эноксапарин/АВК[b)]**<br>**3, 6 или 12 месяцев**<br>**N = 2413** |
| Клинически выраженный рецидив ВТЭ* | 50<br>(2,1 %) | 44<br>(1,8 %) |
| Клинически выраженный рецидив ТЭЛА | 23<br>(1,0 %) | 20<br>(0,8 %) |
| Клинически выраженный рецидив ТГВ | 18<br>(0,7 %) | 17<br>(0,7 %) |
| Клинически выраженные ТЭЛА и ТГВ | 0 | 2<br>(< 0,1 %) |
| ТЭЛА с летальным исходом / смерть, при которой нельзя исключить ТЭЛА | 11<br>(0,5 %) | 7<br>(0,3 %) |
| Большое или клинически значимое небольшое кровотечение | 249<br>(10,3 %) | 274<br>(11,4 %) |
| Большое кровотечение | 26<br>(1,1 %) | 52<br>(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)]**<br>**3, 6 или 12 месяцев**<br>**N = 4150** | **Эноксапарин/АВК[b)]**<br>**3, 6 или 12 месяцев**<br>**N = 4131** |
| Клинически выраженный рецидив ВТЭ* | 86<br>(2,1 %) | 95<br>(2,3 %) |
| Клинически выраженный рецидив ТЭЛА | 43<br>(1,0 %) | 38<br>(0,9 %) |
| Клинически выраженный рецидив ТГВ | 32<br>(0,8 %) | 45<br>(1,1 %) |
| Клинически выраженные ТЭЛА и ТГВ | 1<br>(< 0,1 %) | 2<br>(< 0,1 %) |
| ТЭЛА с летальным исходом / смерть, при которой нельзя исключить ТЭЛА | 15<br>(0,4 %) | 13<br>(0,3 %) |
| Большое или клинически значимое небольшое кровотечение | 388<br>(9,4 %) | 412<br>(10,0 %) |
| Большое кровотечение | 40<br>(1,0 %) | 72<br>(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[a)]**<br>**6 или 12 месяцев**<br>**N = 602** | **Плацебо**<br>**6 или 12 месяцев**<br>**N = 594** |
| Клинически выраженный рецидив ВТЭ* | 8<br>(1,3 %) | 42<br>(7,1 %) |
| Клинически выраженный рецидив ТЭЛА | 2<br>(0,3 %) | 13<br>(2,2 %) |
| Клинически выраженный рецидив ТГВ | 5<br>(0,8 %) | 31<br>(5,2 %) |
| ТЭЛА с летальным исходом / смерть, при которой нельзя исключить ТЭЛА | 1<br>(0,2 %) | 1<br>(0,2 %) |
| Большое кровотечение | 4<br>(0,7 %) | 0<br>(0,0 %) |
| Клинически значимое небольшое кровотечение | 32<br>(5,4 %) | 7<br>(1,2 %) |

a) 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 тромбоэмболии** | | |
|---|---|---|---|
| **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 тромбоэмболия 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 скорректированы 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 Xa у пациентов с нарушением функции печени средней степени было выражено в 2,6 раза сильнее, чем у здоровых добровольцев; величина ПВ также возрастала в 2,1 раза. Пациенты с нарушением функции печени средней степени 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 Xa 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 м$^2$) 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, HepTest) 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 °C.

**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. Закяна, 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

Российская Федерация: ЛП-№(003000)-(РГ-RU)

Республика Беларусь: ЛП-№003000-ГП-BY

Республика Армения: ЛП-№(003000)-(ГП-AM)

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

Дата первой регистрации в Российской Федерации: 14 августа 2023

Дата первой регистрации в Республике Беларусь: 24 июня 2024

Дата первой регистрации в Республике Армения: 01 августа 2024

## 10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

02/2025

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

# РУКОВОДСТВО

**по назначению лекарственного препарата**
**РИКУЛАТРОН (ривароксабан)**
**для специалистов здравоохранения**

**Данное руководство предназначено для поддержки надлежащего применения лекарственного препарата Рикулатрон в следующих случаях:**

1. Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения.
2. Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиенопиридинами – клопидогрелом или тиклопидином.
3. Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой.
4. Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.
5. Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях.
6. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА.

**Руководство включает следующую информацию:**

- рекомендации по дозированию препарата;
- рекомендации по приему препарата;
- терапия в периоперационном периоде;
- противопоказания;
- передозировка;
- тактика при кровотечениях;
- исследование системы гемостаза.

**Руководство для врача, назначающего препарат**

Руководство содержит рекомендации по применению ривароксабана; разработано с целью минимизации риска развития кровотечений во время лечения лекарственным препаратом Рикулатрон.

Руководство не является заменой Общей характеристики лекарственного препарата (ОХЛП) и Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Рикулатрон (ИМП).

**Памятка для пациента, принимающего Рикулатрон**

Каждому пациенту при назначении лекарственного препарата Рикулатрон 2,5 мг, 10 мг, 15 мг или 20 мг врач предоставит **памятку для пациента**.

Необходимо объяснить пациентам возможные последствия антикоагулянтной терапии, подчеркнув необходимость:

- соблюдения режима приема препарата;
- приема лекарственного препарата во время приема пищи (только для 15 мг и 20 мг);
- распознавания признаков или симптомов кровотечения;
- своевременного обращения за медицинской помощью в определенных случаях.

Памятка для пациента информирует врачей о том, что пациент получает антикоагулянтную терапию. В памятке также предусмотрено поле для контактных данных родственников или иных представителей пациента, с которыми необходимо связаться в случае экстренной ситуации (пациент заполняет его по своему усмотрению).

*Пожалуйста, проинструктируйте пациента о необходимости:*

- *отметить дозировку препарата в соответствующем поле памятки;*
- *показывать памятку каждому медицинскому работнику до каких-либо вмешательств и новых назначений;*
- *постоянно носить с собой памятку.*

## Содержание

ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА И СИСТЕМНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ..... 78

ЛЕЧЕНИЕ ТГВ И ТЭЛА И ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ ТГВ И ТЭЛА У ВЗРОСЛЫХ, ЛЕЧЕНИЕ ВТЭ И ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ ВТЭ У ДЕТЕЙ..... 83

ПРОФИЛАКТИКА ВТЭ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ПЛАНОВУЮ ОПЕРАЦИЮ ПО ЗАМЕНЕ ТАЗОБЕДРЕННОГО ИЛИ КОЛЕННОГО СУСТАВА..... 92

ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА..... 104

СВОДНАЯ ТАБЛИЦА РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ВЫБОРУ ДОЗЫ ПРЕПАРАТА..... 110

## ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА И СИСТЕМНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) с одним или несколькими факторами риска, такими как: застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥ 75 лет, сахарный диабет, предшествующий инсульт или транзиторная ишемическая атака.

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДОЗИРОВАНИЮ

Рекомендованная доза для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной формой ФП составляет 20 мг один раз в сутки (принимать во время еды). Рекомендованная доза для пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени составляет 15 мг один раз в сутки.

***Пациенты с почечной недостаточностью***

Рекомендованная доза для пациентов с почечной недостаточностью средней (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) или тяжелой (15-29 мл/мин) степени составляет 15 мг один раз в сутки. Рикулатрон следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, так как ограниченные клинические данные указывают на значительно повышенную концентрацию ривароксабана в плазме.
Не рекомендуется применять пациентам с клиренсом креатинина < 15 мл/мин.

Рикулатрон следует применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью, одновременно получающих другие лекарственные средства, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови.

***Продолжительность терапии***

Рикулатрон следует принимать длительно при условии, что польза от профилактической терапии инсульта превышает потенциальный риск кровотечения. Клиническое наблюдение в соответствии с практикой антикоагулянтной терапии рекомендуется на протяжении всего периода лечения.

***Пропущенная доза***

Если доза пропущена, пациент должен немедленно принять Рикулатрон и продолжить принимать его на следующий день согласно рекомендациям: один раз в сутки. Не следует удваивать дозу в течение одного дня, чтобы компенсировать пропущенный прием препарата.

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

Имеется ограниченный опыт применения ривароксабана в сниженной дозе до 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 дополнение к ингибитору P2Y12 в течение максимум 12 месяцев у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, которым необходим прием пероральных антикоагулянтов и которым проводится ЧКВ со стентированием.

***Пациенты, проходящие кардиоверсию***

Терапия Рикулатроном может быть начата или продолжена у пациентов, которым может потребоваться кардиоверсия. При кардиоверсии под контролем чреспищеводной эхокардиографии у пациентов, ранее не получавших антикоагулянты, лечение Рикулатроном следует начинать не менее чем за 4 часа до кардиоверсии, для обеспечения достаточного антикоагулянтного эффекта.

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИЕМУ ПРЕПАРАТА

**Рикулатрон 15 мг и 20 мг необходимо принимать во время еды.** Прием этих доз одновременно с пищей способствует необходимой абсорбции препарата, обеспечивая тем самым высокую биодоступность при пероральном приеме.

Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, Рикулатрон можно измельчить и смешать с водой или яблочным пюре непосредственно перед применением, а затем ввести перорально. После приема измельченных таблеток Рикулатрона 15 мг или 20 мг следует немедленно принять пищу.

Измельчённую таблетку Рикулатрон 15/20 мг, смешанную с небольшим количеством воды, можно ввести через желудочный зонд после проверки правильности его установки. Затем следует немедленно ввести пациенту энтеральное питание и промыть зонд водой.

## ТЕРАПИЯ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, на основании заключения врача прием препарата Рикулатрон 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 Рикулатрон следует возобновить как можно скорее, если лечащим врачом установлено, что это позволяет клиническая ситуация и достигнут адекватный гемостаз.

## СПИНАЛЬНАЯ/ЭПИДУРАЛЬНАЯ АНЕСТЕЗИЯ ИЛИ ПУНКЦИЯ

При нейроаксиальной (спинальной/эпидуральной) анестезии или спинальной/эпидуральной пункции пациенты, получающие антитромботические препараты для профилактики тромбоэмболических осложнений, подвержены риску развития эпидуральной или спинальной гематомы, которая может привести к длительному или постоянному параличу. Есть вероятность возрастания данного риска при:

• применении постоянного эпидурального катетера в послеоперационном периоде;

• одновременном применении лекарственных средств, влияющих на гемостаз;

• травматичной или повторной эпидуральной или спинномозговой пункции.

Пациенты должны должны находиться под наблюдением для выявления признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость ног, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). Если отмечаются неврологические расстройства, 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 мг и 20 мг в описанных ситуациях отсутствует.

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

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 ОХЛП). Прием ривароксабана следует начинать не ранее чем через 6 часов после извлечения эпидурального катетера.

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

Для пациентов, получающих лечение с целью **профилактики инсульта и системной эмболии,** лечение антагонистами витамина К следует прекратить и начать терапию, когда **МНО составит ≤ 3,0.**

**МНО не подходит для оценки антикоагулянтной активности препарата Рикулатрон** и поэтому не должно использоваться с этой целью**.** Применение Рикулатрона в монотерапии не требует рутинного контроля коагуляции.

**ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА РИКУЛАТРОН НА АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К (АВК)**

При переходе с одной терапии на другую важно обеспечить надлежащий уровень антикоагуляции с минимизацией риска кровотечений.

Пациентам, которые переходят с препарата Рикулатрон на АВК, следует одновременно принимать оба препарата до тех пор, пока МНО не достигнет значения ≥ 2,0. В течение первых двух дней переходного периода АВК необходимо принимать в стандартной начальной дозе; последующая доза АВК определяется в зависимости от значения МНО.

**МНО не подходит для измерения антикоагулянтной активности Рикулатрона. При одновременном приеме препарата Рикулатрон и АВК значение МНО необходимо определять не ранее чем через 24 часа после предыдущего приема, но до приема следующей дозы препарата Рикулатрон. Более раннее применение Рикулатрона повлияет на результат МНО.**

МНО можно использовать для оценки активности АВК через 24 часа после отмены препарата Рикулатрон.

**ПЕРЕХОД С ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НА ПРЕПАРАТ РИКУЛАТРОН**

- Пациентам, длительно получающим парентеральную терапию, в том числе нефракционированным гепарином для внутривенного введения, следует начать терапию препаратом Рикулатрон сразу после прекращения парентеральной терапии.
- Пациентам, получающим парентеральную терапию по фиксированной схеме, например, низкомолекулярным гепарином (НМГ), необходимо прекратить парентеральную терапию и начать применение препарата Рикулатрон за 0–2 часа до следующего планового парентерального введения препарата.

## ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА РИКУЛАТРОН НА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Первую дозу парентерального антикоагулянта следует ввести в момент, когда должна была быть принята следующая доза препарата Рикулатрон.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Как и все антикоагулянты, препарат Рикулатрон может повышать риск кровотечений. В связи с чем препарат Рикулатрон противопоказан следующим группам пациентов:

- пациенты с клинически значимым активным кровотечением;
- пациенты с патологией, которая является значимым фактором риска массивного кровотечения. К числу таких состояний относятся имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, недавние операции на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или серьезные патологии сосудов головного или спинного мозга;
- пациенты, получающие сопутствующую терапию любыми другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином (НФГ), низкомолекулярными гепаринами (эноксапарином, далтепарином и др.), производными гепарина (фондапаринуксом и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарином, дабигатраном, апиксабаном и др.), за исключением случаев перехода с или на терапию препаратом Рикулатрон или случаев применения НФГ в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера;
- пациенты с заболеванием печени, которое сопровождается коагулопатией и связано с риском клинически значимого кровотечения, включая цирроз печени класса В или С по шкале Чайлд – Пью.

Препарат Рикулатрон также противопоказан в следующих случаях:

- гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ;
- во время беременности. Женщинам, способным к деторождению, следует принимать меры для предотвращения беременности во время терапии препаратом Рикулатрон;
- в период грудного вскармливания. Необходимо принять решение о том, прекратить грудное вскармливание или прекратить/приостановить терапию.

## ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

С возрастом риск развития кровотечений увеличивается. В некоторых подгруппах пациентов имеется повышенный риск кровотечений, поэтому эти пациенты должны находиться под тщательным наблюдением для выявления признаков и симптомов геморрагических осложнений.

Решение о назначении терапии таким пациентам следует принимать на основании результатов оценки соотношения пользы терапии и риска кровотечений:

***Пациенты с нарушением функции почек***

См. рекомендации для пациентов с нарушением функции почек в разделе «Рекомендации по дозированию».

***Одновременное применение с другими лекарственными препаратами***

- не рекомендуется применять Рикулатрон одновременно с системными антимикотиками группы азолов (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром);
- следует соблюдать осторожность при одновременном применении Рикулатрона с препаратами, влияющими на гемостаз, например, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), ацетилсалициловой кислотой (АСК), ингибиторами агрегации тромбоцитов, а также селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН).

***Наличие других факторов риска кровотечений***

Как и другие антитромботические препараты, Рикулатрон не рекомендуется применять у пациентов с повышенным риском кровотечений, например, при следующих заболеваниях:

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

***Пациенты с искусственными клапанами сердца***

Безопасность и эффективность Рикулатрона у пациентов с искусственными клапанами сердца не изучались, следовательно, данные о том, обеспечивает ли Рикулатрон достаточный уровень антикоагуляции у данной популяции пациентов, отсутствуют. Рикулатрон не рекомендован к применению у этой группы пациентов.

## ПЕРЕДОЗИРОВКА

В связи с ограниченным всасыванием при применении супратерапевтических доз (50 мг и выше), ожидается достижение плато концентрации ривароксабана без дальнейшего увеличения средней

концентрации в плазме крови. В случае передозировки для снижения всасывания препарата можно применять активированный уголь.

**ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

Если у пациента, получающего Рикулатрон, возникло геморрагическое осложнение, следующий прием препарата следует отложить или при необходимости отменить лечение данным препаратом.

Индивидуальный план лечения кровотечений может включать в себя следующее:

- симптоматическая терапия, например, механическая компрессия, хирургическое вмешательство, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, переливание препаратов или компонентов крови;
- при возникновении жизнеугрожающего кровотечения, которое невозможно остановить каким-либо из указанных выше способов, следует рассмотреть применение специфического прокоагулянтного препарата, например, концентрата протромбинового комплекса (КПК), концентрата активированного протромбинового комплекса (КАПК) или рекомбинантного фактора VIIa (r-FVIIa). Однако в настоящее время опыт клинического применения данных лекарственных препаратов у пациентов, получающих препарат Рикулатрон, весьма ограничен. Ввиду высокой степени связывания с белками плазмы выведения препарата Рикулатрон посредством диализа не ожидается.

**КОАГУЛОГРАММА**

Применение препарата Рикулатрон не требует регулярного мониторинга свертываемости крови. Тем не менее в отдельных случаях, например, в случае передозировки и при проведении экстренного хирургического вмешательства целесообразно определить концентрацию ривароксабана, если данные об уровне экспозиции препарата необходимы для выбора лечения.

В настоящее время коммерчески доступны тесты Anti-FXa со специальными калибраторами для Рикулатрона (ривароксабан) для измерения уровня ривароксабана. При наличии клинических показаний гемостатический статус также может быть оценен с помощью протромбинового времени (ПТВ) с использованием Neoplastin, как описано в ОХЛП.

Увеличиваются следующие показатели коагулограммы: протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и международное нормализованное отношение (МНО), рассчитанное по ПТВ. Поскольку показатель МНО разрабатывался для оценки влияния АВК на ПТВ, он не подходит для оценки активности препарата Рикулатрон. Не следует выбирать терапию или схему ее применения на основании данных определения МНО, за исключением описанного выше случая перехода с терапии препаратом Рикулатрон на терапию АВК.

## ЛЕЧЕНИЕ ТГВ И ТЭЛА И ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ ТГВ И ТЭЛА У ВЗРОСЛЫХ, ЛЕЧЕНИЕ ВТЭ И ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ ВТЭ У ДЕТЕЙ

Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых.

Лечение венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и профилактика рецидивов ВТЭ у детей и подростков младше 18 лет с массой тела более 30 кг после не менее 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии.

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДОЗИРОВАНИЮ**

**Взрослые**

Взрослым пациентам препарат назначают в начальной дозе 15 мг **два раза в сутки** в течение первых трех недель. Затем лечение продолжают в дозе 20 мг **один раз в сутки.** У пациентов с ТГВ/ТЭЛА и нарушением функции почек можно рассмотреть вопрос о снижении дозы.

При наличии показаний к длительной профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА (после не менее 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА) рекомендованная доза препарата составляет 10 мг **один раз в сутки**. У пациентов с высоким риском рецидива ТГВ или ТЭЛА, например, при наличии осложненных сопутствующих заболеваний или у пациентов с рецидивом ТГВ или ТЭЛА на фоне длительной профилактической терапии препаратом Рикулатрон в дозе 10 мг **один раз в сутки** следует рассмотреть увеличение дозы препарата Рикулатрон до 20 мг **один раз в сутки.**

Доза Рикулатрона 10 мг не рекомендуется в качестве начальной терапии в течение первых 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА.

**Дети и подростки**

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

- **масса тела от 30 кг до 50 кг**: рекомендованная доза 15 мг ривароксабана один раз сутки, что является максимальной суточной дозой;
- **масса тела 50 кг или более**: рекомендованная доза 20 мг ривароксабана один раз в сутки, что является максимальной суточной дозой.

На регулярной основе необходимо мониторировать вес ребенка и пересматривать дозу. Это необходимо для обеспечения оптимальной терапевтической дозы. Коррекция дозы должна выполняться только на основании изменения массы тела.

***Пациенты с нарушением функции почек***

**Взрослые**

Препарат Рикулатрон следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени и не рекомендуется применять этот препарат у пациентов с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин. Имеются ограниченные клинические данные о значимом повышении концентрации ривароксабана в плазме крови у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина: 15–29 мл/мин). Поэтому у данной категории пациентов Рикулатрон следует применять с осторожностью.

У пациентов с нарушением функции почек средней степени (клиренс креатинина: 30–49 мл/мин) и тяжелой степени (15–29 мл/мин) снижения дозы препарата при лечении острого ТГВ, острой ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА не требуется.

Тем не менее, при продолжении лечения следует рассмотреть снижение дозы с 20 мг один раз в сутки до 15 мг один раз в сутки, если риск возникновения кровотечения превышает риск рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Рекомендации по применению препарата в дозе 15 мг основаны на

фармакокинетическом моделировании и в рамках клинических исследований не изучались. При применении препарата в рекомендованной дозе 10 мг один раз в сутки коррекции дозы не требуется.

Препарат Рикулатрон следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции почек[1] при одновременном применении других лекарственных препаратов, повышающих концентрацию ривароксабана в плазме крови.

**Дети и подростки**

У детей и подростков с легкой степенью нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации 50-80 мл/мин/1,73 м2) коррекции дозы не требуется на основании данных исследований во взрослой популяции и ограниченного количества данных в детской популяции.

Препарат Рикулатрон не рекомендуется к применению у детей со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 50 мл/мин/1,73 м2) в связи с отсутствием клинических данных.

***Продолжительность лечения***

**Взрослые**

Продолжительность лечения следует определять индивидуально, после тщательной оценки соотношения пользы лечения и риска кровотечений. В течение всего периода лечения рекомендуется проводить клиническое наблюдение за пациентами в соответствии со стандартом проведения антикоагулянтной терапии.

**Дети и подростки**

Препарат Рикулатрон следует принимать не менее 3 месяцев. При наличии клинических показаний лечение можно продолжать до 12 месяцев. Соотношение «польза – риск» при продолжительности терапии свыше трех месяцев необходимо оценивать в индивидуальном порядке с учетом риска рецидива тромбоза и потенциального риска кровотечений.

***Пропуск приема препарата***

- **Лечение по схеме два раза в сутки** (15 мг 2 р/сут в течение первых трех недель): в случае пропуска приема очередной дозы препарата Рикулатрон следует немедленно принять препарат для достижения суточной дозы препарата 30 мг. В таком случае можно принять две таблетки 15 мг одновременно. На следующий день следует продолжить прием препарата в дозе 15 мг два раза в сутки.
- **Лечение по схеме один раз в сутки** (начиная с четвертой недели): в случае пропуска приема очередной дозы препарата Рикулатрон следует немедленно принять препарат и продолжить прием на следующий день в соответствии с рекомендованной схемой применения — один раз в сутки. Не следует принимать двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу.

**Дети и подростки**

[1] С нарушением функции почек средней степени (КК 30-49 мл/мин) для препарата Рикулатрон 10 мг.

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

**ПРИЕМ ВНУТРЬ**

**Взрослые и дети**

Лекарственный препарат Рикулатрон в дозировке 15 мг и 20 мг следует принимать с пищей. Препарат в указанных дозах следует принимать с пищей в одно и то же время для обеспечения необходимого уровня всасывания препарата и достижения высокого уровня биодоступности при приеме препарата внутрь.

Если пациент не может проглотить таблетку целиком, препарат Рикулатрон можно измельчить и смешать с водой или яблочным пюре непосредственно перед употреблением и принять внутрь. Сразу после приема измельченной таблетки 15 мг или таблетки 20 мг, покрытой пленочной оболочкой, следует принять пищу.

Измельченную таблетку препарата Рикулатрон также можно вводить через желудочный зонд, после подтверждения правильности расположения зонда в желудке. Измельченную таблетку, разведенную в небольшом количестве воды, следует ввести через желудочный зонд. Затем следует немедленно ввести пациенту энтеральное питание и промыть зонд водой.

**ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**

Если необходимо провести инвазивную процедуру или хирургическое вмешательство, следует по возможности и по клиническому усмотрению врача прекратить применение препарата Рикулатрон 15/20 мг как минимум за 24 часа до проведения вмешательства. Если процедуру отложить нельзя, следует оценить повышенный риск кровотечений ввиду применения препарата Рикулатрон и сопоставить с неотложностью вмешательства.

Применение препарата Рикулатрон следует возобновить как можно раньше после проведения инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, если позволяет клиническая ситуация и лечащий врач подтвердил достижение надлежащего гемостаза.

**СПИНАЛЬНАЯ/ЭПИДУРАЛЬНАЯ АНЕСТЕЗИЯ ИЛИ ПУНКЦИЯ**

При проведении нейроаксиальной (спинальной/эпидуральной анестезии) или спинальной/эпидуральной пункции у пациентов, получающих терапию антитромботическими препаратами, существует риск развития эпидуральной или спинальной гематомы, которая может привести к длительному или необратимому параличу. Указанный риск могут повышать следующие факторы:

- установка постоянного эпидурального катетера после операции;
- одновременное применение лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз;
- травма при проведении эпидуральной или спинальной пункции или проведение повторной эпидуральной или спинальной пункции.

Пациентов необходимо регулярно обследовать на наличие признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемения или слабости мышц нижних конечностей,

нарушения дефекации или мочеиспускания). В случае выявления неврологических нарушений следует в неотложном порядке провести диагностику и лечение. Перед проведением нейроаксиального вмешательства врач должен оценить потенциальную пользу от вмешательства и связанные с ним риски с учетом применения антикоагулянтных препаратов, в том числе для профилактики тромбозов. Опыт клинического применения препарата Рикулатрон 15/20 мг в описанных ситуациях отсутствует.

Для снижения потенциального риска кровотечений при одновременном применении препарата Рикулатрон и проведении нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезии или спинальной пункции следует учитывать фармакокинетический профиль препарата. Установку или удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию лучше всего проводить, когда антикоагулянтный эффект от применения препарата Рикулатрон оценивается как слабый. Однако точное время достижения достаточно низкого антикоагулянтного эффекта у каждого пациента неизвестно. При установке или удалении эпидурального катетера, исходя из общих фармакокинетических характеристик препарата, должно пройти не менее двух периодов полувыведения (т. е. не менее 18 часов у молодых пациентов и 26 часов у пожилых пациентов) с момента приема последней дозы препарата Рикулатрон (см. раздел 5.2 ОХЛП). Следующую дозу препарата Рикулатрон не следует принимать ранее чем через 6 часов после удаления катетера.

В случае травматичной пункции прием препарата Рикулатрон необходимо отложить на 24 ч.

**ПЕРЕХОД С АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К (АВК) НА ПРЕПАРАТ РИКУЛАТРОН**

**Для пациентов, получающих лечение по поводу ТГВ, ТЭЛА и профилактики рецидивирующего ТГВ и ТЭЛА**, лечение АВК следует прекратить и начать терапию, когда **МНО составляет ≤ 2,5**.

**Измерение МНО не подходит для измерения антикоагулянтной активности Рикулатрона**, поэтому не должно использоваться с этой целью. В случае монотерапии Рикулатроном рутинный контроль коагуляции не требуется.

**ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА РИКУЛАТРОН НА АВК**

При переходе с одной терапии на другую важно обеспечить надлежащий уровень антикоагуляции с минимизацией риска кровотечений.

**Взрослые и дети**

При переходе на АВК препарат Рикулатрон и АВК следует применять одновременно до тех пор, пока МНО не достигнет значения ≥ 2,0. В первые два дня переходного периода следует применять стандартную начальную дозу АВК, после чего дозу АВК следует корректировать в зависимости от значения МНО.

**МНО не подходит для оценки антикоагулянтной активности препарата Рикулатрон.** Тем не менее при одновременном применении препарата Рикулатрон и АВК **МНО следует определять на следующий день непосредственно перед приемом следующей дозы препарата Рикулатрон (но не ранее, чем через 24 часа после приема предыдущей дозы; если определять МНО раньше, препарат Рикулатрон повлияет на результаты исследования).** МНО можно использовать для оценки активности АВК через 24 часа после отмены препарата Рикулатрон.

**Дети**

Детям, переходящим с препарата Рикулатрон на АВК, необходимо продолжать прием препарата Рикулатрон в течение 48 часов после приема первой дозы АВК. После двух дней одновременного применения следует определить МНО до приема следующей запланированной дозы препарата Рикулатрон.

Рекомендуется продолжать одновременное применение препарата Рикулатрон и АВК до тех пор, пока МНО не достигнет ≥ 2,0.

МНО может быть надежно определено через 24 часа после приема последней дозы Рикулатрона (см. раздел 4.5 ОХЛП).

## ПЕРЕХОД С ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НА ПРЕПАРАТ РИКУЛАТРОН

- Пациенты, длительно получающие парентеральную антикоагулянтную терапию, в том числе нефракционированным гепарином для внутривенного введения: терапию препаратом Рикулатрон следует начать сразу после прекращения парентеральной терапии.
- Пациенты, получающие парентеральную терапию по фиксированной схеме, например, низкомолекулярным гепарином (НМГ): необходимо прекратить парентеральную терапию и начать применение Рикулатрона за 0–2 часа до следующего планового парентерального введения препарата.

## ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА РИКУЛАТРОН НА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Первую дозу парентерального антикоагулянта следует ввести вместо следующей (очередной) дозы препарата Рикулатрон.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Как и все антикоагулянты, препарат Рикулатрон может повышать риск кровотечений. Таким образом, препарат Рикулатрон противопоказан следующим группам пациентов:

- пациенты с клинически значимым активным кровотечением;
- пациенты с патологией, которая является значимым фактором риска массивного кровотечения. К числу таких состояний относятся имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, недавние операции на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или серьезные патологии сосудов головного или спинного мозга;
- пациенты, получающие сопутствующую терапию любыми другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином (НФГ), низкомолекулярными гепаринами (эноксапарином, далтепарином и др.), производными гепарина (фондапаринуксом и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарином, дабигатраном, апиксабаном и др.), за исключением случаев перехода с или на терапию препаратом Рикулатрон или случаев применения НФГ в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера;

- пациенты с заболеванием печени, которое сопровождается коагулопатией и связано с риском клинически значимого кровотечения, включая цирроз печени класса B или C по шкале Чайлд – Пью.

Препарат Рикулатрон также противопоказан в следующих случаях:

- гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ;
- применение во время беременности. Женщинам, способным к деторождению, следует принимать меры для предотвращения беременности во время терапии препаратом Рикулатрон;
- применение в период грудного вскармливания. Необходимо принять решение о том, прекратить ли грудное вскармливание или прекратить/приостановить терапию.

**ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ**

Риск развития кровотечений увеличивается с возрастом. В некоторых подгруппах пациентов имеется повышенный риск кровотечений, поэтому такие пациенты должны быть под тщательным наблюдением, следует оценивать их состояние на предмет признаков и симптомов геморрагических осложнений. Решение о назначении терапии таким пациентам следует принимать на основании результатов оценки соотношения пользы терапии и риска кровотечений.

***Пациенты с нарушением функции почек***

См. рекомендации для пациентов с нарушением функции почек в разделе «Рекомендации по дозированию препарата».

***Пациенты, получающие сопутствующую терапию***

- Не рекомендуется применять Рикулатрон с системными антимикотиками группы азолов (такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром).
- Следует соблюдать осторожность у пациентов, одновременно получающих препараты, влияющие на гемостаз, такие как НПВП, ацетилсалициловая кислота (АСК), ингибиторы агрегации тромбоцитов или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (СИОЗСН).

***Пациенты с другими факторами риска кровотечений***

**Взрослые и дети**

Как и другие антитромботические препараты, препарат Рикулатрон не рекомендуется применять у пациентов с повышенным риском кровотечений, например, при следующих заболеваниях:

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

- бронхоэктазы или легочное кровотечение в анамнезе.

***Пациенты с искусственными клапанами сердца***

Безопасность и эффективность применения препарата Рикулатрон у пациентов с искусственными клапанами сердца не изучались; следовательно, данные о том, обеспечивает ли препарат Рикулатрон достаточный уровень антикоагуляции у этой популяции пациентов, отсутствуют. Рикулатрон не рекомендован для применения в этой группе пациентов.

**ПЕРЕДОЗИРОВКА**

В связи с ограниченным всасыванием при применении супратерапевтических доз (50 мг и выше), ожидается достижение плато концентрации ривароксабана без дальнейшего увеличения средней концентрации в плазме крови. В случае передозировки для снижения всасывания препарата можно применять активированный уголь.

**ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

Если у пациента, получающего препарат Рикулатрон, возникло геморрагическое осложнение, следующий прием препарата следует отложить или при необходимости отменить лечение данным препаратом.

Индивидуальный план лечения кровотечений может включать в себя следующее:

- симптоматическая терапия, например, механическая компрессия, хирургическое вмешательство, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, переливание препаратов или компонентов крови;
- при возникновении жизнеугрожающего кровотечения, которое невозможно остановить каким-либо из указанных выше способов, следует рассмотреть применение специфического прокоагулянтного препарата, например, концентрата протромбинового комплекса (КПК), концентрата активированного протромбинового комплекса (КАПК) или рекомбинантного фактора VIIa (r-FVIIa). Однако в настоящее время опыт клинического применения данных лекарственных препаратов у пациентов, получающих препарат Рикулатрон, весьма ограничен. Ввиду высокой степени связывания с белками плазмы выведения препарата Рикулатрон посредством диализа не ожидается.

**КОАГУЛОГРАММА**

При применении препарата Рикулатрон регулярного мониторинга свертываемости крови не требуется. Тем не менее в отдельных случаях, например, в случае передозировки и при проведении экстренного хирургического вмешательства целесообразно определить концентрацию ривароксабана, если данные об уровне экспозиции препарата необходимы для выбора лечения.

В настоящее время в продаже доступны тест-наборы для определения концентрации ривароксабана с калибровкой для препарата Рикулатрон (ривароксабан) для количественного определения анти-Ха активности. При наличии клинических показаний статус достижения гемостаза можно также оценить на основании протромбинового времени с использованием тест-системы Neoplastin в соответствии с указаниями, описанными в общей характеристике лекарственного препарата.

Увеличиваются следующие показатели коагулограммы: протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и международное нормализованное

отношение (МНО), рассчитанное по ПТВ. Поскольку показатель МНО разрабатывался для оценки влияния АВК на ПТВ, он не подходит для оценки активности препарата Рикулатрон. Не следует выбирать терапию или схему ее применения на основании данных определения МНО, за исключением описанного выше случая перехода с терапии препаратом Рикулатрон на терапию АВК.

## ПРОФИЛАКТИКА ВТЭ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ПЛАНОВУЮ ОПЕРАЦИЮ ПО ЗАМЕНЕ ТАЗОБЕДРЕННОГО ИЛИ КОЛЕННОГО СУСТАВА

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДОЗИРОВАНИЮ ПРЕПАРАТА

Рекомендованная доза препарата Рикулатрон составляет 10 мг внутрь **один раз в сутки** вне зависимости от приема пищи. Начальную дозу следует принять через 6–10 часов после операции при условии достижения гемостаза.

***Пациенты с нарушением функции почек***

Препарат Рикулатрон следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина: 15–29 мл/мин). Не рекомендуется применять препарат у пациентов с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин (см. разделы 4.2 и 5.2 ОХЛП).

У взрослых пациентов с нарушением функции почек легкой (клиренс креатинина 50–80 мл/мин) или средней (клиренс креатинина: 30–49 мл/мин) степени, получающих ривароксабан для профилактики ВТЭ при больших ортопедических оперативных вмешательствах на нижних конечностях, коррекции дозы не требуется.

Препарат Рикулатрон следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции почек средней степени (клиренс креатинина: 30–49 мл/мин), которые одновременно получают другие лекарственные препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови (кетоконазол, кларитромицин, эритромицин).

***Продолжительность лечения***

Продолжительность терапии зависит от индивидуального риска развития венозной тромбоэмболии у пациента в зависимости от варианта ортопедической операции.

- У пациентов после обширной операции на тазобедренном суставе рекомендуемая длительность терапии составляет 5 недель.
- У пациентов после обширной операции на коленном суставе рекомендуемая длительность терапии составляет 2 недели.

***Пропуск приема препарата***

В случае пропуска приема препарата следует немедленно принять препарат Рикулатрон и на следующий день продолжить прием препарата один раз в сутки как и ранее. Не следует принимать двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу.

### ПРИЕМ ВНУТРЬ

Рикулатрон в дозировке 10 мг можно принимать независимо от приема пищи.

Если пациент не может проглотить таблетку целиком, препарат Рикулатрон можно измельчить и смешать с водой или яблочным пюре непосредственно перед употреблением и принять внутрь.

Измельчённую таблетку Рикулатрон, смешанную с небольшим количеством воды, можно ввести через желудочный зонд после проверки правильности его установки. Затем необходимо промыть зонд водой.

**ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**

Если необходимо провести инвазивную процедуру или хирургическое вмешательство, следует по возможности и по клиническому усмотрению врача прекратить применение препарата Рикулатрон 10 мг как минимум за 24 часа до проведения вмешательства. Если процедуру отложить нельзя, следует оценить повышенный риск кровотечений и сопоставить с неотложностью вмешательства.

Применение препарата Рикулатрон следует возобновить как можно раньше после проведения инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, если позволяет клиническая ситуация и лечащий врач подтвердил достижение надлежащего гемостаза.

**СПИНАЛЬНАЯ/ЭПИДУРАЛЬНАЯ АНЕСТЕЗИЯ ИЛИ ПУНКЦИЯ**

При проведении нейроаксиальной анестезии (спинальной/эпидуральной анестезии) или спинальной/эпидуральной пункции у пациентов, получающих антитромботические препараты для профилактики тромбоэмболических осложнений, имеется риск развития эпидуральной или спинальной гематомы, что может приводить к длительному или необратимому параличу. Указанный риск могут повышать следующие факторы:

- установка постоянного эпидурального катетера после операции;
- одновременное применение лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз;
- травматичное выполнение эпидуральной или спинальной пункции или повторная пункция.

Пациентов следует регулярно обследовать на наличие признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемения или слабости мышц нижних конечностей, нарушения дефекации или мочеиспускания). В случае выявления неврологических нарушений следует в неотложном порядке провести диагностику и лечение. Перед проведением нейроаксиального вмешательства врач должен оценить потенциальную пользу от вмешательства и связанные с ним риски с учетом применения антикоагулянтных препаратов, в том числе для профилактики тромбозов.

Для снижения потенциального риска кровотечений при одновременном применении препарата Рикулатрон и проведении нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезии или спинальной пункции следует учитывать фармакокинетический профиль препарата. Установку или удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию лучше всего проводить, когда антикоагулянтный эффект от применения препарата Рикулатрон оценивается как слабый. Однако точное время достижения достаточно низкого антикоагулянтного эффекта у каждого пациента неизвестно.

При установке или удалении эпидурального катетера, исходя из общих фармакокинетических характеристик препарата, должно пройти не менее двух периодов полувыведения, т. е. не менее 18 часов, с момента приема последней дозы препарата Рикулатрон (см. раздел 5.2 ОХЛП). Следующую дозу препарата Рикулатрон не следует принимать ранее чем через 6 ч после удаления катетера.

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

**ПЕРЕХОД С АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К (АВК) НА ПРЕПАРАТ РИКУЛАТРОН**

**Для пациентов, получающих лечение по поводу ТГВ и ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА,** применение АВК следует прекратить и начать терапию препаратом Рикулатрон после достижения значения **МНО 2,5 и менее**.

**МНО не подходит для оценки антикоагулянтной активности препарата Рикулатрон**, поэтому не следует использовать данный показатель с этой целью. При применении только препарата Рикулатрон регулярного мониторинга свертываемости крови не требуется.

**ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА РИКУЛАТРОН НА АВК**

При переходе с одной терапии на другую важно обеспечить надлежащий уровень антикоагуляции с минимизацией риска кровотечений.

При переходе на АВК препарат Рикулатрон и АВК следует применять одновременно до тех пор, пока **МНО** не достигнет **≥ 2,0**.

В первые два дня переходного периода следует использовать стандартную начальную дозу АВК, после чего дозу АВК следует корректировать в зависимости от значения МНО.

**МНО не подходит для оценки антикоагулянтной активности препарата Рикулатрон.** Тем не менее при одновременном применении препарата Рикулатрон и АВК **МНО следует определять на следующий день непосредственно перед приемом следующей дозы препарата Рикулатрон (но не ранее, чем через 24 часа после приема предыдущей дозы; если определять МНО раньше, препарат Рикулатрон повлияет на результаты исследования).** МНО можно использовать для оценки активности АВК через 24 часа после отмены препарата Рикулатрон.

**ПЕРЕХОД С ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НА ПРЕПАРАТ РИКУЛАТРОН**

- Пациенты, длительно получающие парентеральную терапию, в том числе нефракционированным гепарином для внутривенного введения: терапию препаратом Рикулатрон следует начать сразу после прекращения парентеральной терапии.
- Пациенты, получающие парентеральную терапию по фиксированной схеме, например, низкомолекулярным гепарином (НМГ): необходимо прекратить парентеральную терапию и начать применение препарата Рикулатрон за 0 – 2 часа до следующего планового парентерального введения препарата.

**ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА РИКУЛАТРОН НА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ**

- Первую дозу парентерального антикоагулянта следует ввести в момент, когда должна была быть принята следующая доза препарата Рикулатрон.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Как и все антикоагулянты, препарат Рикулатрон может повышать риск кровотечений. Таким образом, Рикулатрон противопоказан следующим группам пациентов:

- пациенты с клинически значимым активным кровотечением;
- пациенты с заболеванием или состоянием, которые считаются значимым фактором риска большого кровотечения. К числу таких состояний могут относиться имеющееся или недавнее изъязвление ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее

внутричерепное кровоизлияние, диагностированное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозная мальформация, сосудистые аневризмы или серьезные внутрипозвоночные или внутримозговые сосудистые нарушения;

- пациенты, одновременно получающие терапию любыми другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином (НФГ), НМГ (эноксапарином, далтепарином и т. д.), производными гепарина (фондапаринуксом и т. д.), пероральными антикоагулянтами (варфарином, дабигатрана этексилатом, апиксабаном и т. д.), за исключением случаев перехода с такой терапии на терапию препаратом Рикулатрон либо с терапии препаратом Рикулатрон на такую терапию или случаев применения НФГ в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера;
- пациенты с заболеванием печени, которое сопровождается коагулопатией и связано с клинически значимым риском кровотечения, включая цирроз печени класса В или С по шкале Чайлд – Пью.

Препарат Рикулатрон также противопоказан в следующих случаях:

- гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ;
- применение во время беременности. Женщинам, способным к деторождению, следует принимать меры для предотвращения беременности во время терапии препаратом Рикулатрон;
- применение в период грудного вскармливания. Необходимо принять решение о том, прекратить ли грудное вскармливание или прекратить/приостановить терапию.

## ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

Риск развития кровотечений увеличивается с возрастом. В некоторых подгруппах пациентов имеется повышенный риск кровотечений, поэтому за такими пациентами следует тщательно наблюдать и оценивать их состояние на предмет признаков и симптомов геморрагических осложнений. У пациентов, получающих Рикулатрон для профилактики ВТЭ после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, такой контроль обеспечивается путем регулярного физикального обследования, тщательного наблюдения за отделяемым из послеоперационной раны и периодического определения концентрации гемоглобина. Необъяснимое снижение концентрации гемоглобина или артериального давления является основанием для поиска источника кровотечения. Решение о назначении терапии таким пациентам следует принимать на основании результатов оценки соотношения пользы терапии и риска кровотечений.

### *Пациенты с нарушением функции почек*

- см. рекомендации для пациентов с нарушением функции почек в разделе «Рекомендации по дозированию препарата».

### *Одновременное применение с другими лекарственными препаратами*

- Не рекомендуется применять Рикулатрон одновременно с системными антимикотиками группы азолов (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром).

- Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с препаратами, влияющими на гемостаз, например, НПВП, АСК, ингибиторами агрегации тромбоцитов, а также селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН).

***Наличие других факторов риска кровотечений***

Как и другие антитромботические препараты, препарат Рикулатрон не рекомендуется применять у пациентов с повышенным риском кровотечений, например, при следующих заболеваниях:

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

***Пациенты с искусственными клапанами сердца***

Безопасность и эффективность применения препарата Рикулатрон у пациентов с искусственными клапанами сердца не изучались; следовательно, данные о том, обеспечивает ли препарат Рикулатрон достаточный уровень антикоагуляции у этой популяции пациентов, отсутствуют. Рикулатрон не рекомендован для применения в этой группе пациентов.

## ПЕРЕДОЗИРОВКА

В связи с ограниченным всасыванием при применении препарата Рикулатрон, в дозах, превышающих терапевтические (50 мг и выше), ожидается достижение плато концентрации препарата без дальнейшего увеличения средней концентрации в плазме крови. В случае передозировки для снижения всасывания препарата можно применять активированный уголь.

## ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Если у пациента, получающего препарат Рикулатрон, возникло геморрагическое осложнение, следующий прием препарата следует отложить или при необходимости отменить лечение данным препаратом.

Индивидуальный план лечения кровотечений может включать в себя следующее:

- симптоматическая терапия, например, механическая компрессия, хирургическое вмешательство, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, переливание препаратов или компонентов крови;
- при возникновении жизнеугрожающего кровотечения, которое невозможно остановить каким-либо из указанных выше способов, следует рассмотреть применение специфического прокоагулянтного препарата, например, концентрата протромбинового комплекса (КПК), концентрата активированного протромбинового комплекса (КАПК) или рекомбинантного фактора VIIa (r-FVIIa). Однако в настоящее время опыт клинического применения данных лекарственных препаратов у пациентов, получающих препарат Рикулатрон, весьма ограничен. Ввиду высокой степени связывания с белками плазмы выведения препарата Рикулатрон посредством диализа не ожидается.

**КОАГУЛОГРАММА**

При применении препарата Рикулатрон регулярного мониторинга свертываемости крови не требуется. Тем не менее в отдельных случаях, например, в случае передозировки и при проведении экстренного хирургического вмешательства целесообразно определить концентрацию ривароксабана, если данные об уровне экспозиции препарата необходимы для выбора лечения.

В настоящее время в продаже доступны тест-наборы для определения концентрации ривароксабана с калибровкой для препарата Рикулатрон (ривароксабан) для количественного определения анти-Ха активности. При наличии клинических показаний статус достижения гемостаза можно также оценить на основании протромбинового времени с использованием тест-системы Neoplastin в соответствии с указаниями в общей характеристике лекарственного препарата.

Увеличиваются следующие показатели коагулограммы: протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и международное нормализованное отношение (МНО), рассчитанное по ПТВ. Поскольку показатель МНО разрабатывался для оценки влияния АВК на ПТВ, он не подходит для оценки активности препарата Рикулатрон. Не следует выбирать терапию или схему ее применения на основании данных определения МНО, за исключением описанного выше случая перехода с терапии препаратом Рикулатрон на терапию АВК.

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ЗАБОЛЕВАНИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

Профилактика атертромботических событий у взрослых пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или симптоматическим заболеванием периферических артерий (ЗПА) с высоким риском ишемических событий.

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДОЗИРОВАНИЮ ПРЕПАРАТА**

**При проведении терапии препаратом Рикулатрон в дозе 2,5 мг два раза в сутки независимо от приема пищи следует также ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 75 – 100 мг.**

Безопасность и эффективность Рикулатрона 2,5 мг два раза в сутки в комбинации с АСК плюс клопидогрел/тиклопидин изучались только у пациентов с недавним ОКС (см. ниже).

Двойная антитромбоцитарная терапия не изучалась в комбинации с 2,5 мг два раза в день у пациентов с ИБС и/или ЗПА.

***Пациенты с нарушением функции почек***

У пациентов с нарушением функции почек легкой степени (клиренс креатинина: 50–80 мл/мин) и средней степени (клиренс креатинина: 30–49 мл/мин) коррекции дозы не требуется. Препарат Рикулатрон следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КК: 15–29 мл/мин) и не рекомендуется применять у пациентов с КК < 15 мл/мин.

Препарат Рикулатрон следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции почек средней степени (КК: 30–49 мл/мин), которые одновременно получают другие лекарственные препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови.

***Продолжительность лечения***

Продолжительность лечения следует определять индивидуально с учетом результатов плановых обследований и соотношения риска развития тромботических осложнений и риска кровотечений.

***Пропуск приема препарата***

В случае пропуска дозы пациенту следует продолжить применение препарата Рикулатрон в дозе 2,5 мг по стандартной схеме, начиная со следующего запланированного времени приема препарата. Не следует принимать двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу.

**ПРИЕМ ВНУТРЬ**

Препарат Рикулатрон в дозировке 2,5 мг можно принимать независимо от приема пищи. Если пациент не может проглотить таблетку целиком, препарат Рикулатрон можно измельчить и смешать с водой или яблочным пюре непосредственно перед употреблением и принять внутрь. Измельченные таблетки ривароксабана стабильны в воде и яблочном пюре до 4 часов.

Измельченную таблетку препарата Рикулатрон также можно вводить через желудочный зонд после подтверждения правильности расположения зонда в желудке. Измельченную таблетку следует ввести в небольшом количестве воды через желудочный зонд, затем промыть зонд водой.

**ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**

Если необходимо провести инвазивную процедуру или хирургическое вмешательство, следует по возможности и по клиническому усмотрению врача прекратить применение препарата Рикулатрон 2,5 мг как минимум за 12 часов до проведения вмешательства. Если процедуру отложить нельзя, следует оценить повышенный риск кровотечений ввиду применения препарата Рикулатрон и сопоставить с неотложностью вмешательства. Применение препарата Рикулатрон следует возобновить как можно раньше после проведения инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, если позволяет клиническая ситуация и лечащий врач подтвердил достижение надлежащего гемостаза.

**СПИНАЛЬНАЯ/ЭПИДУРАЛЬНАЯ АНЕСТЕЗИЯ ИЛИ ПУНКЦИЯ**

При проведении нейроаксиальной (спинальной/эпидуральной анестезии) или спинальной/эпидуральной пункции у пациентов, получающих терапию антитромботическими препаратами, существует риск развития эпидуральной или спинальной гематомы, которая может

привести к длительному или необратимому параличу. Указанный риск могут повышать следующие факторы:

- установка постоянного эпидурального катетера после операции;
- одновременное применение лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз;
- травматичное выполнение эпидуральной или спинальной пункции или повторная пункция.

Пациентов следует регулярно обследовать на наличие признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемения или слабости мышц нижних конечностей, нарушения дефекации или мочеиспускания). В случае выявления неврологических нарушений следует в неотложном порядке провести диагностику и лечение. Перед проведением нейроаксиального вмешательства врач должен оценить потенциальную пользу от вмешательства и связанные с ним риски с учетом применения антикоагулянтных препаратов, в том числе для профилактики тромбозов.

Данные о клиническом применении препарата Рикулатрон 2,5 мг только с АСК или АСК и клопидогрелом, или тиклопидином в указанных ситуациях отсутствуют. Для снижения потенциального риска кровотечений при одновременном применении препарата Рикулатрон и проведении нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезии или спинальной пункции следует учитывать фармакокинетический профиль препарата. Установку или удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию лучше всего проводить, когда антикоагулянтный эффект от применения препарата Рикулатрон оценивается как слабый. Однако точное время достижения достаточно низкого антикоагулянтного эффекта у каждого пациента неизвестно. Применение ингибиторов агрегации тромбоцитов следует прекратить в соответствии с указаниями в инструкции по медицинскому применению препарата, предоставляемой производителем.

**ПЕРЕХОД С АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К (АВК) НА ПРЕПАРАТ РИКУЛАТРОН**

**МНО не подходит для оценки антикоагулянтной активности препарата Рикулатрон,** поэтому не следует использовать данный показатель с этой целью. При применении только препарата Рикулатрон регулярного мониторинга свертываемости крови не требуется.

**ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА РИКУЛАТРОН НА АВК**

При переходе с одной терапии на другую важно обеспечить надлежащий уровень антикоагуляции с минимизацией риска кровотечений.

При переходе на АВК препарат Рикулатрон и АВК следует применять одновременно до тех пор, пока **МНО не достигнет ≥ 2,0.** В первые два дня переходного периода следует использовать стандартную начальную дозу АВК, после чего дозу АВК следует корректировать в зависимости от значения МНО.

**МНО не подходит для оценки антикоагулянтной активности препарата Рикулатрон.** Тем не менее при одновременном применении препарата Рикулатрон и АВК **МНО следует определять на следующий день, непосредственно перед приемом следующей дозы препарата Рикулатрон (но не ранее чем через 24 часа после приема предыдущей дозы; если определять МНО раньше, Рикулатрон повлияет на результаты исследования).** МНО можно использовать для оценки активности АВК через 24 часа после отмены препарата Рикулатрон.

**ПЕРЕХОД С ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НА ПРЕПАРАТ РИКУЛАТРОН**

- Пациенты, длительно получающие парентеральную терапию, в том числе нефракционированным гепарином для внутривенного введения: терапию препаратом Рикулатрон следует начать сразу после прекращения парентеральной терапии.
- Пациенты, получающие парентеральную терапию по фиксированной схеме, например, низкомолекулярным гепарином (НМГ): необходимо прекратить парентеральную терапию и начать применение препарата Рикулатрон за 0 – 2 часа до следующего планового парентерального введения препарата.

**ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА РИКУЛАТРОН НА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ**

Первую дозу парентерального антикоагулянта следует ввести в момент, когда должна была быть принята следующая доза препарата Рикулатрон.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Как и все антикоагулянты, препарат Рикулатрон может повышать риск кровотечений. Таким образом, Рикулатрон противопоказан следующим группам пациентов:

- пациенты с клинически значимым активным кровотечением;
- пациенты с заболеванием или состоянием, которые считаются значимым фактором риска большого кровотечения. Например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, недавние операции на головном, спинном мозге или на глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или серьезные патологии сосудов головного или спинного мозга;
- пациенты, одновременно получающие терапию любыми другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином (НФГ), НМГ (эноксапарин натрия, далтепарин натрия и т. д.), производными гепарина (фондапаринукс натрия и т. д.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, дабигатрана этексилат, апиксабан и т. д.), за исключением случаев перехода с такой терапии на терапию препаратом Рикулатрон либо с терапии препаратом Рикулатрон на такую терапию или случаев применения НФГ в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера;
- пациенты с заболеванием печени, которое сопровождается коагулопатией и связано с риском клинически значимого кровотечения, включая цирроз печени класса В или С по шкале Чайлд – Пью;
- пациенты с ОКС, которые перенесли инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) и в настоящее время получают антиагрегантную терапию.

Одновременное применение препарата Рикулатрон 2,5 мг с АСК по поводу ИБС/ЗПА противопоказано пациентам с геморрагическим или лакунарным инсультом в анамнезе или любым другим типом инсульта в течение последнего месяца.

Препарат Рикулатрон также противопоказан в следующих случаях:

- гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ;
- применение во время беременности. Женщинам, способным к деторождению, следует принимать меры для предотвращения беременности во время терапии препаратом Рикулатрон;
- применение в период грудного вскармливания. Необходимо принять решение о том, прекратить ли грудное вскармливание или прекратить/приостановить терапию.

## ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

Риск развития кровотечений увеличивается с возрастом. В некоторых подгруппах пациентов имеется повышенный риск кровотечений, поэтому за такими пациентами следует тщательно наблюдать и оценивать их состояние на предмет признаков и симптомов геморрагических осложнений. При назначении препарата таким пациентам следует оценить пользу от терапии с точки зрения профилактики атеротромботических осложнений. Необъяснимое снижение концентрации гемоглобина или артериального давления является основанием для поиска источника кровотечения.

### *Пациенты с ИБС/ЗПА*

Если необходимо провести двухкомпонентную антитромбоцитарную терапию у пациентов с острым тромботическим событием или после вмешательства на сосудах, следует оценить целесообразность продолжения терапии препаратом Рикулатрон в дозе 2,5 мг два раза в сутки в зависимости от типа события или вмешательства и схемы антитромбоцитарной терапии.

### *Пациенты с нарушением функции почек*

См. рекомендации для пациентов с нарушением функции почек в разделе «Рекомендации по дозированию препарата».

### Одновременное применение с другими лекарственными препаратами

- Не рекомендуется применять Рикулатрон одновременно с системными антимикотиками группы азолов (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром).
- Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с препаратами, влияющими на гемостаз, например НПВП, АСК, ингибиторами агрегации тромбоцитов, а также селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН).
- Одновременное применение НПВП у пациентов, получающих лечение ривароксабаном или АСК по показанию ИБС, или ЗПА, допускается только в том случае, если польза от терапии превышает связанный с ней риск кровотечений.

### *Пациенты с другими факторами геморрагического риска*

Как и другие антитромботические препараты, препарат Рикулатрон не рекомендуется применять у пациентов с повышенным риском кровотечений, например, при следующих заболеваниях:

- врожденная или приобретенная склонность к кровотечениям;
- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия;

- другие заболевания желудочно-кишечного тракта без активного изъязвления, которые могут привести к осложнениям в виде кровотечений (например, воспалительное заболевание кишечника, эзофагит, гастрит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь);
- сосудистая ретинопатия;
- бронхоэктазы или эпизод легочного кровотечения в анамнезе.

***Пациенты с искусственными клапанами сердца***

Безопасность и эффективность применения препарата Рикулатрон у пациентов с искусственными клапанами сердца не изучались; следовательно, данные о том, обеспечивает ли препарат Рикулатрон достаточный уровень антикоагуляции у этой популяции пациентов, отсутствуют. Препарат Рикулатрон не рекомендован для применения в этой группе пациентов.

***Препарат Рикулатрон следует с осторожностью применять у пациентов с ИБС/ЗПА***

Препарат Рикулатрон следует с осторожностью применять у следующих пациентов с ИБС/ЗПА:

- в возрасте 75 лет и старше, если применяется вместе с АСК или с АСК и клопидогрелом/тиклопидином. В период лечения следует регулярно оценивать соотношение пользы терапии и связанных с ней рисков у конкретного пациента;
- с низкой массой тела (менее 60 кг), если применяется вместе с АСК или с АСК и клопидогрелом/тиклопидином;
- у пациентов с ИБС и тяжелой симптомной сердечной недостаточностью. Согласно данным исследований, у таких пациентов польза от терапии препаратом Рикулатрон может быть снижена (подробнее см. раздел 5.1 ОХЛП.)

**ПЕРЕДОЗИРОВКА**

В связи с ограниченным всасыванием при применении препарата Рикулатрон, в дозах, превышающих терапевтические (50 мг и выше), ожидается достижение плато концентрации препарата без дальнейшего увеличения средней концентрации в плазме крови. В случае передозировки для снижения всасывания препарата можно применять активированный уголь.

**ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

Если у пациента, получающего препарат Рикулатрон, возникло геморрагическое осложнение, следующий прием препарата следует отложить или при необходимости отменить лечение данным препаратом.

Индивидуальный план лечения кровотечений может включать в себя следующее:

- симптоматическая терапия, например, механическая компрессия, хирургическое вмешательство, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, переливание препаратов или компонентов крови;
- при возникновении жизнеугрожающего кровотечения, которое невозможно остановить каким-либо из указанных выше способов, следует рассмотреть применение специфического прокоагулянтного препарата, например, концентрата протромбинового комплекса (КПК), концентрата активированного протромбинового комплекса (КАПК), или рекомбинантного фактора VIIa (r-FVIIa). Однако в настоящее время опыт клинического применения данных лекарственных препаратов у пациентов, получающих препарат Рикулатрон, весьма ограничен. Ввиду высокой степени связывания с белками плазмы выведения препарата Рикулатрон посредством диализа не ожидается.

**КОАГУЛОГРАММА**

При применении препарата Рикулатрон регулярного мониторинга свертываемости крови не требуется. Тем не менее в отдельных случаях, например, в случае передозировки и при проведении экстренного хирургического вмешательства целесообразно определить концентрацию ривароксабана, если данные об уровне экспозиции препарата необходимы для выбора лечения.

В настоящее время в продаже доступны тест-наборы для определения концентрации ривароксабана с калибровкой для препарата Рикулатрон (ривароксабан) для количественного определения анти-Ха активности. При наличии клинических показаний статус достижения гемостаза можно также оценить на основании протромбинового времени с использованием тест-системы Neoplastin в соответствии с указаниями в общей характеристике лекарственного препарата.

Увеличиваются следующие показатели коагулограммы: протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и международное нормализованное отношение (МНО), рассчитанное по ПТВ. Поскольку показатель МНО разрабатывался для оценки влияния АВК на ПТВ, он не подходит для оценки активности препарата Рикулатрон. Не следует выбирать терапию или схему ее применения на основании данных определения МНО, за исключением описанного выше случая перехода с терапии препаратом Рикулатрон на терапию АВК.

## ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Профилактика атеротромботических событий у взрослых пациентов после ОКС с повышенными сердечными биомаркерами, одновременно с ацетилсалициловой кислотой (АСК) в отдельности или с АСК в сочетании с клопидогрелом или тиклопидином.

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДОЗИРОВАНИЮ ПРЕПАРАТА

В период лечения необходимо регулярно обследовать пациента для оценки индивидуального риска развития ишемических событий и риска кровотечений. Ввиду ограниченного объема данных о применении препарата в течение 24 месяцев решение о продлении лечения более чем на 12 месяцев следует принимать в индивидуальном порядке.

Рекомендованная доза препарата Рикулатрон составляет **2,5 мг два раза в сутки независимо от приема пищи**, при этом лечение следует начинать как можно раньше после стабилизации пациента в ходе текущего ОКС (включая процедуры реваскуляризации). Лечение препаратом Рикулатрон следует начинать минимум через 24 ч. после госпитализации. Прием препарата Рикулатрон следует начинать тогда, когда парентеральное введение антикоагулянтов обычно прекращается.

**В дополнение к терапии препаратом Рикулатрон, 2,5 мг, пациентам следует ежедневно принимать АСК в дозе 75–100 мг или АСК в дозе 75–100 мг в комбинации с клопидогрелом в суточной дозе 75 мг, или тиклопидином в стандартной суточной дозе.**

Одновременная терапия другими антитромбоцитарными препаратами (например, прасугрелом или тикагрелором) не изучалась, и ее проведение не рекомендуется.

***Пациенты с нарушением функции почек***

Препарат Рикулатрон следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина: 15–29 мл/мин), поскольку имеются некоторые данные о значимом повышении концентрации препарата в плазме крови, что повышает риск кровотечений. Не рекомендуется применять препарат у пациентов с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин. У пациентов с нарушением функции почек легкой степени (клиренс креатинина: 50–80 мл/мин) и средней степени (клиренс креатинина: 30–49 мл/мин) коррекции дозы не требуется.

Препарат Рикулатрон следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции почек средней степени (клиренс креатинина: 30–49 мл/мин), которые одновременно получают терапию другими лекарственными препаратами, повышающими концентрацию ривароксабана в плазме крови.

***Продолжительность лечения***

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

***Пропуск приема препарата***

В случае пропуска дозы пациенту следует продолжить применение препарата Рикулатрон в дозе 2,5 мг по стандартной схеме, начиная со следующего запланированного времени приема препарата. Не следует принимать двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу.

**ПРИЕМ ВНУТРЬ**

Препарат Рикулатрон в дозировке 2,5 мг можно принимать независимо от приема пищи. Если пациент не может проглотить таблетку целиком, препарат Рикулатрон можно измельчить и смешать с водой или яблочным пюре непосредственно перед употреблением и принять внутрь.

Измельченную таблетку препарата Рикулатрон также можно вводить через желудочный зонд после подтверждения правильности расположения зонда в желудке. Измельченную таблетку следует ввести в небольшом количестве воды через желудочный зонд, затем промыть зонд водой.

**ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**

Если необходимо провести инвазивную процедуру или хирургическое вмешательство, следует по возможности и по клиническому усмотрению врача прекратить применение препарата Рикулатрон 2,5 мг как минимум за 12 часов до проведения вмешательства. Если процедуру отложить нельзя, следует оценить повышенный риск кровотечений ввиду применения препарата Рикулатрон и сопоставить с неотложностью вмешательства.

Применение препарата Рикулатрон следует возобновить как можно раньше после проведения инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, если позволяет клиническая ситуация и лечащий врач подтвердил достижение надлежащего гемостаза.

**СПИНАЛЬНАЯ/ЭПИДУРАЛЬНАЯ АНЕСТЕЗИЯ ИЛИ ПУНКЦИЯ**

При проведении нейроаксиальной (спинальной/эпидуральной анестезии) или спинальной/эпидуральной пункции у пациентов, получающих терапию антитромботическими препаратами, существует риск развития эпидуральной или спинальной гематомы, которая может привести к длительному или необратимому параличу. Указанный риск могут повышать следующие факторы:

- установка постоянного эпидурального катетера после операции;
- одновременное применение лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз;
- травматичное выполнение эпидуральной или спинальной пункции или повторная пункция.

Пациентов следует регулярно обследовать на наличие признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемения или слабости мышц нижних конечностей, нарушения дефекации или мочеиспускания). В случае выявления неврологических нарушений следует в неотложном порядке провести диагностику и лечение. Перед проведением нейроаксиального вмешательства врач должен оценить потенциальную пользу от вмешательства и связанные с ним риски с учетом применения антикоагулянтных препаратов, в том числе для профилактики тромбозов.

Данные о клиническом применении препарата Рикулатрон 2,5 мг только с АСК, или АСК и клопидогрелом, или с тиклопидином в указанных ситуациях отсутствуют. Для снижения потенциального риска кровотечений при одновременном применении препарата Рикулатрон и

проведении нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезии или спинальной пункции следует учитывать фармакокинетический профиль препарата. Установку или удаление эпидурального катетера, или люмбальную пункцию лучше всего проводить, когда антикоагулянтный эффект от применения препарата Рикулатрон оценивается как слабый. Однако точное время достижения достаточно низкого антикоагулянтного эффекта у каждого пациента неизвестно. Применение ингибиторов агрегации тромбоцитов следует прекратить в соответствии с указаниями в инструкции по медицинскому применению препарата, предоставляемой производителем.

## ПЕРЕХОД С АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К (АВК) НА ПРЕПАРАТ РИКУЛАТРОН

**МНО не подходит для оценки антикоагулянтной активности препарата Рикулатрон,** поэтому не следует использовать данный показатель с этой целью. При применении только препарата Рикулатрон регулярного мониторинга свертываемости крови не требуется.

## ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА РИКУЛАТРОН НА АВК

При переходе с одной терапии на другую важно обеспечить надлежащий уровень антикоагуляции с минимизацией риска кровотечений.

При переходе на АВК препарат Рикулатрон и АВК следует применять одновременно до тех пор, пока **МНО не достигнет ≥ 2,0.**

В первые два дня переходного периода следует использовать стандартную начальную дозу АВК, после чего дозу АВК следует корректировать в зависимости от значения МНО.

**МНО не подходит для оценки антикоагулянтной активности препарата Рикулатрон.** Тем не менее при одновременном применении препарата Рикулатрон и АВК **МНО следует определять на следующий день, непосредственно перед приемом следующей дозы препарата Рикулатрон (но не ранее чем через 24 часа после приема предыдущей дозы; если определять МНО раньше, Рикулатрон повлияет на результаты исследования).** МНО можно использовать для оценки активности АВК через 24 часа после отмены препарата Рикулатрон.

## ПЕРЕХОД С ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НА ПРЕПАРАТ РИКУЛАТРОН

- Пациенты, длительно получающие парентеральную терапию, в том числе нефракционированным гепарином для внутривенного введения: терапию препаратом Рикулатрон следует начать сразу после прекращения парентеральной терапии.
- Пациенты, получающие парентеральную терапию по фиксированной схеме, например, низкомолекулярным гепарином (НМГ): необходимо прекратить парентеральную терапию и начать применение препарата Рикулатрон за 0–2 часа до следующего планового парентерального введения препарата.

## ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА РИКУЛАТРОН НА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Первую дозу парентерального антикоагулянта следует ввести в момент, когда должна была быть принята следующая доза препарата Рикулатрон.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Как и все антикоагулянты, препарат Рикулатрон может повышать риск кровотечений. Таким образом, препарат Рикулатрон противопоказан следующим группам пациентов:

- пациенты с клинически значимым активным кровотечением;
- пациенты с заболеванием или состоянием, которые считаются значимым фактором риска большого кровотечения. Например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, недавние операции на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или серьезные патологии сосудов головного или спинного мозга;
- пациенты, одновременно получающие терапию любыми другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином (НФГ), НМГ (эноксапарин натрия, далтепарин натрия и т. д.), производными гепарина (фондапаринукс натрия и т. д.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, дабигатрана этексилат, апиксабан и т. д.), за исключением случаев перехода с такой терапии на терапию препаратом Рикулатрон либо с терапии препаратом Рикулатрон на такую терапию или случаев применения НФГ в дозах, необходимых для обеспечения центрального функционирования венозного или артериального катетера;
- пациенты с заболеванием печени, которое сопровождается коагулопатией и связано с риском клинически значимого кровотечения, включая цирроз печени класса В или С по шкале Чайлд – Пью;
- пациенты с ОКС, которые перенесли инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) и в настоящее время получают антиагрегантную терапию.

Препарат Рикулатрон также противопоказан в следующих случаях:

- гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ;
- применение во время беременности. Женщинам, способным к деторождению, следует принимать меры для предотвращения беременности во время терапии препаратом Рикулатрон;
- применение в период грудного вскармливания. Необходимо принять решение о том, прекратить ли грудное вскармливание или прекратить / приостановить терапию.

## ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

Риск развития кровотечений увеличивается с возрастом. В некоторых подгруппах пациентов имеется повышенный риск кровотечений, поэтому за такими пациентами следует тщательно наблюдать и оценивать их состояние на предмет признаков и симптомов геморрагических осложнений.

При назначении препарата таким пациентам следует оценить пользу от терапии с точки зрения профилактики атеротромботических осложнений. Необъяснимое снижение концентрации гемоглобина или артериального давления является основанием для поиска источника кровотечения.

### Пациенты с нарушением функции почек

См. рекомендации для пациентов с нарушением функции почек в разделе «Рекомендации по дозированию препарата».

### Одновременное применение с другими лекарственными препаратами

- Не рекомендуется применять Рикулатрон одновременно с системными антимикотиками группы азолов (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром).
- Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с препаратами, влияющими на гемостаз, например, НПВП, АСК, ингибиторами агрегации тромбоцитов, а также селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН).
- Пациенты, получающие терапию препаратом Рикулатрон в комбинации с АСК или терапию препаратом Рикулатрон в комбинации с АСК и клопидогрелом/тиклопидином после ОКС, одновременно могут получать НПВП только при условии, что польза от такой терапии превышает связанный с ней риск кровотечений.
- Взаимодействие с эритромицином, кларитромицином и флуконазолом, вероятно, не имеет клинического значения у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов в группе высокого риска (рекомендации по применению препарата у пациентов с нарушением функции почек см. выше).

***Пациенты с другими факторами геморрагического риска***

Как и другие антитромботические препараты, препарат Рикулатрон не рекомендуется применять у пациентов с повышенным риском кровотечений, например, при следующих заболеваниях:

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

***Пациенты с искусственными клапанами сердца***

Безопасность и эффективность применения препарата Рикулатрон у пациентов с искусственными клапанами сердца не изучались; следовательно, данные о том, обеспечивает ли препарат Рикулатрон достаточный уровень антикоагуляции у этой популяции пациентов, отсутствуют. Препарат Рикулатрон не рекомендован для применения в этой группе пациентов.

***Препарат Рикулатрон следует с осторожностью применять у пациентов с ОКС***

Следует с осторожностью применять Рикулатрон у пациентов с ОКС:

- в возрасте 75 лет и старше, если принимается вместе с АСК или с АСК и клопидогрелом/тиклопидином. В период лечения следует регулярно оценивать соотношение пользы терапии и связанных с ней рисков у конкретного пациента;
- с низкой массой тела (менее 60 кг), если принимается вместе с АСК или с АСК и клопидогрелом/тиклопидином;
- одновременная терапия препаратом Рикулатрон и антиагрегантными препаратами по поводу ОКС противопоказана пациентам с инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе.

## ПЕРЕДОЗИРОВКА

В связи с ограниченным всасыванием при применении препарата Рикулатрон, в дозах, превышающих терапевтические (50 мг и выше), ожидается достижение плато концентрации препарата без дальнейшего увеличения средней концентрации в плазме крови. В случае передозировки для снижения всасывания препарата можно применять активированный уголь.

## ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Если у пациента, получающего препарат Рикулатрон, возникло геморрагическое осложнение, следующий прием препарата следует отложить или при необходимости отменить лечение данным препаратом.

Индивидуальный план лечения кровотечений может включать в себя следующее:

- симптоматическая терапия, например, механическая компрессия, хирургическое вмешательство, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, переливание препаратов или компонентов крови;
- при возникновении жизнеугрожающего кровотечения, которое невозможно остановить каким-либо из указанных выше способов, следует рассмотреть применение специфического прокоагулянтного препарата, например, концентрата протромбинового комплекса (КПК), концентрата активированного протромбинового комплекса (КАПК) или рекомбинантного фактора VIIa (r-FVIIa). Однако в настоящее время опыт клинического применения данных лекарственных препаратов у пациентов, получающих препарат Рикулатрон, весьма ограничен. Ввиду высокой степени связывания с белками плазмы выведения препарата Рикулатрон посредством диализа не ожидается.

## КОАГУЛОГРАММА

При применении препарата Рикулатрон регулярного мониторинга свертываемости крови не требуется. Тем не менее в отдельных случаях, например, в случае передозировки и при проведении экстренного хирургического вмешательства целесообразно определить концентрацию ривароксабана, если данные об уровне экспозиции препарата необходимы для выбора лечения.

В настоящее время в продаже доступны тест-наборы для определения концентрации ривароксабана с калибровкой для препарата Рикулатрон (ривароксабан) для количественного определения анти-Ха активности. При наличии клинических показаний статус достижения гемостаза можно также оценить на основании протромбинового времени с использованием тест-системы Neoplastin в соответствии с указаниями в общей характеристике лекарственного препарата.

Увеличиваются следующие показатели коагулограммы: протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и международное нормализованное отношение (МНО), рассчитанное по ПТВ. Поскольку показатель МНО разрабатывался для оценки влияния АВК на ПТВ, он не подходит для оценки активности препарата Рикулатрон. Не следует выбирать терапию или схему ее применения на основании данных определения МНО, за исключением описанного выше случая перехода с терапии препаратом Рикулатрон на терапию АВК.

## СВОДНАЯ ТАБЛИЦА РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ВЫБОРУ ДОЗЫ ПРЕПАРАТА

Более подробную информацию см. в ОХЛП.

| ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ | РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ | ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ |
|---|---|---|
| **Профилактика инсульта**<br><br>у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий[2] | **Рикулатрон 20 мг один раз в сутки**<br><br>При нарушении функции почек при КК 15-49 мл/мин[3]: **Рикулатрон 15 мг один раз в сутки.** | **ЧКВ с установкой стента** (макс. 12 месяцев):<br><br>- **Рикулатрон 15 мг один раз в сутки** в сочетании с ингибитором P2Y12 (например, клопидогрелом);<br><br>- **Рикулатрон 10 мг один раз в сутки** в сочетании с ингибитором P2Y12 (например, клопидогрелом) у пациентов с нарушенной функцией почек (КК 30-49 мл/мин). |
| Лечение **ТГВ** и **ТЭЛА**[4] и профилактика рецидива ТГВ и ТЭЛА у взрослых пациентов | **Лечение и профилактика рецидива:** день 1 – 21-й: **Рикулатрон 15 мг два раза в сутки.**<br><br>**Профилактика рецидива: с** 22-го дня и далее: **Рикулатрон 20 мг один раз в сутки.**<br><br>*Нарушение функции почек с КК 15-49 мл/мин:* **Рикулатрон 15 мг один раз в сутки**, если риск кровотечений у пациента превышает риск развития рецидива.<br><br>**Долгосрочная профилактика рецидивов** | **Долгосрочная профилактика рецидивов у пациентов групп высокого риска: Рикулатрон 20 мг один раз в сутки** для долгосрочной профилактики рецидивов после не менее 6 месяцев лечения, у пациентов с высоким риском рецидивов ТГВ или ТЭЛА, включая следующие группы пациентов:<br>– пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями;<br>– пациенты с рецидивом ТГВ или ТЭЛА при продолженной профилактике Рикулатроном в дозе 10 мг один раз в сутки. |

[2] С одним или несколькими факторами риска, такими как застойная сердечная недостаточность, гипертензия, возраст ≥ 75 лет, сахарный диабет, инсульт в анамнезе или транзиторная ишемическая атака.

[3] С осторожностью применять у пациентов с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин и у пациентов с почечной недостаточностью при одновременном приеме других лекарственных средств, повышающих концентрацию ривароксабана в плазме крови.

[4] Не рекомендуется в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у пациентов с ТЭЛА, которые гемодинамически нестабильны или могут получать тромболизис или легочную эмболэктомию.

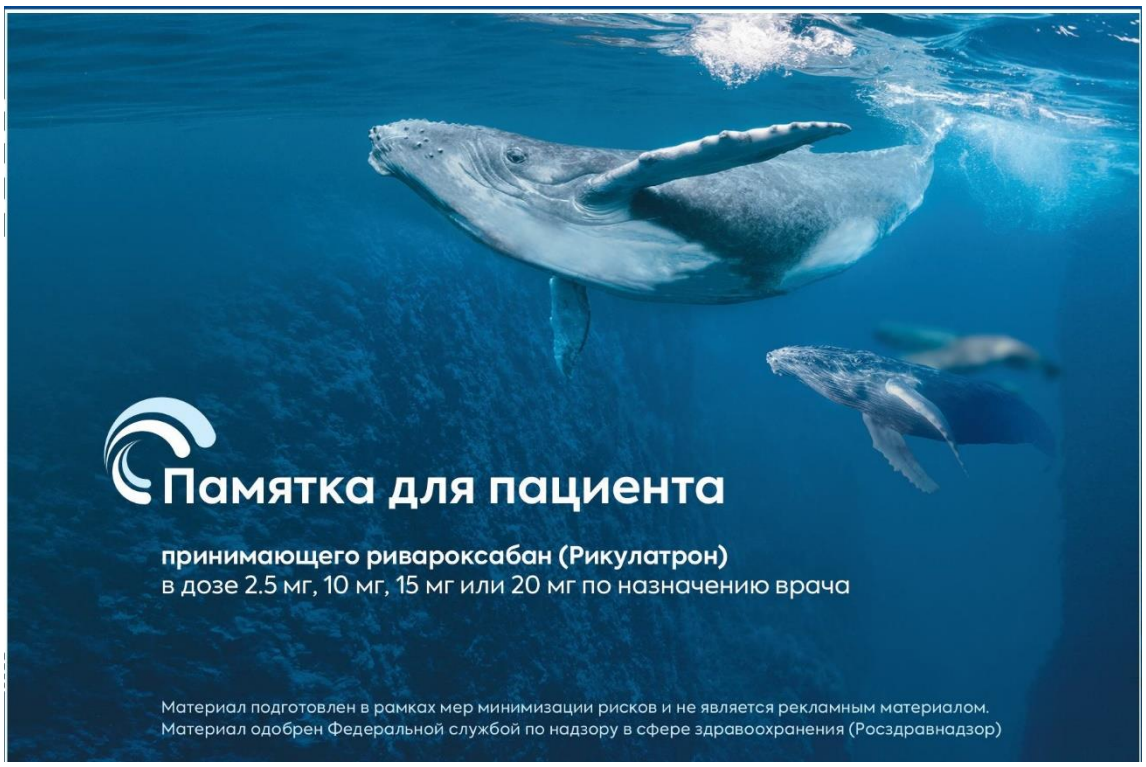
| ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ | РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ | ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ |
|---|---|---|
| | После не менее 6 месяцев лечения: Рикулатрон 10 мг один раз в сутки. | |
| Лечение и профилактика **ВТЭ у детей и подростков**. Схема применения и доза препарата зависит от массы тела | Для детей и подростков в возрасте до 18 лет и весом более 30 кг лечение следует начинать после ≥ 5 дней начальной антикоагулянтной терапии парентеральными гепаринами.<br><br>У детей с массой тела от 30 до 50 кг: рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в сутки.<br><br>У детей с массой тела 50 кг и более: рекомендованная доза составляет 20 мг один раз в сутки.<br><br>На регулярной основе необходимо мониторировать вес ребенка и пересматривать дозу. | |
| Профилактика ВТЭ у взрослых, перенесших плановую **операцию по замене тазобедренного или коленного сустава** | **Рикулатрон 10 мг один раз в сутки**<br><br>**Операция по замене тазобедренного сустава, продолжительность** лечения – 5 недель.<br><br>**Операция по замене коленного сустава, продолжительность** лечения – 2 недели. | |
| Профилактика<br><br>атеротромботических событий у взрослых пациентов с **ИБС** или **симптоматической ЗПА** с высоким риском ишемических событий | **Рикулатрон 2,5 мг два раза в сутки** в сочетании с АСК 75–100 мг/сутки. | |

| ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ | РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ | ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ |
|---|---|---|
| Профилактика атеротромботических событий у взрослых пациентов **после ОКС** с повышенными кардиоспецифическими биомаркерами | **Рикулатрон 2,5 мг два раза в сутки в сочетании со стандартной антитромбоцитарной терапией** (АСК 75–100 мг/сутки отдельно или<br>АСК 75–100 мг/сутки плюс клопидогрел 75 мг/сутки<br>или стандартная доза тиклопидина). | |

**Рикулатрон 15 мг и 20 мг следует принимать во время приема пищи.**

Если пациент не может проглотить таблетку целиком, таблетку препарата Рикулатрон можно измельчить и смешать с водой или яблочным пюре непосредственно перед употреблением и принять внутрь.

Важно сообщать о подозрениях на нежелательные реакции после регистрации лекарственного препарата. Это позволяет осуществлять непрерывный мониторинг соотношения польза-риск лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать о любых предполагаемых побочных реакциях по адресу: drugsafety@g-richter.ru.


Памятка для пациента
принимающего ривароксабан (Рикулатрон)
в дозе 2.5 мг, 10 мг, 15 мг или 20 мг по назначению врача
Материал подготовлен в рамках мер минимизации рисков и не является рекламным материалом.
Материал одобрен Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

# Что нужно знать о лекарственном препарате РИКУЛАТРОН ривароксабан ?

Лекарственный препарат **Рикулатрон** разжижает кровь, препятствуя образованию опасных тромбов.

**Рикулатрон** следует принимать в строгом соответствии с указаниями вашего лечащего врача. Для достижения оптимальной защиты от образования тромбов никогда не пропускайте прием очередной дозы препарата.

Запрещается прекращать прием препарата **Рикулатрон** без предварительной консультации с лечащим врачом, поскольку может увеличиться риск образования тромбов.

Перед началом применения **Рикулатрона** сообщите врачу обо всех других лекарственных препаратах, которые вы принимаете в настоящее время, принимали недавно или планируете принимать.

Перед операцией или инвазивной процедурой сообщите вашему лечащему врачу о том, что вы принимаете лекарственный препарат **Рикулатрон.**

# В каких случаях следует обращаться к лечащему врачу?

При применении препарата для разжижения крови, в том числе препарата **Рикулатрон**, важно обращать внимание на возможные нежелательные реакции.

Наиболее частой нежелательной реакцией является кровотечение. Не начинайте прием препарата **Рикулатрон** без предварительной консультации с лечащим врачом, если у вас повышен риск кровотечений.

Сразу же обратитесь к лечащему врачу при возникновении любых признаков и симптомов кровотечения, включая следующие:

- появление необычных синяков, носовые кровотечения, кровоточивость десен, длительное кровотечение после пореза;
- более обильная, чем обычно, менструация или влагалищное кровотечение;
- кровь в моче, при этом моча может быть розового или коричневого цвета;
- кашель с выделением крови (кровохарканье), рвота кровью или рвота, имеющая цвет кофейной гущи.
- боль;
- отечность или дискомфорт в мышцах и суставах;
- головная боль, головокружение или слабость.

# Как принимать лекарственный препарат РИКУЛАТРОН ривароксабан ?

Для достижения оптимальной защиты **Рикулатрон**:
- в дозировке **2,5 мг** можно принимать независимо от приема пищи;
- в дозировке **10 мг** можно принимать независимо от приема пищи;
- в дозировке **15 мг** следует принимать во время приема пищи;
- в дозировке **20 мг** следует принимать во время приема пищи.




| 2,5 мг | 10 мг | 15 и 20 мг |
|---|---|---|
| независимо от приема пищи | независимо от приема пищи | **во время приема пищи** |

## Памятка для пациента

Информация для медицинских работников: не следует учитывать показатели МНО, так как они не отражают степень активности препарата Рикулатрон!

Я получаю антикоагулянтную терапию лекарственным препаратом **Рикулатрон** (ривароксабан)

| Рикулатрон 2.5 мг ( ) | Рикулатрон 10 мг ( ) | Рикулатрон 15 мг ( ) | Рикулатрон 20 мг ( ) |
|---|---|---|---|

- Всегда носите с собой эту памятку.
- Показывайте эту памятку при каждом обращении за медицинской помощью, в том числе стоматологической.

Дата рождения:

Масса тела:

Прием других препаратов (перечислить):

Сопутствующие заболевания:

Контактное лицо на случай развития неотложного состояния (ФИО, кем приходится):

Номер телефона:


Гедеон Рихтер
Здоровье — наша миссия
ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»
г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8.
Тел.: +7 (495) 987-18-80, e-mail: GRFarma@g-richter.ru.
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва:
г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8.
Тел.: +7 (495) 987-15-55, e-mail: centr@g-richter.ru,
www.gedeonrichter.com/ru/ru.
ЛП-№(003000)-(РГ-RU) от 04.02.2025.
KEDP/DAFRWS
Если вы хотите сообщить о нежелательной реакции, возникшей при применении Рикулатрон (ривароксабан), пожалуйста, передайте эту информацию в компанию Гедеон Рихтер Фарма
24/7 Тел.: 8-800-5555-980
Круглосуточно
E-mail: drugsafety@g-richter.ru