

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ривароксабан, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Ривароксабан, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ривароксабан.

Ривароксабан, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

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

Ривароксабан, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20 мг ривароксабана.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ривароксабан, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от розового до коричневатого-розового цвета, круглые, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Ривароксабан, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-зеленого до зеленого цвета, круглые, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Ривароксабан предназначен детям и подросткам до 18 лет для:

- лечения венозной тромбозии (ВТЭ) и профилактики 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.

Препарат Ривароксабан предназначен пациентам старше 18 лет для:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Рекомендуемая доза препарата Ривароксабан составляет 20 мг один раз в день, что также является рекомендуемой максимальной суточной дозой.

Для пациентов со средней степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина (КК) 30–49 мл/мин) рекомендуемая доза составляет 15 мг один раз в день.

Продолжительность лечения: терапия препаратом Ривароксабан должна рассматриваться как долговременное лечение, проводящееся до тех пор, пока польза от лечения превышает риск кровотечения.

Пропуск дозы

Если прием очередной дозы пропущен, пациент должен немедленно принять таблетку препарата Ривароксабан 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

Рекомендуемая 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 для пациентов 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 ТГВ или ТЭЛА) рекомендуемая доза препарата

Ривароксабан 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 Ривароксабан в качестве вторичной профилактики в дозировке 10 мг один раз в день, необходимо назначать препарат Ривароксабан в дозировке 20 мг один раз в день.

Продолжительность лечения определяется индивидуально после тщательной оценки пользы лечения против риска возникновения кровотечения.

	Период	Схема приема	Суммарная суточная доза
Лечение и профилактика рецидивов ТГВ или ТЭЛА	от 1 до 21 дня	15 мг два раза в день	30 мг
	с 22 дня	20 мг один раз в день	20 мг
Профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА	после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА	10 мг* один раз в день или 20 мг один раз в день	10 мг или 20 мг

* в случае необходимости приема препарата в дозе 10 мг следует применять препарат Ривароксабан, 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.

Пропуск дозы

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

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

Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у детей и подростков

Начало терапии препаратом Ривароксабан

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

Рекомендуемая доза

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

- масса тела от 30 кг до 50 кг: рекомендуемая доза 15 мг ривароксабана один раз в день, что является максимальной суточной дозой;
- масса тела 50 кг или более: рекомендуемая 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 Ривароксабан 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.

Пропуск 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 терапии антагонистами витамина К (АВК) на терапию препаратом Ривароксабан

При профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения следует прекратить лечение АВК и начать лечение препаратом Ривароксабан при величине международного нормализованного отношения (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 Ривароксабан при величине МНО $\leq 2,5$.

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

Переход с терапии препаратом Ривароксабан на терапию антагонистами витамина К (АВК)

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

Взрослым пациентам, переходящим с препарата Ривароксабан на АВК, следует одновременно принимать АВК, пока МНО не достигнет значения $\geq 2,0$. 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 Ривароксабан и АВК, МНО должно определяться не ранее, чем через 24 часа после предыдущего приема, но до приема следующей дозы препарата Ривароксабан. После прекращения применения препарата Ривароксабан значение МНО может быть достоверно определено через 24 часа после приема последней дозы.

Детям, переходящим с препарата Ривароксабан на АВК, необходимо продолжать прием препарата Ривароксабан в течение 48 часов после приема первой дозы АВК. После двух дней совместного применения следует измерить величину МНО до приема следующей запланированной дозы препарата Ривароксабан. Совместное применение препарата Ривароксабан и АВК рекомендуется продолжать, пока МНО не достигнет значения $\geq 2,0$. После прекращения применения препарата Ривароксабан значение МНО может быть достоверно определено через 24 часа после приема последней дозы препарата.

Переход с терапии парентеральными антикоагулянтами на терапию препаратом Ривароксабан

У взрослых и детей, получающих парентеральные антикоагулянты, применение препарата Ривароксабан 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 терапии препаратом Ривароксабан на терапию парентеральными антикоагулянтами

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Ривароксабан 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.

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 (КК 15–29 мл/мин). Для лечения этой категории пациентов препарат Ривароксабан следует применять с осторожностью.

Применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов с КК < 15 мл/мин.

При назначении препарата Ривароксабан пациентам со средней (КК 30–49 мл/мин) или тяжелой (КК 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 рекомендуемая доза составляет 15 мг один раз в день;
- при лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА рекомендованная доза препарата Ривароксабан составляет 15 мг два раза в день на протяжении первых трех недель. Впоследствии, когда рекомендуемая доза препарата Ривароксабан составит 20 мг один раз в день, возможно предусмотреть снижение дозы до 15 мг один раз в день, если риск возникновения кровотечения у пациента выше риска рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Рекомендации по применению ривароксабана в дозе 15 мг основаны на фармакокинетическом моделировании и не изучались в клинических исследованиях.

Если рекомендуемая доза составляет 10 мг в день, коррекции дозы не требуется.

При назначении препарата Ривароксабан пациентам с легкой степенью нарушения функции почек (КК 50–80 мл/мин) коррекции дозы не требуется.

Дети

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

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

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется.

Пол

Коррекции дозы в зависимости от пола не требуется.

Масса тела

Коррекции дозы у взрослых в зависимости от массы тела не требуется.

Доза у детей определяется в зависимости от массы тела.

Кардиоверсия при профилактике инсульта и системной тромбоэмболии

Лечение препаратом Ривароксабан 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 Ривароксабан должно начинаться по меньшей мере за 4 часа до кардиоверсии. Для всех пациентов перед кардиоверсией должно быть получено подтверждение о том, что пациент принял препарат Ривароксабан 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 Ривароксабан 20 мг или 15 мг 1 раз в день (15 мг или 10 мг при КК 30–49 мл/мин соответственно) принимается лечащим врачом. Имеются ограниченные данные об опыте применения ривароксабана в уменьшенной дозе 15 мг 1 раз

в день (или 10 мг 1 раз в день для пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КК 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. Через 12 месяцев терапии следует прекратить прием ингибитора рецептора P2Y₁₂ и продолжить монотерапию препаратом Ривароксабан с использованием стандартных дозировок для пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения.

Дети

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

Способ применения

Внутрь.

Взрослые

Препарат Ривароксабан следует принимать во время еды. Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетка препарата Ривароксабан может быть измельчена и смешана с водой или жидким питанием, например, яблочным пюре, непосредственно перед применением и пероральным приемом.

Измельченная таблетка препарата Ривароксабан может быть введена через желудочный зонд после подтверждения положения зонда в желудке (см. раздел 6.6).

Дети с массой тела не менее 30 кг

Пациент должен проглатывать таблетку с жидкостью. Препарат Ривароксабан, 15 мг следует принимать внутрь во время еды.

Препарат Ривароксабан 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 Ривароксабан 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 жидким питанием, например, яблочным пюре, непосредственно перед применением и пероральным приемом.

Измельченная таблетка препарата Ривароксабан может быть введена через желудочный зонд после подтверждения положения зонда в желудке (см. раздел 6.6).

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к ривароксабану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение);
- 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 или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера;
- заболевания печени, протекающие с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени (класс В и С по классификации Чайлд-Пью);
- тяжелая степень нарушения функции почек ($КК < 15$ мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют).
- препарат Ривароксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг противопоказан у детей и подростков в возрасте до 18 лет с массой тела менее 30 кг;
- препарат Ривароксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг

противопоказан у детей и подростков в возрасте до 18 лет с массой тела менее 50 кг.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Риск кровотечения

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

В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (кровотечение из носа, десен, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)), 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. 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.

Нарушение функции почек

Препарат Ривароксабан следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек, получающих сопутствующие препараты, которые могут приводить к повышению концентраций ривароксабана в плазме крови.

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК < 30 мл/мин) концентрация

ривароксабана в плазме крови может быть значительно повышенной (в 1,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечений. Поэтому, вследствие наличия указанного основного заболевания такие пациенты имеют повышенный риск развития как кровотечения, так и тромбоза. Препарат Ривароксабан должен применяться с осторожностью у пациентов с КК 15–29 мл/мин. Применение препарата Ривароксабан не рекомендуется у пациентов с КК < 15 мл/мин.

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

Применение сопутствующих препаратов

Применение препарата Ривароксабан не рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол или позаконазол) или ингибиторами ВИЧ-протеаз (например, ритонавиром). Эти препараты являются мощными ингибиторами СYP3A4 и Р-гликопротеина (Р-gp). 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.

Следует соблюдать осторожность, если пациент одновременно получает лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетилсалициловая кислота и ингибиторы агрегации тромбоцитов или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). Пациентам с риском развития язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть назначено соответствующее профилактическое лечение.

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.

Другие факторы риска кровотечения

Препарат Ривароксабан, 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 искусственными клапанами сердца

Препарат Ривароксабан не рекомендуется для профилактики тромбозов у пациентов, перенесших недавнюю транскатетерную замену аортального клапана. Профиль безопасности и эффективности ривароксабана не изучался у пациентов с искусственными клапанами сердца, следовательно, нет данных, подтверждающих, что применение препарата Ривароксабан обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект у данной категории пациентов. Препарат Ривароксабан 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 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. 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 тромболизиса или тромбэктомии

Препарат Ривароксабан не рекомендуется в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у пациентов с гемодинамически нестабильной тромбоэмболией легочной

артерии, а также у пациентов, которые могут нуждаться в проведении тромболизиса 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 Ривароксабан для молодых взрослых пациентов и не ранее чем через 26 часов для пожилых пациентов. Препарат

Ривароксабан следует назначать не ранее чем через 6 часов после извлечения эпидурального катетера.

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

Хирургические операции и вмешательства

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием препарата Ривароксабан 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 Ривароксабан следует возобновить после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, если позволяет клиническая ситуация и при наличии адекватного гемостаза.

Пожилые пациенты

Риск кровотечения может увеличиваться с повышением возраста.

Кожные реакции

При проведении пострегистрационных 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. 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 Ривароксабан.

Женщины репродуктивного возраста

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

Вспомогательные вещества

Препарат Ривароксабан содержит лактозу.

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Дети

Имеются ограниченные данные о применении у детей с тромбозом церебральных вен и синус-тромбозом, у которых есть инфекция центральной нервной системы (ЦНС). Необходимо тщательно оценивать риск кровотечения перед и во время терапии ривароксабаном.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Степень межлекарственных взаимодействий ривароксабана с сопутствующей терапией у детей неизвестна. Приведенные ниже данные о взаимодействии, полученные у взрослых пациентов, и предупреждения в разделе 4.4. 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/BCRP (P-гликопротеина/белка устойчивости к раку молочной железы).

Ингибиторы CYP3A4 и P-gp

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

Совместное применение ривароксабана и кетоконазола (400 мг один раз в день) или ритонавира (600 мг два 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-gp.

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 два раза в день) – мощный ингибитор изофермента CYP3A4 и умеренный ингибитор P-гр, вызывал увеличение значений площади под кривой «концентрация-время» (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.

Эритромицин (500 мг три раза в день) – умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-гр, 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 (КК 50–80 мл/мин) эритромицин (500 мг три 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 (КК 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.

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.

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

Антикоагулянты

После одновременного применения эноксапарина натрия (однократная доза 40 мг) и ривароксабана (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), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)). Эноксапарин натрия не изменял фармакокинетику ривароксабана.

В связи с повышенным риском кровотечения необходимо соблюдать осторожность при совместном применении с любыми другими антикоагулянтами.

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 Р-селектина или GРІІb/ІІІa-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.

СИОЗС/СИОЗСН

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

Варфарин

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

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

только влияние ривароксабана.

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов варфарина во время переходного периода, может быть использовано измерение величины МНО при $C_{\text{промежут}}$ 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, фенobarбиталом 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 мидазоламом (субстрат CYP3A4), дигоксином (субстрат P-gp), аторвастатином (субстрат CYP3A4 и P-gp) 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, НерTest) в связи со своим механизмом действия.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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.

Женщины детородного возраста должны избегать беременности во время терапии ривароксабаном.

Лактация

Эффективность и безопасность применения ривароксабана у женщин в период грудного вскармливания не установлены. Данные, полученные на экспериментальных животных, показывают, что ривароксабан выделяется с грудным молоком. Препарат Ривароксабан противопоказан в период грудного вскармливания. Необходимо принять решение об отмене грудного вскармливания или прекращении терапии.

Фертильность

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

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

Препарат Ривароксабан оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. На фоне приема препарата отмечалось возникновение обмороков (частота: нечасто) и головокружения (частота: часто). Пациенты, у которых возникают подобные нежелательные реакции, не должны управлять транспортными средствами или другими механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости нежелательных реакций (НР), возникавших у детей и взрослых при применении ривароксабана, 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 ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$).

Системно-органный класс (MedDRA – Медицинский)	Часто	Нечасто	Редко
--	-------	---------	-------

словарь нормативно-правовой лексики версии 20.0)			
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия (включая соответствующие лабораторные параметры)	Тромбоцитоз (включая повышение количества тромбоцитов) ^А	
Нарушения со стороны иммунной системы		Аллергическая реакция, аллергический дерматит	
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль	Внутричерепные кровоизлияния, кратковременный обморок	
Нарушения со стороны органа зрения	Кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)		
Нарушения со стороны сердца		Тахикардия	
Нарушения со стороны сосудов	Снижение артериального давления, гематома		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Носовое кровотечение, кровохарканье		
Желудочно-кишечные нарушения	Кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в области ЖКТ, диспепсия, тошнота, запор ^А , диарея, рвота ^А	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	Крапивница	

	кровоизлияния		
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Боль в конечностях ^А	Гемартроз	Кровоизлияние в мышцу
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 нарушения и реакции 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 лактатдегидрогеназы (ЛДГ ^А), повышение активности липазы ^А , повышение активности амилазы ^А , повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ ^А)	Повышение концентрации конъюгированного билирубина (при сопутствующем повышении активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или без него)
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома	Выделение секрета из раны ^А	Сосудистая псевдоаневризма ^С

^А - наблюдались преимущественно 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 остром коронарном синдроме (ОКС) (после чрескожных вмешательств).

Описание отдельных нежелательных реакций

Учитывая фармакологический механизм действия, применение ривароксабана 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. В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек, кровотечение из носа, десен, ЖКТ, 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. 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 ривароксабана регистрировались и такие известные осложнения, вторичные по отношению к тяжелым кровотечениям, как синдром повышенного субфасциального давления (компармент-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 %). Нежелательные реакции у детей были в основном от легкой до умеренной степени тяжести.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза — риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения
«Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»
Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК
Адрес: 010000, г. Астана, ул. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет»
Телефон: +7 7172 78 98 28
Электронная почта: farm@dari.kz
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Республика Беларусь
РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а
Телефон: + 375 17 231 85 14
Факс: + 375 17 252 53 58
Электронная почта: rcpl@rceth.by
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Армения
Научный Центр Экспертизы Лекарств и Медицинских Технологий
им. академика Э. ГАБРИЕЛЯНА
Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5
Телефон: + 374 60 83 00 73
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Кыргызская Республика
Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
здравоохранения Кыргызской Республики
Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25
Телефон: 0800 800 26 26
Электронная почта: dlomt@pharm.kg
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

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 нежелательных реакций. В связи с ограниченным всасыванием ожидается 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.

Лечение

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.

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. 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 свежзамороженной 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 ривароксабан, весьма ограничен. 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 апротинина у взрослых пациентов, получающих ривароксабан. Отсутствует опыт применения данных препаратов у детей, получающих ривароксабан. Научное обоснование целесообразности или опыт применения системного гемостатического препарата десмопрессин у пациентов, получающих ривароксабан, отсутствует.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; прямые ингибиторы фактора Ха.

Код АТХ: B01AF01.

Механизм действия

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

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 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 ТГВ и 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: 3-факторного (факторы II, IX и X) и 4-факторного (факторы II, VII, IX и X). 3-факторный концентрат протромбинового комплекса снизил средние значения протромбинового времени (Neoplastin), примерно на 1,0 секунду в течение 30 минут по сравнению со снижением примерно на 3,5 секунды, наблюдаемым при использовании 4-факторного концентрата протромбинового комплекса. Напротив, 3-факторный концентрат протромбинового комплекса оказал более сильное и быстрое общее влияние на обратимость изменений в генерации эндогенного тромбина, чем 4-факторный концентрат протромбинового комплекса.

Также ривароксабан дозозависимо увеличивает АЧТВ и результат НЕР-тест; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана. В период лечения препаратом Ривароксабан 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.

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 ривароксабаном 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. 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

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 натощак наблюдалась биодоступность 66 %. При приеме таблеток ривароксабана дозировкой 20 мг во время еды отмечалось увеличение средней AUC на 39 % по сравнению с приемом натощак, показывая практически полное всасывание и высокую биодоступность. Ривароксабан в дозировках 15 мг и 20 мг следует принимать во время еды. Фармакокинетика ривароксабана практически линейна в дозах до 15 мг один раз в день при приеме натощак. В условиях приема таблеток ривароксабана 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 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 ЖКТ 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.

Распределение

В организме человека большая часть ривароксабана (92-95 %) связывается с белками плазмы, основным связывающим компонентом является сывороточный альбумин. Объем распределения – умеренный, средний объем распределения (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.

Биотрансформация

У взрослых пациентов при приеме внутрь приблизительно 2/3 от назначенной дозы ривароксабана подвергаются метаболизму.

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 и белка устойчивости рака молочной железы (Bcrp). Неизмененный ривароксабан является единственным активным соединением в человеческой плазме, основные или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены.

Дети

Специфичные в отношении детей данные о метаболизме отсутствуют. Данные о фармакокинетике у детей после внутривенного введения ривароксабана отсутствуют.

Элиминация

У взрослых пациентов при приеме внутрь приблизительно 2/3 от назначенной дозы ривароксабана выводятся равными частями с мочой и через кишечник. Оставшаяся 1/3 дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизмененном виде главным образом за счет активной почечной секреции.

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

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

Почечная недостаточность

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

У пациентов с легкой степенью нарушения функции почек (КК 50–80 мл/мин), средней степенью нарушения функции почек (КК 30–49 мл/мин) и тяжелой степенью нарушения функции почек (КК 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 (КК 50–80 мл/мин), средней степенью нарушения функции почек (КК 30–49 мл/мин) и тяжелой степенью нарушения функции почек (КК 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 ривароксабана у пациентов с КК < 15 мл/мин отсутствуют, в связи с чем не рекомендуется применять препарат у данной категории пациентов. Данные о применении ривароксабана у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КК 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 (КК < 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).

Печеночная недостаточность

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 AUC 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 (классов В и С по классификации Чайлд-Пью). Клинические данные о применении ривароксабана у детей с нарушением функции печени отсутствуют.

Лица пожилого возраста

У пожилых пациентов концентрация ривароксабана в плазме крови выше, чем у молодых пациентов; среднее значение AUC приблизительно в 1,5 раза превышает соответствующие значения у молодых пациентов, главным образом, вследствие кажущегося снижения

общего и почечного клиренса. Коррекции дозы не требуется.

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.

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 %).

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.

Совместное применение с мощными индукторами CYP3A4

В исследовании с участием взрослых пациентов совместное применение ривароксабана и рифампицина, являющегося мощным индуктором CYP3A4 и Р-гликопротеина, приводило к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50 % и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. 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 с участием взрослых пациентов с ТГВ или ТЭЛА, одновременно получающих терапию мощными индукторами CYP3A4 и Р-gp (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 ривароксабана и мощных индукторов CYP3A4 у детей отсутствуют.

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, АЧТВ и результат НЕР-тест). Взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и активностью фактора Ха наилучшим образом продемонстрирована с использованием модели максимально возможного уровня эффекта ($E_{\max}$). 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 соответствовали аналогичным показателям у здоровых пациентов.

Дети

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

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ривароксабан, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактозы моногидрат

Гипромеллоза

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Натрия лаурилсульфат

Пленочная оболочка: гипромеллоза, полисорбат, тальк, титана диоксид (E171), краситель железа оксид красный (E172) или готовое пленочное покрытие идентичного состава.

Ривароксабан, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактозы моногидрат

Гипромеллоза

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Натрия лаурилсульфат

Пленочная оболочка: гипромеллоза, лактозы моногидрат, титана диоксид (E171), триацетин, алюминиевый лак на основе красителя индигокармина (E132), краситель железа оксид желтый (E172) или готовое пленочное покрытие идентичного состава.

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

По 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 112, 120 таблеток в банку полимерную из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия для лекарственных средств, или в банку полимерную с барьерной горловиной из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой натягиваемой из полиэтилена низкого давления и/или полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия.

Допускается вкладывать в банку пакет-осушитель (силикагель) и/или вату медицинскую гигроскопическую.

Одну банку вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

1, 2, 3, 6, 10 контурных ячейковых упаковок по 5 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

5 контурных ячейковых упаковок по 12 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14 контурных ячейковых упаковок по 15 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

1, 2, 3 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

При введении таблетки препарата Ривароксабан через желудочный зонд таблетку препарата измельчают, суспендируют в 50 мл воды и вводят через назогастральную трубку или желудочный зонд после подтверждения положения зонда в желудке. После препарата Ривароксабан 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 препарата Ривароксабан 15 мг или 20 мг необходимо незамедлительно осуществить прием энтерального питания.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация и Республика Армения

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: Российская Федерация, 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора: 8-800-777-86-04 (бесплатно)

Электронная почта: reception@promomed.pro, armenia@drugsafety.ru, document@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ДАСМЕД»

Адрес: Кыргызская Республика, 720040, г. Бишкек, ул. Токтогула, д. 108

Телефон: + (996) 703-699-466

Электронная почта: pv@dasmed.kg, kyrgyzstan@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Республика Беларусь

ООО «МЕДТЕХПРОМ»

Адрес: Республика Беларусь, 220118, г. Минск, ул. Машиностроителей, д. 29, пом. 1

Телефон: + (375) 17-336-04-51, + (375) 17-336-04-20

Электронная почта: medtehprom@tuf.by, belarus@drugsafety.ru, document@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Республика Казахстан

ТОО «Decalog» (ДЕКАЛОГ)

Адрес: Республика Казахстан, 050050, г. Алматы, ул. Глазунова, 41А-4

Телефон: +7 (701) 731-52-18

Электронная почта: decalog@nur.kz, kazakhstan@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,

ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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