

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Ксарелто®

Регистрационный номер: ЛП-001457

Торговое наименование: Ксарелто®

Международное непатентованное наименование: ривароксабан

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

Одна таблетка покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: ривароксабан микронизированный 15,00 мг или 20,00 мг,
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 37,50 мг или 35,00 мг,
кроскармеллоза натрия – 3,00 мг, гипромеллоза 5 сР (гидроксипропилметилцеллюлоза 2910) – 3,00 мг, лактозы моногидрат – 25,40 мг или 22,90 мг, магния стеарат – 0,60 мг,
натрия лаурилсульфат – 0,50 мг; *оболочка:* краситель железа оксид красный – 0,15 мг или 0,35 мг, гипромеллоза 15 сР (гидроксипропилметилцеллюлоза 2910) – 1,50 мг, макрогол 3350 (полиэтиленгликоль (3350)) – 0,50 мг, титана диоксид – 0,35 мг или 0,15 мг, соответственно.

ОПИСАНИЕ

Таблетки 15 мг: круглые двояковыпуклые таблетки розово-коричневого цвета, покрытые пленочной оболочкой; методом выдавливания нанесена гравировка: на одной стороне - треугольник с обозначением дозировки «15», на другой - фирменный байеровский крест.

Таблетки 20 мг: круглые двояковыпуклые таблетки красно-коричневого цвета, покрытые пленочной оболочкой; методом выдавливания нанесена гравировка: на одной стороне - треугольник с обозначением дозировки «20», на другой - фирменный байеровский крест.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: прямые ингибиторы фактора Ха.

Код АТХ: B01AF01.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Ривароксабан – высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь.

Активация фактора X с образованием фактора Ха через внутренний и внешний пути свертывания играет центральную роль в коагуляционном каскаде, что приводит к

формированию фибринового тромба и активации тромбоцитов тромбином. Ривароксабан не ингибирует тромбин (активированный фактор II), а также не продемонстрировал влияния на тромбоциты.

Фармакодинамические эффекты

У человека наблюдается дозозависимое ингибирование активности фактора Ха. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на протромбиновое время и хорошо коррелирует с концентрациями в плазме ($r=0,98$), если для анализа используется набор Neoplastin. При использовании других реактивов результаты будут отличаться. Протромбиновое время следует измерять в секундах, поскольку МНО (международное нормализованное отношение) откалибровано и сертифицировано только для производных кумарина и не может применяться для других антикоагулянтов.

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

У пациентов, получающих ривароксабан для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА, 5/95-перцентили для протромбинового времени (Neoplastin) через 2-4 часа после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 17 до 32 секунд у пациентов, принимающих 15 мг два раза в день, и от 15 до 30 секунд у пациентов, принимающих 20 мг один раз в день. В промежутке через 8-16 часов после приема таблетки 5/95-перцентили варьируют от 14 до 24 секунд у пациентов, принимающих 15 мг два раза в день, и через 18-30 часов после приема таблетки – от 13 до 20 секунд у пациентов, принимающих 20 мг один раз в день.

В клиническом фармакологическом исследовании изменения фармакодинамики ривароксабана у здоровых взрослых добровольцев ($n = 22$) было выявлено влияние однократных доз (50 МЕ/кг) двух различных типов концентрата протромбинового комплекса: трехфакторного (факторы II, IX и X) и 4-факторного (факторы II, VII, IX и X). Трехфакторный концентрат протромбинового комплекса снизил средние значения протромбинового времени (Neoplastin), примерно на 1,0 секунду в течение 30 минут по

сравнению со снижением примерно на 3,5 секунды, наблюдаемым при использовании 4-факторного концентрата протромбинового комплекса. Напротив, трехфакторный концентрат протромбинового комплекса оказал более сильное и быстрое общее влияние на обратимость изменений в генерации эндогенного тромбина, чем четырехфакторный концентрат протромбинового комплекса (см. раздел «Передозировка»).

Также ривароксабан дозозависимо увеличивает активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и результат НерTest; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана. В период лечения препаратом Ксарелто® проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется. Однако, если для этого есть клиническое обоснование, концентрация ривароксабана может быть измерена при помощи калиброванного количественного анти-фактора Ха теста (см. раздел «Фармакологические свойства / Фармакокинетика»).

Дети

Протромбиновое время (Neoplastin), АЧТВ, и значения концентрации ривароксабана, измеренные с помощью калиброванного количественного анти-фактора Ха теста, тесно коррелируют с концентрациями в плазме крови у детей. Корреляция между концентрацией анти-фактора Ха и плазменной концентрацией является линейной с наклоном, близким к 1. Могут возникать индивидуальные расхождения с более высокими или более низкими значениями концентрации анти-фактора Ха по сравнению с соответствующими концентрациями в плазме крови. В период лечения препаратом Ксарелто® проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется. Однако, если для этого есть клиническое обоснование, концентрация ривароксабана может быть измерена в мкг/л при помощи калиброванного количественного анти-фактора Ха теста (см. таблицу 3 в разделе «Фармакологические свойства / Фармакокинетика» для диапазонов наблюдаемых концентраций ривароксабана в плазме крови у детей). При использовании анти-фактора Ха теста для количественной оценки концентрации ривароксабана в плазме крови у детей необходимо учитывать нижний предел количественной оценки. Пороговые значения для событий эффективности или безопасности не установлены.

Клиническая эффективность и безопасность

Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у детей

Было проведено 6 открытых мультицентровых исследований среди детской популяции, в которые в общем были включены 727 детей с подтвержденной острой венозной тромбоэмболией (ВТЭ), из которых 528 получали ривароксабан. Доза ривароксабана, которая применялась в педиатрической популяции, была скорректирована по массе тела и эквивалентна по фармакологическому действию дозе 20 мг один раз в день, что

подтверждено в исследовании III фазы (см. раздел «Фармакологические свойства / Фармакокинетика»).

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

ВТЭ классифицировалась как катетер-ассоциированная ВТЭ или как тромбоз церебральных венозных синусов (или тромбоз вен головного мозга или пазух) или как другая ВТЭ, включая тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) (не катетер-ассоциированная ВТЭ). Наиболее распространенной ВТЭ в подгруппе детей от 12 до <18 лет была катетер-ассоциированная ВТЭ (была зарегистрирована у 211 детей; что составило 76,4 %); в подгруппе детей от 6 до <12 лет и в подгруппе от 2 до <6 лет – тромбоз вен головного мозга или пазух (у 48 детей (47,5 %) и у 35 детей (50,7 %) соответственно); в подгруппе детей младше 2 лет – также катетер-ассоциированная ВТЭ (у 37 детей (68,5 %)). В подгруппе ривароксабана не было детей младше 6 месяцев с тромбозом церебральных венозных синусов. 22 пациента из всех пациентов с тромбозом церебральных венозных синусов имели инфекцию ЦНС (13 пациентов в группе ривароксабана и 9 пациентов в группе 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 по крайней мере 5 дней, после чего были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу ривароксабана в дозе, скорректированной по массе тела, или группу сравнения, получавшую стандартную терапию (гепарины, АВК) в течение основного периода лечения, составившего 3 месяца (1 месяц для детей младше 2 лет с катетер-ассоциированной ВТЭ). В случае клинической осуществимости в конце основного периода лечения проводилась повторная визуализация сосудов; первичная проводилась на этапе включения в исследование. После этого прием исследуемого препарата мог быть прекращен или, по усмотрению исследователя, продолжался до 12 месяцев (для детей младше 2 лет с катетер-ассоциированным тромбозом до 3 месяцев).

Первичной конечной точкой эффективности была частота симптоматического рецидива ВТЭ. Основная конечная точка безопасности была комбинированная. Она включала частоту большого кровотечения и частоту клинически значимого небольшого

кровотечения. Все ключевые конечные точки эффективности и безопасности централизованно оценивались независимым комитетом, для которого было заслеплено распределение пациентов по группам лечения. Ключевые результаты эффективности и безопасности приведены в таблицах 1 и 2 ниже.

Рецидив ВТЭ встречался у 4 из 335 пациентов в группе ривароксабана и у 5 из 165 пациентов в группе сравнения.

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

Таблица 1. Результаты профиля эффективности 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: симптоматический 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: симптоматический 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 при повторной визуализации	128 (38,2 %, 95 % ДИ 33 % - 43,5 %)	43 (26,1 %, 95 % ДИ 19,8 % - 33,0 %)
Чистая клиническая выгода (комбинированная конечная точка): симптоматический рецидив ВТЭ +	4 (1,2 %, 95 % ДИ 0,4 % - 3,0 %)	7 (4,2 %, 95 % ДИ 2,0 % - 8,4 %)

большое кровотечение		
Тромбоэмболия легочной артерии со смертельным или несмертельным исходом	1 (0,3 %, 95 % ДИ 0,0 % - 1,6 %)	1 (0,6 %, 95 % ДИ 0,0 % - 3,1 %)

* полная выборка для анализа, т.е. все дети, которые были рандомизированы

Таблица 2. Результаты профиля безопасности в конце основного периода лечения

Событие	Ривароксабан (n=329*)	Препарат сравнения (n=162*)
Комбинированная первичная конечная точка безопасности: большое кровотечение + клинически значимое небольшое кровотечение	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 результате терапии	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

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

Профили эффективности и безопасности препарата Ксарелто® были в целом сопоставимыми у педиатрической популяции с ВТЭ и взрослой популяции с ТГВ/ТЭЛА, однако, соотношение субъектов с любым кровотечением было выше в педиатрической популяции с ВТЭ по сравнению со взрослой популяцией с ТГВ/ТЭЛА.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом

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

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

Фармакокинетика

Абсорбция

Представленная ниже информация основана на данных, полученных в исследованиях у взрослой популяции.

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

При приеме ривароксабана внутрь в виде таблеток дозировкой 2,5 мг и 10 мг препарат всасывается практически полностью, при этом его биодоступность высокая (80-100 %) независимо от приема пищи. Прием таблеток дозировкой 2,5 мг и 10 мг с едой не влияет на AUC и C_{max} ривароксабана.

В связи со сниженной степенью всасывания, при приеме 20 мг натошак наблюдалась биодоступность 66 %. При приеме таблеток ривароксабана дозировкой 20 мг во время еды отмечалось увеличение средней AUC на 39 % по сравнению с приемом натошак, показывая практически полное всасывание и высокую биодоступность. Ривароксабан в дозировках 15 мг и 20 мг следует принимать во время еды (*см. раздел «Способ применения и дозы»*).

Фармакокинетика ривароксабана практически линейна в дозах до 15 мг один раз в день при приеме натошак. В условиях приема таблеток препарата Ксарелто® 10 мг, 15 мг и 20 мг во время еды наблюдается дозозависимость. При более высоких дозах ривароксабан демонстрирует абсорбцию, ограничиваемую растворением, с уменьшенной биодоступностью и пониженную скорость абсорбции с повышением дозы.

Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной индивидуальной изменчивостью; индивидуальная изменчивость (вариационный коэффициент) составляет от 30 до 40 %.

Всасывание ривароксабана зависит от места высвобождения в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Снижение в 29 % и 56 % в AUC и C_{max} соответственно в сравнении с приемом целой таблетки наблюдалось при введении гранулята ривароксабана в проксимальный отдел тонкой кишки. Экспозиция препарата также уменьшается при его введении в дистальный отдел тонкой кишки или восходящую ободочную кишку. Следует избегать введения ривароксабана в желудочно-кишечный тракт дистальнее желудка, поскольку это может повлечь снижение всасывания и, соответственно, экспозиции препарата.

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

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 перорального приема в виде таблеток или суспензии для приема внутрь. Не отмечалось разницы ни в скорости, ни в степени всасывания между таблетками и суспензией для приема внутрь. Данные о фармакокинетике у детей после внутривенного введения отсутствуют, поэтому абсолютная биодоступность ривароксабана у детей неизвестна. Было обнаружено снижение относительной биодоступности при увеличении доз (в мг/кг массы тела), на основании чего можно сделать предположение об ограничениях абсорбции для более высоких доз, даже при приеме с пищей. Ривароксабан в виде таблеток дозировкой 15 мг или 20 мг следует принимать во время кормления или во время еды (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Распределение

В организме человека большая часть ривароксабана (92-95 %) связывается с белками плазмы, основным связывающим компонентом является сывороточный альбумин. Объем распределения – умеренный, V_{ss} составляет приблизительно 50 л.

Дети

Специфичные в отношении детей данные о связывании ривароксабана с белками плазмы отсутствуют. Данные о фармакокинетике у детей после внутривенного введения ривароксабана отсутствуют. V_{ss} у детей (возрастной диапазон 0 - <18 лет) после перорального приема ривароксабана, спрогнозированный с помощью популяционного фармакокинетического моделирования, зависит от массы тела и может быть описан с помощью аллометрической функции со средним значением 113 л для субъекта с массой тела 82,8 кг.

Метаболизм и выведение

У взрослых пациентов при приеме внутрь приблизительно 2/3 от назначенной дозы ривароксабана подвергаются метаболизму и в дальнейшем выводятся равными частями с

мочой и через кишечник. Оставшаяся 1/3 дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизменном виде главным образом за счет активной почечной секреции.

Ривароксабан метаболизируется посредством изоферментов CYP3A4, CYP2J2, а также при помощи механизмов, независимых от системы цитохромов. Основными участками биотрансформации являются окисление морфолиновой группы и гидролиз амидных связей. Согласно данным, полученным *in vitro*, ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков P-gp (P-гликопротеина) и Vcgp (белка устойчивости рака молочной железы). Неизмененный ривароксабан является единственным активным соединением в человеческой плазме, 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 дозы 1 мг составляет около 4,5 часов. После перорального приема скорость абсорбции ограничивается. При выведении ривароксабана из плазмы конечный период полувыведения составляет от 5 до 9 часов у молодых пациентов и от 11 до 13 часов у пожилых пациентов.

Дети

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

Особые группы пациентов

Пол

У взрослых пациентов не было клинически значимых различий фармакокинетики у мужчин и женщин. Анализ полученных данных не выявил существенных различий в экспозиции ривароксабана у детей разного пола.

Пожилый возраст

У пожилых пациентов концентрация ривароксабана в плазме крови выше, чем у молодых пациентов; среднее значение AUC приблизительно в 1,5 раза превышает соответствующие

значения у молодых пациентов, главным образом, вследствие кажущегося снижения общего и почечного клиренса. Коррекции дозы не требуется.

Масса тела

У взрослых пациентов слишком малая или большая масса тела (менее 50 кг и более 120 кг) лишь незначительно влияет на концентрацию ривароксабана в плазме крови (различие составляет менее 25 %) (см. раздел «Способ применения и дозы»).

У детей доза ривароксабана определяется в зависимости от массы тела. Анализ данных, полученных для детской популяции, не выявил значимого влияния недостаточной массы тела или ожирения на экспозицию ривароксабана.

Межэтнические различия

Клинически значимых различий фармакокинетики и фармакодинамики 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 педиатрической популяцией.

Пациенты с нарушением функции печени

Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику ривароксабана изучалось у взрослых пациентов, распределенных в соответствии с классификацией Чайлд-Пью (согласно стандартным процедурам в клинических исследованиях). Классификация Чайлд-Пью позволяет оценить прогноз хронических заболеваний печени, главным образом, цирроза. У пациентов, которым планируется проведение антикоагулянтной терапии, наиболее важным следствием нарушения функции печени является уменьшение синтеза факторов свертывания крови в печени. Так как этот показатель соответствует только одному из пяти клинических/биохимических критериев, составляющих классификацию Чайлд-Пью, риск развития кровотечения не совсем четко коррелирует с данной классификацией. Вопрос о лечении подобных пациентов антикоагулянтами должен решаться независимо от класса по классификации Чайлд-Пью.

Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией, обуславливающей клинически значимый риск кровотечения.

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

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

Подавление активности фактора Ха у пациентов с нарушением функции печени средней степени было выражено сильнее (в 2,6 раза), чем у здоровых добровольцев; увеличение протромбинового времени было в схожей степени увеличено в 2,1 раза. При помощи измерения протромбинового времени оценивается внешний путь коагуляции, включающий факторы свертывания VII, X, V, II и I, которые синтезируются в печени. 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 протромбиновым временем.

Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) (см. раздел «Противопоказания»). Клинические данные о применении ривароксабана у детей с нарушением функции печени отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек

У взрослых пациентов со сниженной функцией почек отмечалось увеличение экспозиции ривароксабана, что оценивалось по клиренсу креатинина.

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

У пациентов с легкой степенью нарушения функции почек (КлКр 50-80 мл/мин), средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин) и тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин) общее подавление активности фактора Ха увеличивалось в 1,5, 1,9 и 2 раза по сравнению со здоровыми добровольцами; протромбиновое время вследствие действия фактора Ха также увеличивалось в 1,3, 2,2 и 2,4 раза соответственно.

Данные о применении препарата Ксарелто® у пациентов с КлКр <15 мл/мин отсутствуют, в связи с чем не рекомендуется применять препарат у данной категории пациентов. Данные

о применении препарата Ксарелто® у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин) ограничены, в связи с чем следует соблюдать осторожность при применении препарата у данной категории пациентов.

Предполагается, что ривароксабан не подвергается диализу в связи с высокой связанностью с белками плазмы.

В связи с основным заболеванием пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр <30 мл/мин) подвержены высокому риску и кровотечений, и тромбозов.

Отсутствуют клинические данные о применении ривароксабана у детей в возрасте 1 года и старше со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин/1,73 м²).

Совместное применение с мощными индукторами CYP3A4

В исследовании I фазы с участием взрослых пациентов совместное применение препарата Ксарелто® и рифампицина, являющегося мощным индуктором CYP3A4 и P-гликопротеина, приводило к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50 % и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Фармакокинетика и фармакодинамика при адаптированном режиме дозирования ривароксабана (30 мг два раза в день в течение первых трех недель лечения с последующим переходом на 20 мг два раза в день) изучались в исследовании IIa фазы с участием 19 взрослых пациентов с ТГВ или ТЭЛА, одновременно получающих терапию мощными индукторами CYP3A4 и P-гликопротеина (рифампицином или фенитоином). Адаптированный режим дозирования у данных пациентов приводил к экспозиции и фармакодинамике, сопоставимым с таковыми у пациентов с ТГВ (получавших ривароксабан в дозе 15 мг два раза в день в течение первых трех недель лечения с последующим переходом на дозу 20 мг один раз в день) без сопутствующего приема мощных индукторов CYP3A4.

Данные о совместном применении препарата Ксарелто® и мощных индукторов CYP3A4 у детей отсутствуют.

Фармакокинетические данные у пациентов

У взрослых пациентов, получающих ривароксабан в дозе 20 мг для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) один раз в сутки, геометрическое среднее концентраций (90 % доверительный интервал) через 2-4 часа и примерно через 24 часа после приема препарата (что примерно соответствует максимальной и минимальной концентрациям) составило 215 (22-535) мкг/л и 32 (6-239) мкг/л, соответственно.

Геометрическое среднее концентраций (90 % доверительный интервал) в интервалах времени отбора проб, примерно соответствующих максимальной и минимальной концентрации в интервале дозирования, у детей с острой ВТЭ, получающих ривароксабан в дозе, зависящей от массы тела, для получения экспозиции, соответствующей таковой у взрослых пациентов с острым ТГВ, получающих суточную дозу 20 мг 1 раз в день, представлены в таблице 3.

Таблица 3. Сводная статистика (геометрическое среднее (90 % доверительный интервал)) равновесных концентраций ривароксабана в плазме крови (мкг/л) в зависимости от режима дозирования и возраста

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

7-8 часов спустя	5	33,2 (18,7- 99,7)	23	18,7 (10,1- 36,5)	12	21,4 (10,5- 65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)
---------------------	---	-------------------------	----	-------------------------	----	-------------------------	----	---------------------

н.р. – не рассчитывалось

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

Соотношение фармакокинетических параметров и фармакодинамических эффектов

При приеме ривароксабана в дозе от 5 до 30 мг два раза в сутки оценивалось соотношение фармакокинетических параметров и фармакодинамических эффектов (ФК/ФД) между концентрацией ривароксабана в плазме крови и конечными фармакодинамическими точками (ингибирование фактора Ха, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и результат НерТест).

Взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и активностью фактора Ха наилучшим образом продемонстрирована с использованием модели Emax. Модель линейных отрезков демонстрирует взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и значением протромбинового времени. Угол наклона значительно менялся в зависимости от реактивов, используемых для определения протромбинового времени. При использовании набора Neoplastin базовая линия протромбинового времени составила около 13 сек с уклоном около 3-4 сек (100 мкг/л). Результаты анализа соотношения ФК/ФД в исследованиях II и III фазы соответствовали аналогичным показателя у здоровых пациентов.

Дети

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Взрослые

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

Лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Дети

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

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке;
- клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения);
- повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная язва желудка или 12-перстной кишки, наличие 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;
- сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, дабигатрана этексилат, апиксабан и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан (*см. раздел «Способ применения и дозы»*) или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера (*см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»*);
- заболевания печени, протекающие с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) (*см. раздел «Фармакологические свойства / Фармакокинетика»*);
- беременность и период грудного вскармливания (*см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»*);
- тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют);
- врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы);
- препарат Ксарелто[®], таблетки покрытые пленочной оболочкой, 15 мг противопоказан у детей и подростков в возрасте до 18 лет с массой тела менее 30 кг;
- препарат Ксарелто[®], таблетки покрытые пленочной оболочкой, 20 мг противопоказан у детей и подростков в возрасте до 18 лет с массой тела менее 50 кг.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

С осторожностью следует применять препарат:

- при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонии, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе);
- при лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови (*см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»*);
- при лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин) (*см. раздел «Особые указания»*);
- у детей и подростков со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин/1,73 м²) (клинические данные отсутствуют);
- у пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетилсалициловая кислота, ингибиторы агрегации тромбоцитов, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН);
- у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами ВИЧ-протеаз (например, ритонавиром) (*см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»*).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Безопасность и эффективность применения ривароксабана у беременных женщин не установлены. Данные, полученные на экспериментальных животных, показали репродуктивную токсичность.

Вследствие возможной репродуктивной токсичности, риска развития кровотечения и способности проникать через плаценту ривароксабан противопоказан во время беременности (*см. раздел «Противопоказания»*).

Женщины детородного возраста должны избегать беременности во время терапии ривароксабаном.

Грудное вскармливание

Эффективность и безопасность ривароксабана у женщин в период грудного вскармливания не установлены. Данные, полученные на экспериментальных животных, показывают, что ривароксабан выделяется с грудным молоком. Препарат Ксарелто® противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел «Противопоказания»). Необходимо принять решение об отмене грудного вскармливания или прекращении терапии.

Фертильность

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

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Взрослые

Внутрь.

Препарат Ксарелто®, таблетки покрытые пленочной оболочкой, 15 мг и 20 мг следует принимать во время еды (см. раздел «Фармакологические свойства / Фармакокинетика»).

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

Измельченная таблетка препарата Ксарелто® может быть введена через желудочный зонд. Таблетка препарата Ксарелто® может быть измельчена, суспендирована в 50 мл воды и введена через назогастральную трубку или желудочный зонд после подтверждения положения зонда в желудке. После препарата Ксарелто® необходимо смыть остатки препарата со стенок трубки водой. В связи с тем, что абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения действующего вещества, необходимо избегать приема ривароксабана дистальнее желудка, в противном случае это может привести к снижению абсорбции и, следовательно, к снижению экспозиции действующего вещества. После приема измельченной таблетки Ксарелто® 15 мг или 20 мг необходимо незамедлительно осуществить прием энтерального питания.

Измельченная таблетка препарата Ксарелто® стабильна в воде и в яблочном пюре в течение 4 часов.

Дети с массой тела не менее 30 кг

Внутрь.

Пациент должен проглатывать таблетку с жидкостью. Препарат Ксарелто® следует принимать во время еды (см. раздел «Фармакологические свойства / Фармакокинетика»).
Препарат Ксарелто® следует принимать с интервалом примерно 24 часа.

Если у пациента наблюдается рвота сразу или в течение 30 минут после приема дозы, необходим прием новой дозы. Однако, если пациента вырвало позднее 30 минут после приема дозы, повторного приема дозы не требуется, и следующая доза должна быть получена по расписанию.

Нельзя делить таблетку с целью получения части дозы от таблетки.

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, препарат Ксарелто® должен быть принят в форме суспензии для приема внутрь. Если суспензия для приема внутрь не доступна в настоящий момент, назначают прием таблетки дозировкой 15 мг или 20 мг, которая измельчена и смешана с водой или яблочным пюре, непосредственно перед применением и пероральным приемом.

Измельченная таблетка препарата Ксарелто® может быть введена через назогастральную трубку или желудочный зонд (см. раздел «Фармакологические свойства / Фармакокинетика»).

Таблетка препарата Ксарелто® может быть измельчена, суспендирована в 50 мл воды и введена через назогастральную трубку или желудочный зонд после подтверждения положения зонда в желудке. После приема препарата Ксарелто® необходимо смыть остатки препарата со стенок трубки водой. В связи с тем, что абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения действующего вещества, необходимо избегать приема ривароксабана дистальнее желудка, в противном случае это может привести к снижению абсорбции и, следовательно, к снижению экспозиции действующего вещества. После приема измельченной таблетки Ксарелто® 15 мг или 20 мг необходимо незамедлительно осуществить прием энтерального питания.

Измельченная таблетка препарата Ксарелто® стабильна в воде и в яблочном пюре в течение 4 часов.

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

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

Для пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин) рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в день.

Продолжительность лечения: терапия препаратом Ксарелто® должна рассматриваться как долговременное лечение, проводящееся до тех пор, пока польза от лечения превышает риск кровотечения (см. разделы «С осторожностью» и «Особые указания»).

Действия при пропуске приема дозы

Если прием очередной дозы пропущен, пациент должен немедленно принять таблетку препарата Ксарелто® и на следующий день продолжать регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом.

Не следует удваивать принимаемую дозу для компенсации пропущенной ранее.

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

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

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

При необходимости продления терапии для профилактики рецидивов ТГВ или ТЭЛА (после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии) рекомендованная доза препарата Ксарелто® составляет 10 мг*один раз в день. Пациентам с высоким риском рецидивирующего ТГВ или ТЭЛА, таким как пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или у которых развился рецидивирующий ТГВ или ТЭЛА при длительном применении препарата Ксарелто® в качестве вторичной профилактики в дозировке 10 мг один раз в день, необходимо назначать препарат Ксарелто® в дозировке 20 мг один раз в день.

Продолжительность лечения определяется индивидуально после тщательной оценки пользы лечения против риска возникновения кровотечения (см. раздел «С осторожностью»).

Таблица 4.

	Период	Схема приема	Суммарная суточная доза
Лечение и профилактика	От 1 до 21 дня	15 мг два раза в день	30 мг
	С 22 дня	20 мг один раз в день	20 мг

рецидивов ТГВ или ТЭЛА			
Профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА	После как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА	10 мг* один раз в день или 20 мг один раз в день	10 мг или 20 мг

* в случае необходимости приема препарата в дозе 10 мг следует применять препарат Ксарелто[®], выпускаемый в соответствующей дозировке.

Максимальная суточная доза составляет 30 мг (по 15 мг два раза в день) в течение первых 3 недель лечения и максимум 20 мг при дальнейшем применении препарата.

Действия при пропуске приема дозы

Если прием очередной дозы пропущен при режиме дозирования 15 мг два раза в день (дни 1-21), пациент должен немедленно принять таблетку препарата Ксарелто[®] для достижения суточной дозы 30 мг. Таким образом, две таблетки 15 мг могут быть приняты в один прием. На следующий день пациент должен продолжать регулярный прием препарата 15 мг два раза в день в соответствии с рекомендованным режимом.

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

Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у детей и подростков

Режим дозирования

Начало терапии препаратом Ксарелто[®]

Лечение препаратом Ксарелто[®] у детей и подростков в возрасте до 18 лет должно быть начато после не менее 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии (см. раздел «Фармакологические свойства / Фармакодинамика»).

Подходящая доза

Дозу препарата Ксарелто[®] для детей и подростков рассчитывают в зависимости от массы тела:

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

На регулярной основе необходимо мониторировать вес ребенка и пересматривать дозу. Это необходимо для обеспечения оптимальной терапевтической дозы. Увеличение дозы должно происходить только на основании изменения массы тела.

Продолжительность лечения

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

Действия при пропуске приема дозы

Пропущенную дозу необходимо принять сразу, как только факт пропуска дозы будет установлен, но только если это произошло в тот же день. Если это невозможно, пациент должен пропустить эту дозу и продолжить прием на следующий день в соответствии с предписанием врача. Пациент не должен принимать двойную дозу для компенсации пропущенной дозы.

Переход с лечения антагонистами витамина К (АВК) на препарат Ксарелто®

При профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения следует прекратить лечение АВК и начать лечение препаратом Ксарелто® при величине МНО $\leq 3,0$.

При лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых, а также при лечении ВТЭ и профилактике рецидивов ВТЭ у детей следует прекратить лечение АВК и начать лечение препаратом Ксарелто® при величине МНО $\leq 2,5$.

При переходе пациентов с АВК на препарат Ксарелто® после приема препарата Ксарелто® значения МНО будут ошибочно завышенными. МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности препарата Ксарелто® и поэтому не должно использоваться с этой целью (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами").

Переход с препарата Ксарелто® на лечение антагонистами витамина К (АВК)

Существует вероятность возникновения недостаточного антикоагулянтного эффекта при переходе с препарата Ксарелто® на АВК. В связи с этим необходимо обеспечить непрерывный достаточный антикоагулянтный эффект во время перехода с препарата Ксарелто® на альтернативный антикоагулянт. Следует отметить, что препарат Ксарелто® может способствовать повышению МНО.

Взрослым пациентам, переходящим с препарата Ксарелто® на АВК, следует одновременно принимать АВК, пока МНО не достигнет $\geq 2,0$. В течение первых двух дней переходного

периода должна применяться стандартная начальная доза АВК с последующей дозой АВК, определяемой в зависимости от величины МНО. Во время одновременного применения препарата Ксарелто® и АВК МНО должно определяться не ранее, чем через 24 часа после предыдущего приема, но до приема следующей дозы препарата Ксарелто®. После прекращения применения препарата Ксарелто® значение МНО может быть достоверно определено через 24 часа после приема последней дозы (см. разделы «Фармакологические свойства / Фармакокинетика», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Детям, переходящим с препарата Ксарелто® на АВК, необходимо продолжать прием препарата Ксарелто® в течение 48 часов после приема первой дозы АВК. После двух дней совместного применения следует измерить величину МНО до приема следующей запланированной дозы препарата Ксарелто®. Совместное применение препарата Ксарелто® и АВК рекомендуется продолжать, пока МНО не достигнет $\geq 2,0$. После прекращения применения препарата Ксарелто® значение МНО может быть достоверно определено через 24 часа после приема последней дозы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Переход с парентеральных антикоагулянтов на препарат Ксарелто®

У взрослых и детей, получающих парентеральные антикоагулянты, применение препарата Ксарелто® следует начинать за 0-2 часа до времени следующего планового парентерального введения препарата (например, низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения непрерывного парентерального введения препарата (например, внутривенного введения нефракционированного гепарина).

Переход с препарата Ксарелто® на парентеральные антикоагулянты

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Ксарелто® противопоказан пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, в том числе с циррозом печени и нарушением функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью (см. разделы «Фармакологические свойства / Фармакокинетика»), «Противопоказания»).

Пациенты с нарушением функции почек

Взрослые

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

Применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов с КлКр <15мл/мин (см. разделы «Фармакологические свойства / Фармакокинетика», «Противопоказания», «Особые указания»).

При назначении препарата Ксарелто® пациентам со средней (КлКр 30-49 мл/мин) или тяжелой (КлКр 15-29 мл/мин) степенью нарушения функции почек необходимо следовать рекомендациям ниже:

- При профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в день (см. раздел «Фармакологические свойства / Фармакокинетика»).
- При лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА рекомендованная доза препарата Ксарелто® составляет 15 мг два раза в день на протяжении первых трех недель. Впоследствии, когда рекомендуемая доза препарата Ксарелто® составит 20 мг один раз в день, возможно предусмотреть снижение дозы до 15 мг один раз в день, если риск возникновения кровотечения выше риска рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Рекомендации по применению препарата Ксарелто® в дозе 15 мг основаны на фармакокинетическом моделировании и не изучались в клинических исследованиях (см. разделы «Особые указания», «Фармакологические свойства»). Если рекомендуемая доза составляет 10 мг в день, коррекции дозы не требуется.

При назначении препарата Ксарелто® пациентам с легкой степенью нарушения функции почек (КлКр 50-80 мл/мин) коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства / Фармакокинетика»).

Дети

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 (см. раздел «Фармакологические свойства / Фармакокинетика»).

Препарат Ксарелто® 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 (см. раздел «Особые указания»).

Возраст / Пол

Коррекции дозы в зависимости от возраста и пола пациента не требуется (см. раздел "Фармакологические свойства / Фармакокинетика").

Масса тела

Коррекции дозы у взрослых в зависимости от массы тела не требуется (см. раздел "Фармакологические свойства / Фармакокинетика").

Доза у детей определяется в зависимости от массы тела.

Кардиоверсия при профилактике инсульта и системной тромбоэмболии

Лечение препаратом Ксарелто® может быть начато или продолжено у пациентов, которым может потребоваться кардиоверсия. При кардиоверсии под контролем чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхо-КГ) у пациентов, которые ранее не получали антикоагулянтной терапии, для обеспечения адекватной антикоагуляции лечение препаратом Ксарелто® должно начинаться по меньшей мере за 4 часа до кардиоверсии (см. раздел "Фармакологические свойства"). Для всех пациентов перед кардиоверсией должно быть получено подтверждение о том, что пациент принял препарат Ксарелто® в соответствии с предписанием. При принятии решений о начале и продолжительности лечения следует принимать во внимание действующие руководства и рекомендации по антикоагулянтной терапии у пациентов, подвергающимся кардиоверсии.

Профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием

Решение о выборе дозы препарата Ксарелто® 20 мг или 15 мг 1 раз в день (15 мг или 10 мг при КлКр 30-49 мл/мин, соответственно) принимается лечащим врачом. Имеются ограниченные данные об опыте применения препарата Ксарелто® в уменьшенной дозе 15 мг 1 раз в день (или 10 мг 1 раз в день для пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин)) в комбинации с ингибитором рецептора P2Y12 в течение максимум 12 месяцев у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, которым необходим прием пероральных антикоагулянтов и перенесших ЧКВ со стентированием (см. разделы «Фармакологические свойства / Фармакодинамика», «Особые указания»). Через 12 месяцев терапии следует прекратить прием ингибитора рецептора P2Y12 и продолжить монотерапию препаратом Ксарелто® с использованием стандартных дозировок для пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (см. подразделы «Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения», «Пациенты с нарушением функции почек»).

Дети

Эффективность и безопасность препарата Ксарелто® у детей в возрасте от 0 до <18 лет не установлена по показанию профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения. В связи с отсутствием клинических данных, препарат Ксарелто® не рекомендуется к применению у детей в возрасте до 18 лет, кроме применения по показанию лечение ВТЭ и профилактики рецидивов ВТЭ.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Резюме профиля безопасности

Безопасность препарата Ксарелто® оценивалась в двадцати исследованиях III фазы с участием 70021 взрослого пациента, принимавшего препарат Ксарелто®, а также в двух исследованиях II фазы и одном исследовании III фазы, проведенных среди детской популяции и включавших суммарно 412 пациентов. Информация об исследованиях III фазы представлена в таблице ниже.

Таблица 6. Число пациентов, участвовавших в исследовании и принявших как минимум 1 дозу ривароксабана, суммарная суточная доза и максимальная продолжительность лечения в клинических исследованиях III фазы, проведенных среди взрослой и детской популяций, с использованием препарата Ксарелто®

Клиническое состояние, при котором проводилось исследование III фазы	Число пациентов *	Суммарная суточная доза	Максимальная продолжительность лечения
Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава (RECORD 1-4)	6 097	10 мг	39 дней
Профилактика венозной тромбоэмболии у госпитализированных по медицинским показаниям пациентов (MAGELLAN)	3 997	10 мг	39 дней
Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА (EINSTEIN DVT, -PE, -EXT, -CHOICE)	6 790	День 1 – 21: 30 мг Начиная с 22 дня: 20 мг После минимум 6 месяцев терапии: 10 мг или 20 мг	21 месяц

Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (ROCKET-AF, J-ROCKET)	7 750	20 мг	41 месяц
Профилактика атеротромботических осложнений у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС) (ATLAS ACS TIMI 51)	10 225	5 мг или 10 мг соответственно, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой или ацетилсалициловой кислотой с клопидогрелом или тиклопидином	31 месяц
Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также для профилактики острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) (COMPASS)	18244	5 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой 100 мг или 10 мг в монотерапии	47 месяцев
Профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с недавно перенесенным эмболическим инсультом с неустановленным источником эмболии (NAVIGATE ESUS)	3562	15 мг один раз в день	24 месяца
Профилактика событий симптоматической ВТЭ и смертей, связанных с ВТЭ, в течение 45 дней после выписки из больницы у пациентов, госпитализированных по	5982	10 (или 7,5) мг один раз в день	45 дней

медицинским показаниям с высоким риском ВТЭ (MARINER)			
Снижение риска смерти, инфаркта миокарда или инсульта у пациентов с сердечной недостаточностью и подтвержденной ИБС после эпизода декомпенсированной сердечной недостаточности (COMMANDER HF)	2499	2,5 мг два раза в день в комбинации с ацетилсалициловой кислотой 100 мг	42 месяца (или >1260 дней)
Снижение комбинированной частоты рецидива ТГВ, ТЭЛА и ВТЭ-ассоциированной смерти у взрослых пациентов с различными типами рака и высоким риском ВТЭ (CASSINI)	405	10 мг один раз в день	6,9 месяцев (или 207 дней)
Изучение антитромботической стратегии лечения, включавшей ривароксабан (+АСК), по сравнению с антиагрегантной стратегией лечения (АСК+клопидогрел) у пациентов после транскатетерной замены аортального клапана (TAVR) для улучшения клинических исходов (GALILEO)	801	10 мг один раз в день + низкая доза ацетилсалициловой кислоты / последние 90 дней 10 мг в монотерапии	24 месяца (или 720 дней)
Лечение венозной тромбоземболии (ВТЭ) и профилактика рецидивов ВТЭ у новорожденных и детей в возрасте до <18 лет после начальной стандартной антикоагулянтной	329	Доза, скорректированная в зависимости от массы тела, для достижения воздействия, аналогичного таковому у взрослых, получавших 20 мг ривароксабана один раз	12 месяцев

терапии (EINSTEIN Junior Phase III)		в день для лечения ТГВ и ТЭЛА	
Профилактика атеротромботических событий после недавней реваскуляризации нижней конечности у пациентов с симптомным заболеванием периферических артерий (ЗПА) (VOYAGER PAD)	3256	2,5 мг два раза в день в комбинации с ацетилсалициловой кислотой 100 мг	42 месяца

* Пациенты, получившие, по меньшей мере, одну дозу ривароксабана.

Таблица 7. Частота возникновения кровотечений и анемии у пациентов, получавших лечение препаратом Ксарелто® в клинических исследованиях III фазы

Клиническое состояние, при котором проводилось исследование III фазы	Любое кровотечение	Анемия
Профилактика венозной тромбоземболии (ВТЭ) у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава (RECORD 1-4)	6,8 %	5,9 %
Профилактика венозной тромбоземболии у госпитализированных по медицинским показаниям пациентов (MAGELLAN)	12,6 %	2,1 %
Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА (EINSTEIN DVT, -PE, -EXT, -CHOICE)	23 %	1,6 %
Профилактика инсульта и системной тромбоземболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (ROCKET AF, J-ROCKET)	28 событий на 100 пациенто-лет	2,5 события на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических осложнений у пациентов после острого коронарного	22 события на 100 пациенто-лет	1,4 события на 100 пациенто-лет

синдрома (ОКС) (ATLAS ACS TIMI 51)		
Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также для профилактики острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ИБС или ЗПА (COMPASS)	6,7 события на 100 пациенто-лет	0,15 события на 100 пациенто-лет*
Профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с недавно перенесенным эмболическим инсультом с неустановленным источником эмболии (NAVIGATE ESUS)	12,4 %	0,3 %*
Профилактика событий симптоматической ВТЭ и смертей, связанных с ВТЭ, в течение 45 дней после выписки из больницы у пациентов, госпитализированных по медицинским показаниям с высоким риском ВТЭ (MARINER)	3,0 %	<0,1 %*
Снижение риска смерти, инфаркта миокарда или инсульта у пациентов с сердечной недостаточностью и подтвержденной ИБС после эпизода декомпенсированной сердечной недостаточности (COMMANDER HF)	11,5 %	1,4 %*
Снижение комбинированной частоты рецидива ТГВ, ТЭЛА и ВТЭ-ассоциированной смерти у взрослых пациентов с различными	23,2 %	14,1 %*

типами рака и высоким риском ВТЭ (CASSINI)		
Изучение антитромботической стратегии лечения, включавшей ривароксабан (+АСК), по сравнению с антиагрегантной стратегией лечения (АСК+клопидогрел) у пациентов после транскатетерной замены аортального клапана (TAVR) для улучшения клинических исходов (GALILEO)	25,6 %	2,4 %*
Лечение венозной тромбоземболии (ВТЭ) и профилактика рецидивов ВТЭ у новорожденных и детей в возрасте <18 лет после начальной стандартной антикоагулянтной терапии (EINSTEIN Junior Phase III)	39,5 %	4,6 %
Профилактика атеротромботических событий после недавней реваскуляризации нижней конечности у пациентов с симптомным заболеванием периферических артерий (ЗПА) (VOYAGER PAD)	16,9 % или 8,38 события на 100 пациенто-лет	1,5 %* или 0,74 события на 100 пациенто-лет *

* При сборе данных о нежелательных явлениях применялся преустановленный выборочный подход

Табличное представление нежелательных реакций

Частота встречаемости НЛР (нежелательных лекарственных реакций), возникавших у детей и взрослых при использовании препарата Ксарелто[®], приведена в таблице ниже. В рамках каждой группы, выделенной по частоте, нежелательные явления представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Частота встречаемости определяется как:

очень часто ($\geq 1/10$),

часто: (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$),

нечасто: (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$),

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

Таблица 8. Все возникшие на фоне лечения нежелательные лекарственные реакции, зарегистрированные у взрослых пациентов в клинических исследованиях III фазы (кумулятивные данные RECORD 1-4, ROCKET AF, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS и EINSTEIN (DVT/PE/Extension CHOICE), COMPASS*, NAVIGATE ESUS* MARINER*, COMMANDER HF*, CASSINI*, GALILEO*, VOYAGER PAD*, у детей в двух клинических исследованиях II фазы и одном исследовании III фазы EINSTEIN Junior)

Системно-органный класс (MedDRA - Медицинский словарь нормативно-правовой лексики версия 20.0)	Часто	Нечасто	Редко
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия (включая соответствующие лабораторные параметры)	Тромбоцитоз (включая повышенное содержание тромбоцитов) ^A	
Нарушения со стороны иммунной системы		Аллергическая реакция, аллергический дерматит	
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль	Внутричерепные и внутримозговые кровоизлияния, обморок	
Нарушения со стороны органа зрения	Кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)		
Нарушения со стороны сердца		Тахикардия	

Нарушения со стороны сосудов	Выраженное снижение артериального давления, гематома		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Носовое кровотечение, кровохарканье		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в ЖКТ и боль в животе, диспепсия, тошнота, запор ^A , диарея, рвота ^A	Сухость во рту	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Нарушение функции печени	Желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния	Крапивница	
Нарушения со стороны скелетно-	Боль в конечностях ^A	Гемартроз	Кровоизлияние в мышцу

мышечной и соединительной ткани			
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Кровотечение из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию ^В), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины) ^А		
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Лихорадка ^А , периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению)	Ухудшение общего самочувствия (включая недомогание)	Локальный отек ^А
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение активности «печеночных» трансаминаз	Повышение концентрации билирубина, повышение активности щелочной фосфатазы ^А , повышение активности ЛДГ ^А , повышение активности липазы ^А ,	Повышение концентрации конъюгированного билирубина (при сопутствующем повышении активности АЛТ или без него)

		повышение активности амилазы ^А , повышение активности ГГТ ^А	
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций	Кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома	Выделение секрета из раны ^А	Сосудистая псевдоаневризма ^С

^А наблюдались после больших ортопедических операций на нижних конечностях;

^В наблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет;

^С наблюдались как нечастые в рамках профилактики осложнений при ОКС (после чрескожных вмешательств).

* Применялся предварительно заданный избирательный подход к сбору данных по нежелательным явлениям. На основании анализа данных исследований III фазы частота нежелательных лекарственных реакций не повысилась, и никаких новых нежелательных лекарственных реакций идентифицировано не было.

Описание отдельных нежелательных реакций

Учитывая фармакологический механизм действия, применение препарата Ксарелто[®] может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии (см. раздел «Передозировка / Лечение кровотечений»). В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (а именно: кровотечение из носа, десен, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, включая аномальное вагинальное или усиленное менструальное кровотечение) и анемия наблюдались чаще при длительном лечении ривароксабаном по сравнению с лечением АВК. Таким образом, в дополнение к надлежащему клиническому наблюдению, лабораторное исследование гемоглобина/гематокрита может быть значимым для выявления скрытых кровотечений и количественной оценки клинической значимости явных кровотечений, которые будут сочтены допустимыми. Риск развития кровотечений может увеличиваться у определенных

групп пациентов, например, у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз (см. раздел «*Особые указания / Риск кровотечения*»). Менструальное кровотечение может быть более обильным и/или продолжительным.

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

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

Дети

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

Головная боль (очень часто, 16,7 %), лихорадка (очень часто, 11,7 %), носовое кровотечение (очень часто, 11,2 %), рвота (очень часто, 10,7 %), тахикардия (часто, 1,5 %), повышение концентрации билирубина (часто, 1,5 %) и конъюгированного билирубина (редко, 0,7 %) регистрировались в педиатрической популяции чаще, чем во взрослой. Как и во взрослой популяции, меноррагия наблюдалась у 6,6 % (часто) девочек-подростков после менархе. Тромбоцитопения, наблюдаемая в рамках пострегистрационного мониторинга во взрослой популяции, в клинических исследованиях среди педиатрической популяции наблюдалась часто (4,6 %). НЛР у детей были в основном от легкой до умеренной степени тяжести.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

У взрослых пациентов были зарегистрированы редкие случаи передозировки при приеме ривароксабана до 1960 мг. В случае передозировки необходимо тщательно наблюдать пациентов на предмет развития кровотечений или других неблагоприятных реакций (см. раздел «*Передозировка / Лечение кровотечений*»). В связи с ограниченным всасыванием

ождается развитие низкоуровневого плато концентрации препарата без дальнейшего увеличения его средней концентрации в плазме крови при применении доз, превышающих терапевтические, равных 50 мг и выше.

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

В случае передозировки для снижения всасывания ривароксабана можно применять активированный уголь. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы крови, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться при проведении диализа.

Лечение кровотечений

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием препарата следует отложить или, при необходимости, отменить лечение данным препаратом. Период полувыведения ривароксабана у взрослых составляет приблизительно 5-13 часов. Период полувыведения у детей, спрогнозированный с помощью популяционного фармакокинетического моделирования, короче, чем у взрослых (см. раздел «*Фармакологические свойства / Фармакокинетика*»). Лечение должно быть индивидуальным в зависимости от тяжести и локализации кровотечения. При необходимости можно применять соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при тяжелых носовых кровотечениях), хирургический гемостаз с оценкой его эффективности, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы, в зависимости от того, возникла анемия или коагулопатия) или тромбоцитов.

Если перечисленные выше мероприятия не приводят к устранению кровотечения, могут быть назначены специфические прокоагулянтные препараты, такие, как концентрат протромбинового комплекса, активированный концентрат факторов протромбинового комплекса или рекомбинантный VIIa фактор. Взрослым также может быть назначен андексанет альфа, являющийся специфическим антидотом ингибиторов фактора Ха, при его наличии. Однако в настоящее время опыт применения данных препаратов у пациентов, получающих препарат Ксарелто[®], весьма ограничен (см. раздел «*Фармакологические свойства / Фармакодинамика*»). Андексанет альфа, являющийся специфическим антидотом ингибиторов фактора Ха, не разрешен к применению у детей.

Ожидается, что протамина сульфат и витамин К не оказывают влияния на противосвертывающую активность ривароксабана.

Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты и отсутствует опыт применения аминокaproновой кислоты и аprotинина у взрослых пациентов, получающих

препарат Ксарелто®. Отсутствует опыт применения данных препаратов у детей, получающих препарат Ксарелто®. Научное обоснование целесообразности или опыт применения системного гемостатического препарата десмопрессин у пациентов, получающих препарат Ксарелто®, отсутствует.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Степень межлекарственных взаимодействий ривароксабана с сопутствующей терапией у детей неизвестна. Приведенные ниже данные о взаимодействии, полученные у взрослых пациентов, и предупреждения в разделе «Особые указания» должны быть приняты во внимание для педиатрической популяции.

Выведение ривароксабана осуществляется главным образом посредством метаболизма в печени, опосредованного системой цитохрома P450 (CYP3A4, CYP2J2), а также – путем почечной экскреции неизмененного лекарственного вещества с использованием систем переносчиков P-gp/Vсgr (P-гликопротеина/белка устойчивости к раку молочной железы).

Ингибиторы CYP3A4 и P-гликопротеина

Одновременное применение ривароксабана и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина может привести к снижению почечного и печеночного клиренса ривароксабана и, таким образом, значительно увеличить его системное воздействие.

Совместное применение ривароксабана и кетоконазола (400 мг 1 раз в день) или ритонавира (600 мг 2 раза в день) приводило к повышению средней равновесной AUC ривароксабана в 2,6 раза/2,5 раза и увеличению средней C_{max} ривароксабана в 1,7 раза/1,6 раза со значительным усилением фармакодинамического действия препарата, что может приводить к увеличению риска кровотечения. В связи с этим ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы, такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол или ингибиторами протеазы ВИЧ. Эти активные вещества являются мощными ингибиторами и CYP3A4, и P-гликопротеина (*см. раздел «Особые указания»*).

Ожидается, что другие активные вещества, сильно ингибирующие только один из путей выведения ривароксабана, или CYP3A4 или P-gp, в меньшей степени увеличивают концентрацию ривароксабана в плазме крови.

Кларитромицин (500 мг 2 раза в день), мощный ингибитор изофермента CYP3A4 и умеренный ингибитор P-гликопротеина, вызывал увеличение значений AUC в 1,5 раза и C_{max} ривароксабана в 1,4 раза. Взаимодействие с кларитромицином считается клинически незначимым для большинства пациентов, но может быть потенциально значимым для

пациентов из группы высокого риска (для пациентов с нарушением функции почек см. раздел «Особые указания»).

Эритромицин (500 мг 3 раза в день), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина, вызывал увеличение 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 легкой степенью нарушения функции почек (КлКр 50-80 мл/мин) эритромицин (500 мг 3 раза в день) вызывал увеличение значений AUC ривароксабана в 1,8 раза и C_{max} в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин) эритромицин вызывал увеличение значений AUC ривароксабана в 2,0 раза и C_{max} в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Эффект эритромицина является аддитивным вследствие нарушения функции почек (см. раздел «Особые указания»).

Флуконазол (400 мг один раз в день), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4, вызывал увеличение средней равновесной AUC ривароксабана в 1,4 раза и увеличение средней C_{max} в 1,3 раза. Взаимодействие с флуконазолом считается клинически незначимым для большинства пациентов, но может быть потенциально значимым для пациентов из группы высокого риска (для пациентов с нарушением функции почек см. раздел «Особые указания»).

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

Антикоагулянты

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

В связи с повышенным риском кровотечения необходимо соблюдать осторожность при совместном применении с любыми другими антикоагулянтами (см. разделы «Противопоказания», «С осторожностью», «Особые указания»).

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.

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

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

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении ривароксабана с НПВП (включая ацетилсалициловую кислоту) и ингибиторами агрегации тромбоцитов, поскольку применение этих препаратов обычно повышает риск кровотечения (*см. раздел «Особые указания»*).

СИОЗС / СИОЗСН

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

Варфарин

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

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов ривароксабана во время переходного периода, в качестве необходимых тестов, на которые не оказывает влияние варфарин, можно использовать определение активности анти-фактора Ха, PiCT и HerTest. Начиная с 4-го дня после приема последней дозы варфарина все результаты анализов (в том числе ПВ, АЧТВ, ингибирование активности фактора Ха и на ЭПТ (эндогенный потенциал тромбина)) отражают только влияние ривароксабана.

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов варфарина во время переходного периода, может быть использовано измерение величины МНО при

С_{промежут.} ривароксабана (спустя 24 часа после предыдущего приема ривароксабана), поскольку ривароксабан оказывает минимальный эффект на этот показатель в данный период.

Между варфарином и ривароксабаном не было зарегистрировано никаких фармакокинетических взаимодействий.

Индукторы CYP3A4

Совместное применение ривароксабана и рифампицина, являющегося мощным индуктором CYP3A4, приводило к снижению средней равновесной AUC ривароксабана приблизительно на 50 % и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное применение ривароксабана с другими мощными индукторами CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами зверобоя продырявленного) также может привести к снижению концентраций ривароксабана в плазме крови. Следовательно, необходимо избегать одновременного применения мощных индукторов CYP3A4, кроме случаев, когда тщательно контролируют признаки и симптомы тромбоза.

Прочая сопутствующая терапия

Никаких клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при совместном применении ривароксабана с мидазоломом (субстрат CYP3A4), дигоксином (субстрат Р-гликопротеина), аторвастатином (субстрат CYP3A4 и Р-гликопротеина) или омепразолом (ингибитор протонной помпы) не выявлено.

Ривароксабан не ингибирует и не индуцирует CYP3A4 или любые другие основные изоформы CYP.

Влияние на лабораторные параметры

Ривароксабан оказывает влияние на показатели свертываемости крови (ПВ, АЧТВ, НерТест) в связи со своим механизмом действия (см. раздел «Фармакологические свойства / Фармакодинамика»).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

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

Риск кровотечения

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

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

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

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

Терапия ривароксабаном не требует рутинного мониторинга его экспозиции. Тем не менее, измерение концентрации ривароксабана с помощью калиброванного теста для количественного определения анти-Ха активности может оказаться полезным в исключительных случаях, когда информация об экспозиции ривароксабана может быть использована при принятии клинически значимых решений, например, в случае передозировки или экстренного хирургического вмешательства (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Дети

Имеются ограниченные данные о применении у детей с тромбозом церебральных вен и синус-тромбозом, у которых есть инфекция ЦНС (см. раздел «Фармакологические свойства / Фармакодинамика»). Необходимо тщательно оценивать риск кровотечения перед и во время терапии ривароксабаном.

Нарушение функции почек

Препарат Ксарелто® следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек, получающих сопутствующие препараты, которые могут приводить к повышению концентрации ривароксабана в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КлКр <30 мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме может быть значительно повышенной (в 1,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечений. Поэтому, вследствие наличия указанного основного заболевания такие пациенты имеют повышенный риск развития как кровотечения, так и тромбоза. Препарат Ксарелто® должен применяться с осторожностью

у пациентов с КлКр 15-29 мл/мин. Применение препарата Ксарелто® не рекомендуется у пациентов с КлКр <15 мл/мин (см. разделы «Способ применения и дозы», «Фармакологические свойства / Фармакокинетика»).

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

Применение сопутствующих препаратов

Применение препарата Ксарелто® не рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) или ингибиторами ВИЧ-протеаз (например, ритонавиром). Эти препараты являются мощными ингибиторами СYP3A4 и Р-гликопротеина. Таким образом, эти препараты могут повышать концентрации ривароксабана в плазме крови до клинически значимых значений (в 2,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечений. Клинические данные о сопутствующем системном лечении детей мощными ингибиторами СYP3A4 и Р-гликопротеина отсутствуют (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Следует соблюдать осторожность, если пациент одновременно получает лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетилсалициловую кислоту и ингибиторы агрегации тромбоцитов или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Пациентам с риском развития язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть назначено соответствующее профилактическое лечение (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Имеются ограниченные клинические данные о применении умеренных ингибиторов СYP3A4 у детей. Однако азоловый противогрибковый препарат флуконазол, умеренный ингибитор СYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Другие факторы риска кровотечений

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

- пациентам с врожденной или приобретенной склонностью к кровотечениям;
- пациентам с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонией;

- пациентам с другими заболеваниями ЖКТ без активного изъязвления, которые потенциально могут привести к осложнениям в виде кровотечений (например, воспалительное заболевание кишечника, эзофагит, гастрит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь);
- пациентам с сосудистой ретинопатией;
- пациентам с бронхоэктазами или легочным кровотечением в анамнезе.

Пациенты с раком

Кровотечение во время антитромботической терапии может выявить ранее неизвестное основное злокачественное новообразование, в частности, в желудочно-кишечном или мочеполовом тракте. Пациенты со злокачественным онкологическим заболеванием могут одновременно подвергаться более высокому риску и кровотечения, и тромбоза. Индивидуальная польза антитромботической терапии должна быть сопоставлена с риском кровотечения у пациентов с активным раком в зависимости от локализации опухоли, противоопухолевой терапии и стадии заболевания.

Пациенты с искусственными клапанами сердца

Препарат Ксарелто® не рекомендуется для профилактики тромбозов у пациентов, перенесших недавнюю транскатетерную замену аортального клапана. Профиль безопасности и эффективности препарата Ксарелто® не изучался у пациентов с искусственными клапанами сердца, следовательно, нет данных, подтверждающих, что применение препарата Ксарелто® обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект у данной категории пациентов. Препарат Ксарелто® не рекомендуется к применению у таких пациентов.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом

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

Пациенты с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, перенесшие ЧКВ со стентированием

Имеются данные международного клинического исследования, первичной целью которого являлась оценка профиля безопасности у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, перенесших ЧКВ со стентированием. Данные по

эффективности у данной популяции ограничены (см. разделы «Фармакологические свойства / Фармакодинамика», «Способ применения и дозы»). Данные по таким пациентам с инсультом/ транзиторной ишемической атакой в анамнезе отсутствуют.

Пациенты с гемодинамически нестабильной тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) и пациенты, которым требуется проведение тромболиза или тромбэктомии

Препарат Ксарелто® не рекомендуется в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у пациентов с гемодинамически нестабильной тромбоэмболией легочной артерии, а также у пациентов, которые могут нуждаться в проведении тромболиза или тромбэктомии, поскольку безопасность и эффективность ривароксабана при таких клинических ситуациях не установлена.

Эпидуральная/спинальная анестезия и спинномозговая пункция

При выполнении нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезии или спинномозговой пункции у пациентов, получающих ингибиторы агрегации тромбоцитов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, существует риск развития эпидуральной или спинномозговой гематомы, которая может привести к длительному или постоянному параличу. Риск этих событий может повышаться при постоперационном применении постоянного эпидурального катетера или сопутствующей терапии лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз. Травматичное выполнение эпидуральной или спинномозговой пункции или повторная пункция также могут повышать риск.

Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость ног, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических расстройств необходима срочная диагностика и лечение.

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

С целью снижения потенциального риска кровотечения, ассоциированного с одновременным применением ривароксабана и выполнением эпидуральной/спинальной анестезии или спинальной пункции, следует учитывать фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку или удаление эпидурального катетера или спинномозговую пункцию лучше проводить тогда, когда антикоагулянтный эффект ривароксабана

оценивается как слабый. Однако точное время для достижения достаточно низкого антикоагулянтного эффекта у каждого пациента неизвестно и должно оцениваться в сравнении со срочностью диагностической процедуры.

Основываясь на общих фармакокинетических характеристиках, эпидуральный катетер извлекают по истечении как минимум двукратного периода полувыведения, т.е. не ранее чем через 18 часов после назначения последней дозы препарата Ксарелто® для молодых взрослых пациентов и не ранее чем через 26 часов для пожилых пациентов (см. раздел «Фармакологические свойства / Фармакокинетика»). Препарат Ксарелто® следует назначать не ранее чем через 6 часов после извлечения эпидурального катетера.

В случае травматичной пункции прием препарата Ксарелто® следует отложить на 24 часа. Данные по времени установки или удаления нейроаксиального катетера у детей, принимающих препарат Ксарелто®, отсутствуют. В таких случаях следует прекратить прием препарата Ксарелто® и рассмотреть парентеральный антикоагулянт короткого действия.

Хирургические операции и вмешательства

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

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

Прием препарата Ксарелто® следует возобновить после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, если позволяет клиническая ситуация и при наличии адекватного гемостаза (см. раздел «Фармакологические свойства / Фармакокинетика»).

Пожилые пациенты

Риск кровотечения может увеличиваться с повышением возраста (см. раздел «Фармакологические свойства / Фармакокинетика»).

Кожные реакции

При проведении постмаркетинговых наблюдений сообщалось о случаях возникновения серьезных кожных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона/ токсический эпидермальный некролиз и лекарственно-индуцированную реакцию с эозинофилией и системными симптомами, на фоне применения ривароксабана (см. раздел «Побочное действие»). Пациенты, по-видимому, подвергаются наибольшему риску возникновения этих реакций на ранних этапах лечения: начало реакции в большинстве случаев происходит в течение первых недель лечения. При первом появлении тяжелой кожной сыпи (например, при ее распространении, интенсификации и/или образовании волдырей) или при наличии

каких-либо других симптомов гиперчувствительности, связанных с поражением слизистой оболочки, следует прекратить терапию препаратом Ксарелто®.

Женщины репродуктивного возраста

Препарат Ксарелто® можно использовать женщинам детородного возраста только при условии применения эффективных методов контрацепции.

Информация о вспомогательных веществах

Поскольку препарат Ксарелто® содержит лактозу, пациенты с редкими наследственными проблемами непереносимости лактозы или галактозы (например, лактазной недостаточностью Лаппа или глюкозно-галактозной мальабсорбцией) не должны принимать препарат Ксарелто®.

Препарат Ксарелто®, таблетки покрытые пленочной оболочкой, можно отнести к препаратам, «не содержащим натрия», так как содержание натрия в нем менее 1 ммоль (23 мг) на единицу дозирования.

Информация о вспомогательных веществах

Поскольку препарат Ксарелто® содержит лактозу, пациенты с редкими наследственными проблемами непереносимости лактозы или галактозы (например, лактазной недостаточностью Лаппа или глюкозно-галактозной мальабсорбцией) не должны принимать препарат Ксарелто®.

Препарат Ксарелто®, таблетки покрытые пленочной оболочкой, можно отнести к препаратам, «не содержащим натрия», так как содержание натрия в нем менее 1 ммоль (23 мг) на единицу дозирования.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Препарат Ксарелто® оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. На фоне приема препарата отмечалось возникновение обмороков (частота: нечасто) и головокружения (частота: часто) (*см. раздел «Побочное действие»*). Пациенты, у которых возникают подобные нежелательные реакции, не должны управлять транспортными средствами или другими механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки покрытые пленочной оболочкой по 15 мг, 20 мг.

При производстве на Байер АГ, Германия:

Для таблеток 15 мг: по 14 или 10 таблеток в блистеры из Ал/ПП или Ал/ПВХ-ПВДХ. По 1, 2, 3 или 7 блистеров по 14 таблеток или по 10 блистеров по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

Для таблеток 20 мг: по 14 или 10 таблеток в блистеры из Ал/ПП или Ал/ПВХ-ПВДХ. По 1, 2 или 7 блистеров по 14 таблеток или по 10 блистеров по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

При производстве на ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия:

Для таблеток 15 мг или 20 мг: по 14 таблеток в блистеры из Ал/ПВХ-ПВДХ. По 2 или 7 блистеров по 14 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается по рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Байер АГ, Кайзер-Вильгельм-Аллее, 1, 51373 Лeverкузен, Германия

Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee, 1, 51373 Leverkusen, Germany

ПРОИЗВОДИТЕЛИ

Производство готовой лекарственной формы

1. Байер АГ, Кайзер-Вильгельм-Аллее, 51368 Лeverкузен, Германия

Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee, 51368 Leverkusen, Germany

2. ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН», Россия, 192102,

г. Санкт-Петербург, ул. Салова, д. 72, корп. 2, лит. А

Первичная упаковка

1. Байер АГ, Кайзер-Вильгельм-Аллее, 51368 Лeverкузен, Германия

Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee, 51368 Leverkusen, Germany

2. ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН», Россия, 192102,

г. Санкт-Петербург, ул. Салова, д. 72, корп. 2, лит. А

Вторичная/потребительская упаковка

1. Байер АГ, Кайзер-Вильгельм-Аллее, 51368 Леверкузен, Германия

Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee, 51368 Leverkusen, Germany

2. Штегеманн Лонферпакунг унд Логистишер Сервис е.К., Уп'н Ниен-Эш 14, Гревен, 48268, Германия

Stegemann Lohnverpackung & Logistischer Service e.K., Up'n Nien Esch 14, 48268 Greven, Germany

3. ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН», Россия, 192102, г. Санкт-Петербург, ул. Салова, д. 72, корп. 2, лит. А

Выпускающий контроль качества

1. Байер АГ, Кайзер-Вильгельм-Аллее, 51368 Леверкузен, Германия

Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee, 51368 Leverkusen, Germany

2. ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН», Россия, 192102, г. Санкт-Петербург, ул. Салова, д. 72, корп. 2, лит. А

Организация, принимающая претензии от потребителей:

АО «БАЙЕР»

107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2

Тел.: +7 (495) 231 12 00

www.bayer.ru

Данная версия инструкции действует с 06.04.2022