

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ксарелто®

ЛН - 008677-241122

СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Ксарелто®

Международное непатентованное наименование: ривароксабан

Лекарственная форма: гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь для детей

Состав

В 1 грамме гранул содержится 19,7 мг ривароксабана.

Один флакон объемом 100 / 250 мл содержит:

действующее вещество: ривароксабан микронизированный 51,7 / 103,4 мг,

вспомогательные вещества: лимонная кислота, ароматизатор сладкий кремный (мальтодекстрин (кукурузный), пропиленгликоль (E1520), аравийская камедь (гуммиарабик, E414), пищевые ароматизаторы), гипромеллоза 5 cP, маннитол, целлюлоза микрокристаллическая+кармеллоза натрия (целлюлоза микрокристаллическая+карбоксиметилцеллюлоза натрия), натрия бензоат, сукралоза, ксантановая камедь.

Концентрация ривароксабана в восстановленной суспензии для приема внутрь составляет 1 мг/мл.

В 1 мл восстановленной суспензии для приема внутрь содержится 1,8 мг натрия бензоата (E211) (см. раздел «*Особые указания и меры предосторожности при применении*»).

Описание

Гранулы: гранулы от белого до почти белого цвета.

Суспензия: непрозрачная суспензия от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Антитромботические средства; прямые ингибиторы фактора Ха.

Код АТХ: B01AF01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

137938

Ривароксабан — высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха с высокой биодоступностью при приеме внутрь.

Ингибирование фактора Ха блокирует внутренний и внешний пути коагуляционного каскада крови, что препятствует как образованию тромбина, так и развитию тромбов.. 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, которое хорошо коррелирует с концентрациями в плазме крови ($r=0,98$), 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 валидировано только для производных кумарина и не может применяться для других антикоагулянтов.

У пациентов, получающих ривароксабан для лечения и профилактики рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (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 ривароксабана два раза в день, и от 15 до 30 секунд у пациентов, принимающих 20 мг ривароксабана 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.

У пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, принимающих ривароксабан с целью 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 с нарушением функции почек средней степени, 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.

В клиническом фармакологическом исследовании изменения фармакодинамики ривароксабана у здоровых взрослых добровольцев ($n = 22$) было оценено 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 выраженное и быстрое общее влияние на обратимость изменений в генерации эндогенного тромбина, чем 4-факторный концентрат протромбинового комплекса (см. раздел «Передозировка»).

Также ривароксабан дозозависимо увеличивает активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и результат НерТест; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамического эффекта ривароксабана. В период лечения ривароксабаном проводить мониторинг параметров свертывания крови в рутинной клинической практике не требуется. Однако, если для этого есть клиническое обоснование, концентрация ривароксабана может быть измерена при помощи калиброванного количественного теста анти-Ха активности (см. раздел «Фармакологические свойства / Фармакокинетика»).

Дети

Протромбиновое время (Neoplastin), АЧТВ, и анти-Ха активность, измеренная с помощью калиброванного количественного теста, тесно коррелируют с концентрациями ривароксабана в плазме крови у детей. Корреляция между анти-Ха активностью и плазменной концентрацией ривароксабана является линейной с тангенсом угла наклона прямой, близким к 1. Могут возникать индивидуальные расхождения более высоких и более низких значений анти-Ха активности с соответствующими концентрациями в плазме крови. В период лечения ривароксабаном не требуется проводить мониторинг параметров свертывания крови. Однако, если для этого есть клиническое обоснование, концентрации ривароксабана могут быть измерены в мкг/л при помощи калиброванных количественных тестов анти-Ха активности (см. Таблицу 3 в разделе «Фармакологические свойства / Фармакокинетика» для диапазонов наблюдаемых концентраций ривароксабана в плазме крови у детей). При использовании теста анти-Ха активности для количественной оценки концентраций ривароксабана в плазме крови у детей необходимо учитывать нижний предел количественной оценки. Пороговые значения для критериев эффективности или безопасности не установлены.

Клиническая эффективность и безопасность

Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у детей

Было проведено 6 открытых многоцентровых исследований с участием детей, в которые в общей сложности были включены 727 детей с подтвержденной острой венозной тромбоэмболией (ВТЭ), из которых 528 получали ривароксабан. Доза ривароксабана, которая применялась у пациентов от рождения до <18 лет, была скорректирована по массе тела и приводила к действию ривароксабана, аналогичному при приеме дозы 20 мг ривароксабана один раз в день у взрослых пациентов с ТГВ, 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 педиатрических 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 до <6 лет и 54 ребенка в возрасте до 2 лет.

ВТЭ классифицировалась как катетер-ассоциированная ВТЭ (90/335 пациентов в группе ривароксабана, 37/165 пациентов в группе препарата сравнения), как тромбоз вен головного мозга и венозных синусов (74/335 пациентов в группе ривароксабана, 43/165 пациентов в группе препарата сравнения) или как другие ВТЭ, включая тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) (не катетер-ассоциированные ВТЭ; 171/335 пациентов в группе ривароксабана, 85/165 пациентов в группе препарата сравнения). Наиболее распространенной ВТЭ у детей от 12 до <18 лет была не катетер-ассоциированная ВТЭ (была зарегистрирована у 211 детей; что составило 76,4 %); у детей от 6 до <12 лет и от 2 до <6 лет – тромбоз вен головного мозга и венозных синусов (у 48 детей (47,5 %) и у 35 детей (50,7 %) соответственно); у детей младше 2 лет – катетер-ассоциированная ВТЭ (у 37 детей (68,5 %)). В группе ривароксабана не было детей младше 6 месяцев с тромбозом вен головного мозга и венозных синусов. У 22 пациентов с тромбозом вен головного мозга и венозных синусов была инфекция ЦНС (13 пациентов в группе ривароксабана и 9 пациентов в группе препарата сравнения).

ВТЭ была спровоцирована постоянными или временными факторами риска или их совокупностью у 438 (87,6 %) детей.

Пациенты получали начальное лечение лечебными дозами нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина или фондапаринукса в течение по крайней мере 5 дней, после чего были рандомизированы в соотношении 2:1 или в группу ривароксабана в дозе, скорректированной по массе тела, или в группу препарата сравнения (гепарины, АВК) в течение основного периода лечения, составившего 3 месяца (1 месяц для детей младше 2 лет с катетер-ассоциированными ВТЭ). Если это было клинически осуществимо, 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 решению исследователя, продолжен суммарно до 12 месяцев (для детей младше 2 лет с катетер-ассоциированным тромбозом до 3 месяцев). Первичной конечной точкой эффективности была частота симптомного рецидива ВТЭ. Первичной конечной точкой безопасности была комбинированная частота больших и клинически значимых небольших кровотечений. Всеконечные точки эффективности и безопасности централизованно оценивались независимым комитетом, для которого было заслеплено распределение пациентов по группам лечения. Результаты профиля эффективности и безопасности приведены в таблицах 1 и 2 ниже.

Рецидив ВТЭ произошел у 4 из 335 пациентов в группе ривароксабана и у 5 из 165 пациентов в группе препарата сравнения. Большое и клинически значимое небольшое кровотечение развилось у 10 из 329 пациентов (3 %), получавших лечение ривароксабаном, и у 3 из 162 пациентов (1,9 %), получавших лечение препаратом 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 препарата сравнения. Полная реканализация вены при повторной визуализации наблюдалась у 128 из 335 пациентов при лечении ривароксабаном и у 43 из 165 пациентов в группе препарата сравнения. Эти результаты были в целом сопоставимыми в различных возрастных группах. В группе ривароксабана было 119 детей (36,2 %) с любым кровотечением, возникшим в результате терапии, а в группе препарата сравнения – 45 детей (27,8 %).

Таблица 1. Результаты профиля эффективности в конце основного периода лечения

Событие	Ривароксабан N=335*	Препарат сравнения N=165*
Симптомный 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: симптомный 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: симптомный 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 %)

Полная реканализация вены при повторной визуализации	128 (38,2 %, 95 % ДИ 33,0 %–43,5 %)	43 (26,1 %, 95 % ДИ 19,8 %– 33,0 %)
Чистая клиническая выгода (комбинированная конечная точка): симптомный рецидив ВТЭ + большое кровотечение	4 (1,2 %, 95 % ДИ 0,4 %–3,0 %)	7 (4,2 %, 95 % ДИ 2,0 %–8,4 %)
Тромбоз 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

ДИ = доверительный интервал

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 дети, которые были рандомизированы и получили по крайней мере одну дозу исследуемого лекарственного препарата

Профиль эффективности и безопасности ривароксабана был сопоставимым 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.

Профилактика тромбозов у педиатрических пациентов с врожденным пороком сердца после операции Фонтена

Эффективность и безопасность ривароксабана для профилактики тромбозов у 110 педиатрических пациентов с врожденным пороком сердца, которым была проведена операция Фонтена в течение 4-х месяцев до включения в исследование, были изучены в

проспективном открытом исследовании (UNIVERSE), состоящем из 2-х частей (часть В с активным контролем), в котором ривароксабан применялся для профилактики тромбозов в течение 12 месяцев в сравнении с ацетилсалициловой кислотой у детей в возрасте от 2 до 8 лет с физиологически единственным желудочком, которым была проведена операция Фонтена. Пациенты получали или дозу ривароксабана, скорректированную по массе тела ([n=76], чтобы экспозиция соответствовала 10 мг дневной дозы у взрослых), или ацетилсалициловую кислоту ([n=34], приблизительно 5 мг/кг). Таким образом, дозировки, изучавшиеся в исследовании UNIVERSE для профилактики тромбозов, были ниже и не могли быть получены из педиатрической дозы, одобренной для лечения ВТЭ.

В исследовании UNIVERSE наблюдалось незначительное число тромбоэмболических событий (1 (1,6 %) в группе ривароксабана по сравнению с 3 (8,8 %) в группе ацетилсалициловой кислоты), количество эпизодов кровотечения в исследуемых группах было сопоставимо: 5 (7,8 %) клинически значимых кровотечений (включая 1 большое) в группе ривароксабана по сравнению с 3 (8,8 %, ни одно из которых не было большим) в группе ацетилсалициловой кислоты.

Пациенты с высоким риском тройного позитивного антифосфолипидного синдрома

В спонсируемом исследователем рандомизированном открытом многоцентровом исследовании с заслепленной оценкой конечных точек ривароксабан изучался в сравнении с варфарином у пациентов с тромбозом в анамнезе, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром с высоким риском тромбоэмболических событий (положительный результат для всех трех тестов на антифосфолипидный синдром: наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину I). После включения 120 пациентов исследование было прекращено досрочно по причине повышенной частоты тромбоэмболических событий у пациентов в группе ривароксабана. 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 во взрослой популяции.

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

При приеме внутрь в виде таблеток дозировкой 2,5 мг и 10 мг ривароксабан всасывается практически полностью, при этом его биодоступность высокая (80–100 %) независимо от приема пищи.

В связи со сниженной степенью всасывания, при приеме внутрь таблеток дозировкой 20 мг натощак наблюдалась биодоступность 66 %. При приеме ривароксабана в виде таблеток дозировкой 20 мг во время еды отмечалось увеличение средней AUC на 39 % по сравнению с приемом таблетки натощак, показывая практически полное всасывание и высокую биодоступность.

Фармакокинетика ривароксабана практически линейна в дозах до 15 мг один раз в день при приеме натощак. В условиях приема ривароксабана в виде таблеток дозировкой 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 пониженной скорости абсорбции с повышением дозы.

Была продемонстрирована биоэквивалентность гранул для приготовления суспензии для приема внутрь с зарегистрированными таблетками дозировкой 10 мг при приеме натощак, а также с таблетками дозировкой 20 мг при приеме во время еды.

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 на 29 % и 56 % в AUC и $C_{\max}$ соответственно в сравнении с приемом таблетки наблюдалось при введении гранулята ривароксабана в проксимальный отдел тонкой кишки. Экспозиция препарата ещё более снижается при введении ривароксабана в дистальный отдел тонкой кишки или восходящую ободочную кишку. Таким образом, следует избегать введения ривароксабана дистальнее желудка, поскольку это может повлечь снижение всасывания и, соответственно, экспозиции ривароксабана.

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

Дети

Дети получали ривароксабан в виде таблеток или суспензии для приема внутрь во время или сразу после кормления или приема пищи, вместе с обычной порцией жидкости для обеспечения надлежащего дозирования у детей. Как у взрослых, так и у детей ривароксабан быстро всасывается после перорального приема препарата в лекарственной форме таблетки или гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь. Не отмечалось разницы ни в скорости, ни в степени всасывания между лекарственными формами таблетки и гранулы для приготовления суспензии 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. Суспензию ривароксабана для приема внутрь следует принимать во время кормления или во время еды (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Распределение

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

Дети

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 от 0 до <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 ривароксабана приблизительно 2/3 дозы подвергаются метаболизму и в дальнейшем выводятся равными частями почками и через кишечник. Оставшаяся 1/3 принятой дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в виде неизмененного действующего вещества главным образом за счет активной почечной секреции.

Ривароксабан метаболизируется посредством изоферментов CYP3A4, CYP2J2, а также при помощи механизмов, независимых от системы цитохромов. Основными участками биотрансформации являются окисление морфолиновой группы и гидролиз амидных связей.

Согласно данным, полученным *in vitro*, ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков Р-gp (Р-гликопротеина) и Bcrp (белка устойчивости рака молочной железы). Неизмененный ривароксабан является единственным значимым 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 веществам с низким клиренсом. После внутривенного введения 1 мг ривароксабана период полувыведения составляет около 4,5 часов. После перорального приема выведение становится ограниченным скоростью абсорбции. При выведении ривароксабана из плазмы конечный период полувыведения составляет от 5 до 9 часов у молодых пациентов и от 11 до 13 часов у пожилых пациентов.

Дети

Специфичные в отношении детей данные о метаболизме отсутствуют. Данные о фармакокинетике у детей после внутривенного введения ривароксабана отсутствуют. Клиренс у детей (возрастной диапазон от 0 до <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

Пациенты с нарушением функции печени

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

У взрослых 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 увеличилась в 2,6 раза. У этих пациентов также было снижено выведение ривароксабана почками, схожее с таковым у пациентов с нарушением функции почек средней степени. Данные по пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени отсутствуют.

Подавление активности фактора Ха у пациентов с нарушением функции печени средней степени было увеличено в 2,6 раза по сравнению со здоровыми добровольцами; увеличение протромбинового времени в схожей степени возрастало в 2,1 раза. Пациенты с нарушением функции печени средней степени были более чувствительны к ривароксабану, что является следствием более тесной взаимосвязи фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров между концентрацией ривароксабана и протромбиновым временем.

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

Пациенты с нарушением функции почек

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) или у детей младше 1 года с показателями креатинина сыворотки крови выше 97,5 перцентиля (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

У взрослых пациентов наблюдалось увеличение экспозиции ривароксабана, коррелировавшее со снижением почечной функции, которая оценивалась измерением клиренса креатинина. У пациентов с легкой (КлКр 50–80 мл/мин), средней (КлКр 30–49 мл/мин) и тяжелой (КлКр 15–29 мл/мин) степенью нарушения функции почек концентрации ривароксабана в плазме крови (AUC) были повышены в 1,4-, 1,5- и 1,6 раза, соответственно. Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным. У пациентов с легкой, и тяжелой степенью нарушения функции почек общее подавление активности фактора Ха увеличивалось в 1,5, 1,9 и 2,0 раза соответственно по сравнению со здоровыми добровольцами; протромбиновое время также увеличивалось в 1,3, 2,2 и 2,4 раза соответственно.

Данные о пациентах с КлКр <15 мл/мин отсутствуют.

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

Пол

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

Масса тела

У взрослых крайне низкая и крайне высокая масса тела (менее 50 кг и более 120 кг) лишь незначительно влияла на концентрации ривароксабана в плазме крови (менее 25 %).

У детей доза ривароксабана зависит от массы тела. Анализ данных, полученных для детей, 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.

Фармакокинетические данные у пациентов

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 ТГВ, получающих 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 6 до <12 лет	N	от 2 до <6 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

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 тромбoplastиновое время (АЧТВ) и результат HepTest) оценивалось после приема широкого диапазона доз (от 5 до 30 мг два раза в сутки). Взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и активностью фактора Ха наилучшим образом продемонстрирована с использованием модели $E_{\max}$. Модель линейной регрессии в целом лучше демонстрирует взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и значением протромбинового времени. Угловой коэффициент значительно менялся в зависимости от реактивов, используемых для определения протромбинового времени. При использовании набора Neoplastin PT исходное значение протромбинового времени составило около 13 сек с наклоном линии около 3-4 сек/(100 мкг/л). Результаты анализа соотношения ФК/ФД в исследованиях II и III фазы соответствовали аналогичным показателям у здоровых пациентов.

Показания к применению

Лечение венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и профилактика рецидивов ВТЭ у доношенных новорожденных, младенцев, детей и подростков в возрасте до 18 лет после по крайней мере 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке;
- активные клинически значимые кровотечения;
- повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная язва желудка или 12-перстной кишки, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, недавние операции на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или серьезные патологии сосудов головного или спинного мозга;
- 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 терапии ривароксабаном или на нее (см. раздел «Способ применения и дозы») или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения проходимости центрального венозного или артериального катетера (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия»);
- 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»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Безопасность и эффективность препарата Ксарелто® у беременных женщин не установлены. Данные, полученные в исследованиях на животных, показали репродуктивную токсичность. Из-за возможной репродуктивной токсичности, риска кровотечения и данных о способности проникать через плаценту препарат Ксарелто® противопоказан во время беременности (см. раздел «Противопоказания»).

Девочки-подростки с детородным потенциалом должны избегать беременности во время терапии ривароксабаном.

Грудное вскармливание

Безопасность и эффективность препарата Ксарелто® у кормящих женщин не установлены. Данные, полученные в исследованиях на животных, показывают, что ривароксабан выделяется в грудное молоко. Следовательно, препарат Ксарелто® противопоказан во время грудного вскармливания (см. раздел «Противопоказания»). Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении/приостановлении терапии.

Фертильность

Специфических исследований по оценке влияния ривароксабана на фертильность у человека не проводилось. В исследовании мужской и женской фертильности у крыс влияния не наблюдалось.

Способ применения и дозы

Подходящая доза

Доза и частота приема определяются на основании массы тела (см. Таблицу 4).

Таблица 4. Рекомендованная доза препарата Ксарелто® для педиатрических пациентов от доношенных новорожденных (после по крайней мере 10 дней перорального вскармливания и с массой тела не менее 2,6 кг) до детей в возрасте до 18 лет

	Масса тела (кг)		Режим Доза ривароксабана			Суммарная суточная доза	Подходящий синий шприц
			(1 мг ривароксабана соответствует 1 мл суспензии)				
	Мин.	Макс.	один раз в день	два раза в день	три раза в день		
	2,6	< 3			0,8 мг	2,4 мг	1 мл
	3	< 4			0,9 мг	2,7 мг	1 мл
	4	< 5			1,4 мг	4,2 мг	5 мл
	5	< 7			1,6 мг	4,8 мг	5 мл
	7	< 8			1,8 мг	5,4 мг	5 мл
	8	< 9			2,4 мг	7,2 мг	5 мл
	9	< 10			2,8 мг	8,4 мг	5 мл
	10	< 12			3,0 мг	9,0 мг	5 мл

	12	< 30		5 мг		10 мг	5 мл или 10 мл
	30	< 50	15 мг			15 мг	10 мл
	≥ 50		20 мг			20 мг	10 мл

На регулярной основе необходимо мониторировать вес ребенка и пересматривать дозу, особенно у детей весом менее 12 кг. Это необходимо, чтобы обеспечить поддержание терапевтической дозы. Корректировка дозы должна выполняться только на основании изменений массы тела.

Частота приема

- *При приеме один раз в день*

Дозы следует принимать с интервалом примерно 24 часа.

- *При приеме два раза в день*

Дозы следует принимать с интервалом примерно 12 часов.

- *При приеме три раза в день*

Дозы следует принимать с интервалом примерно 8 часов.

У пациентов с массой тела не менее 2,6 кг и менее 30,0 кг должна применяться только суспензия для приема внутрь. Не делите таблетки Ксарелто® на части и не используйте таблетки Ксарелто® меньшей дозировки в попытке подбора дозы для детей с массой тела менее 30 кг.

У пациентов с массой тела не менее 30 кг препарат Ксарелто® может применяться в форме суспензии для приема внутрь или таблеток дозировкой 15 мг или 20 мг один раз в день.

Упаковка препарата Ксарелто®, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь для детей, содержит синие шприцы (мерные шприцы для перорального введения) объемом 1 мл или 5 мл и 10 мл и адаптер для них. Для обеспечения точного дозирования рекомендуется использовать синие шприцы в соответствии с информацией, приведенной ниже (см. Таблицу 4):

- синий шприц объемом 1 мл (с градуировкой 0,1 мл) должен использоваться у пациентов с массой тела менее 4 кг;
- синий шприц объемом 5 мл (с градуировкой 0,2 мл) должен использоваться у пациентов с массой тела от 4 кг, но менее 30 кг;
- синий шприц объемом 10 мл (с градуировкой 0,5 мл) должен использоваться только у пациентов с массой тела 12 кг и более.

Для пациентов с массой тела от 12 кг, но менее 30 кг может быть использован синий шприц объемом 5 мл или 10 мл. Рекомендуется, чтобы медицинский работник посоветовал

пациенту или лицу, осуществляющему уход, какой синий шприц использовать, чтобы обеспечить введение нужного объема.

Руководство по приготовлению и практическому применению вложено в упаковку с препаратом.

Начало терапии

- *у доношенных новорожденных до достижения возраста 6 месяцев*

Лечение доношенных новорожденных до достижения возраста 6 месяцев, родившихся не ранее 37 недели гестации, с массой тела не менее 2,6 кг и находившихся не менее 10 дней на пероральном вскармливании, должно быть начато после по крайней мере 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии (см. разделы «Фармакологические свойства / Фармакодинамика», «Особые указания и меры предосторожности при применении»). Дозу препарата Ксарелто® подбирают на основании массы тела, используя препарат в форме суспензии для приема внутрь (см. Таблицу 4).

- *у детей в возрасте от 6 месяцев до <18 лет*

Лечение детей в возрасте от 6 месяцев до <18 лет должно быть начато после по крайней мере 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии (см. раздел «Фармакологические свойства / Фармакодинамика»). Дозу препарата Ксарелто® подбирают на основании массы тела (см. Таблицу 4).

Продолжительность лечения

- *Все дети, кроме детей в возрасте менее двух лет с катетер-ассоциированным тромбозом*

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

- *Дети в возрасте менее двух лет с катетер-ассоциированным тромбозом*

Терапия должна продолжаться по крайней мере в течение 1 месяца. Длительность лечения может быть увеличена до 3 месяцев в случае клинической необходимости. Соотношение польза-риск при длительности терапии свыше 1 месяца должно оцениваться индивидуально, принимая во внимание риск повторного тромбоза и потенциальный риск кровотечения.

Пропущенные дозы

- *При приеме один раз в день*

В случае приема один раз в день пропущенную дозу необходимо принять сразу, как только факт пропуска дозы установлен, но только в тот же день. Если это невозможно, пациент должен пропустить эту дозу и продолжить прием со следующей дозы в соответствии с назначением врача. Пациент не должен принимать двойную дозу для компенсации пропущенной дозы.

- *При приеме два раза в день*

В случае приема два раза в день пропущенную утреннюю дозу необходимо принять сразу, как только факт пропуска дозы установлен, это может быть осуществлено вместе с приемом вечерней дозы. Пропущенная вечерняя доза может быть принята только в тот же вечер, пациент не должен принимать двойную дозу на следующее утро.

- *При приеме три раза в день*

В случае приема три раза в день, трехразовый ежедневный график приема с приблизительно 8-часовыми интервалами следует возобновить со следующей запланированной дозы без компенсации пропущенной дозы.

Со следующего дня ребенку следует продолжить обычный режим приема – один, два или три раза в день.

Переход с парентеральных антикоагулянтов на препарат Ксарелто®

У пациентов, в текущий момент получающих парентеральный антикоагулянт, начинают применение препарата Ксарелто® за 0–2 часа до времени следующего планового введения парентерального препарата (например, низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения непрерывного введения парентерального препарата (например, внутривенного введения нефракционированного гепарина).

Переход с препарата Ксарелто® на парентеральные антикоагулянты

Прекращают прием препарата Ксарелто® и вводят первую дозу парентерального антикоагулянта в тот момент, когда следовало принять следующую дозу препарата Ксарелто®.

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

Следует прекратить лечение АВК и начать лечение препаратом Ксарелто® при значении международного нормализованного отношения (МНО) $\leq 2,5$.

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

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.

Детям, которые переводятся 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 препаратами и другие формы взаимодействия").

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

- Дети в возрасте 1 год и старше 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 ограниченных данных в детской популяции (см. раздел «Фармакологические свойства / Фармакокинетика»).
- Дети в возрасте 1 год и старше со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 50 мл/мин/1,73 м²): препарат Ксарелто® не рекомендуется в связи с отсутствием клинических данных (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»).
- Дети в возрасте до 1 года: функция почек должна определяться только на основании креатинина сыворотки крови. Препарат Ксарелто® не рекомендуется к применению у детей в возрасте до 1 года с показателями креатинина сыворотки крови выше 97,5 процентиля (см. Таблицу 5) в связи с отсутствием данных (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Таблица 5. Референтные значения креатинина сыворотки крови у детей младше 1 года (Боэр и др., 2010)

Возраст	97,5 перцентиль креатинина (мкмоль/л)	97,5 перцентиль креатинина (мг/дл)
День 1	81	0,92
День 2	69	0,78

День 3	62	0,70
День 4	58	0,66
День 5	55	0,62
День 6	53	0,60
День 7	51	0,58
Неделя 2	46	0,52
Неделя 3	41	0,46
Неделя 4	37	0,42
Месяц 2	33	0,37
Месяц 3	30	0,34
Месяц 4-6	30	0,34
Месяц 7-9	30	0,34
Месяц 10-12	32	0,36

Пациенты с нарушением функции печени

Для детей с печеночной недостаточностью клинические данные отсутствуют.

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

Масса тела

Доза для детей определяется на основании массы тела (см. подраздел «Подходящая доза» выше).

Пол

Коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства / Фармакокинетика»).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Ксарелто® у детей в возрасте от 0 до 18 лет не были установлены по показаниям иным, чем лечение венозной тромбозмболии (ВТЭ) и профилактика рецидивов ВТЭ. По другим показаниям данные отсутствуют или недостаточны (см. также раздел «Фармакологические свойства / Фармакодинамика»). Следовательно, препарат Ксарелто® не рекомендуется к применению у детей младше 18 лет по показаниям иным, чем лечение ВТЭ или профилактика рецидивов ВТЭ.

Способ применения

Препарат Ксарелто® предназначен для приема внутрь.

Суспензию для приема внутрь следует принимать во время кормления или приема пищи (см. раздел *"Фармакологические свойства / Фармакокинетика"*). Перед применением гранулы должны быть суспендированы с негазированной водой до получения однородной суспензии с финальной концентрацией 1 мг/мл.

Количество воды, используемое для этих целей:

- 50 мл для флаконов объемом 100 мл, содержащих 2,625 г гранул;
- 100 мл для флаконов объемом 250 мл, содержащих 5,25 г гранул.

Флакон необходимо встряхивать после восстановления в течение 60 секунд и перед приемом каждой дозы в течение 10 секунд. После восстановления лекарственный препарат представляет собой суспензию от белого до почти белого цвета.

Упаковка содержит синие шприцы (1 мл, 5 мл или 10 мл) для дозирования препарата после восстановления (см. *Таблицу 4*). Полную информацию по приготовлению и применению суспензии для приема внутрь см. в Руководстве по приготовлению и практическому применению, вложенному в упаковку с лекарственным препаратом.

Суспензия для приема внутрь может быть введена через назогастральную трубку или желудочный зонд. Перед приемом препарата Ксарелто® необходимо убедиться в расположении зонда в желудке. В связи с тем, что абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения действующего вещества, необходимо избегать введения ривароксабана дистальнее желудка, в противном случае это может привести к снижению абсорбции и, следовательно, к снижению экспозиции действующего вещества. После приема препарата Ксарелто® необходимо смыть остатки препарата со стенок зонда водой. После этого необходимо незамедлительно осуществить прием питания через назогастральную трубку или желудочный зонд (см. раздел *«Фармакологические свойства / Фармакокинетика»*).

После каждого приема препарата Ксарелто® следует незамедлительно осуществить прием обычной порции жидкости. Такая порция может включать объем жидкости, используемой для кормления.

Если пациент срыгивает принятую дозу немедленно или у него начинается рвота в течение 30 минут после приема дозы, необходим прием новой дозы. Однако, если рвота произошла позднее 30 минут после приема дозы, повторного приема дозы не требуется, и следующая доза должна быть получена по расписанию.

Если при назначенной дозе 15 мг или 20 мг ривароксабана суспензия для приема внутрь не доступна в настоящий момент, эти дозы могут быть обеспечены приемом измельченной таблетки дозировкой 15 мг или 20 мг, смешанной с водой или яблочным пюре

непосредственно перед применением и пероральным приемом (см. раздел «Фармакологические свойства / Фармакокинетика»).

Примечание. Информация о применении препарата Ксарелто® в форме таблеток размещена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Ксарелто®, таблетки покрытые пленочной оболочкой, 15 мг, 20 мг.

Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность ривароксабана оценивалась в тринадцати основных исследованиях III фазы (см. Таблицу 6).

Ривароксабан принимали суммарно 69608 взрослых пациентов в девятнадцати исследованиях III фазы и 488 детей в двух исследованиях II фазы и двух исследованиях III фазы.

Таблица 6. Число пациентов, участвовавших в исследованиях, суммарная суточная доза и максимальная продолжительность лечения в исследованиях III фазы, проведенных с участием взрослой и детской популяций

Показание	Число пациентов*	Суммарная суточная доза	Максимальная продолжительность лечения
Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава	6 097	10 мг	39 дней
Профилактика ВТЭ у пациентов, госпитализированных с острым медицинским состоянием	3 997	10 мг	39 дней
Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика рецидивов	6 790	День 1 – 21: 30 мг Начиная с 22 дня: 20 мг	21 месяц

		После минимум 6 месяцев: 10 мг или 20 мг	
Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у новорожденных и детей в возрасте до 18 лет после начальной стандартной антикоагулянтной терапии	329	Доза, скорректированная в зависимости от массы тела, для достижения экспозиции, наблюдавшейся у взрослых, получавших 20 мг ривароксабана один раз в день для лечения ТГВ.	12 месяцев
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения	7 750	20 мг	41 месяц
Профилактика атеротромботических событий у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС)	10 225	5 мг или 10 мг соответственно, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой или ацетилсалициловой кислотой с клопидогрелом или тиклопидином	31 месяц
Профилактика атеротромботических событий у пациентов с ишемической болезнью	18 244	5 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой или 10 мг в монотерапии	47 месяцев

сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА)	3256**	5 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой	42 месяца
---	--------	--	-----------

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

** Из исследования VOYAGER PAD.

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями у пациентов, получавших ривароксан, были кровотечения (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении» и подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций» ниже) (Таблица 7). Наиболее часто регистрировались такие кровотечения, как носовое кровотечение (4,5 %) и желудочно-кишечное кровотечение (3,8 %).

Таблица 7. Частота возникновения кровотечений* и анемии у пациентов, получавших ривароксан в ходе завершённых клинических исследований III фазы с участием взрослой и детской популяций

Показание	Любое кровотечение	Анемия
Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава	6,8 % пациентов	5,9 % пациентов
Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов, госпитализированных с острым медицинским состоянием	12,6 % пациентов	2,1 % пациентов
Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов	23 % пациентов	1,6 % пациентов
Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у новорожденных и детей в возрасте до 18 лет после начальной стандартной антикоагулянтной терапии	39,5 % пациентов	4,6 % пациентов

Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения	28 событий на 100 пациенто-лет	2,5 события на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических событий у пациентов после ОКС	22 события на 100 пациенто-лет	1,4 события на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических событий у пациентов с ИБС или ЗПА	6,7 событий на 100 пациенто-лет	0,15 событий на 100 пациенто-лет**
	8,38 событий на 100 пациенто-лет [#]	0,74 события на 100 пациенто-лет*** [#]

* Во всех клинических исследованиях ривароксабана все случаи кровотечения собираются, регистрируются и оцениваются.

** В исследовании COMPASS частота встречаемости анемии низкая, поскольку применялся выборочный подход к сбору данных по нежелательным явлениям.

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

[#] Из исследования VOYAGER PAD.

Табличное представление нежелательных реакций

Частота встречаемости нежелательных реакций, возникавших у детей и взрослых при применении препарата Ксарелто[®], с разделением по системно-органным классам (MedDRA) и по частоте приведена в таблице 8 ниже.

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 $< 1/1\ 000$),

очень редко ($< 1/10\ 000$),

частота неизвестна (невозможно оценить на основании доступных данных).

Таблица 8. Все нежелательные реакции, зарегистрированные у взрослых пациентов в клинических исследованиях III фазы или в ходе пострегистрационного применения, а также у педиатрических пациентов в двух исследованиях II фазы и двух исследованиях III фазы*

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
Анемия (включая соответствующие лабораторные параметры)	Тромбоцитоз (включая повышение количества тромбоцитов) ^А , тромбоцитопения			
Нарушения со стороны иммунной системы				
	Аллергическая реакция, аллергический дерматит, ангионевротический отек и аллергический отек		Анафилактические реакции, включая анафилактический шок	
Нарушения со стороны нервной системы				
Головокружение, головная боль	Внутричерепное и внутричерепное кровоизлияние, обморок			
Нарушения со стороны органа зрения				
Кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)				
Нарушения со стороны сердца				
	Тахикардия			
Нарушения со стороны сосудов				

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Снижение артериального давления, гематома				
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Носовое кровотечение, кровохарканье			Эозинофильная пневмония	
Желудочно-кишечные нарушения				
Кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области ЖКТ и в животе, диспепсия, тошнота, запор ^А , диарея, рвота ^А	Сухость во рту			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
Повышение активности трансаминаз	Нарушение функции печени, повышение концентрации билирубина,	Желтуха, повышение концентрации конъюгированного билирубина		

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
	повышение активности щелочной фосфатазы крови ^A , повышение активности ГГТ ^A	(при сопутствующем повышении активности АЛТ или без него), холестаз, гепатит (включая гепатоцеллюлярное повреждение)		
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки				
Кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния	Крапивница		Синдром Стивенса–Джонсона / токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани				
Боль в конечностях ^A	Гемартроз	Кровоизлияние в мышцу		Компартмент-синдром как следствие кровотечения
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
Кровотечение из уrogenитально-				Почечная недостаточность/острая

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
го тракта (включая гематурию и меноррагию ^В), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины крови)				почечная недостаточность как следствие кровотечения, достаточного для того, чтобы вызвать гипоперфузию
Общие нарушения и реакции в месте введения				
Лихорадка ^А , периферический отек, снижение общей физической силы и энергии (включая слабость и астению)	Ухудшение общего самочувствия (включая недомогание)	Локальный отек ^А		
Лабораторные и инструментальные данные				
	Повышение активности ЛДГ ^А , повышение активности липазы ^А ,			

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
	повышение активности амилазы ^A			
Травмы, интоксикации и осложнения процедур				
Кровоизлияния после процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), ушиб, выделение секрета из раны ^A		Сосудистая псевдоаневризма ^C		

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

^B наблюдались при лечении ТГВ, ТЭЛА и профилактике рецидивов как очень частые у женщин в возрасте < 55 лет

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

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Учитывая фармакологический механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых тканей и органов, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) будут варьироваться 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 более часто 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 в случаях, когда применимо. Риск развития кровотечений может быть повышенным 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 и меры предосторожности при применении / 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 наблюдались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди или стенокардия.

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

Дети

Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ

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 для ривароксабана и препарата 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 во всех возрастных группах, 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 повышение концентрации конъюгированного билирубина (редко, 0,7 %) регистрировались у педиатрических пациентов чаще, чем у взрослых. 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 на педиатрической популяции наблюдалась часто (4,6 %). Нежелательные реакции у педиатрических пациентов были в основном от легкой до умеренной степени тяжести.

Передозировка

У взрослых пациентов были зарегистрированы редкие случаи передозировки до 1960 мг. В случае передозировки необходимо тщательно наблюдать пациентов на предмет развития кровотечений или других нежелательных реакций (см. раздел «Передозировка / Лечение кровотечений»). Данные у детей ограничены. 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 у взрослых, однако данные о дозах, превышающих терапевтические, у детей отсутствуют.

Специфический антидот, ослабляющий фармакодинамическое действие ривароксабана, не установлен для детей.

В случае передозировки ривароксабана для снижения всасывания может применяться активированный уголь. Предполагается, что ривароксабан не подвергается диализу в связи с высоким связыванием с белками плазмы крови.

Лечение кровотечений

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием ривароксабана следует отложить или, при необходимости, отменить лечение. Период полувыведения ривароксабана у взрослых составляет приблизительно 5-13 часов. Период полувыведения у детей, спрогнозированный с помощью популяционного фармакокинетического моделирования, более короткий (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 процедурами контроля кровотечения, 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. Однако в настоящее время опыт применения

данных лекарственных препаратов у взрослых и детей, получающих ривароксабан, весьма ограничен (см. *раздел «Фармакологические свойства / Фармакодинамика»*).

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 ривароксабан. Отсутствует опыт применения данных препаратов у детей, получающих ривароксабан. Научное обоснование целесообразности или опыт применения системного гемостатического препарата десмопрессин у пациентов, получающих ривароксабан, отсутствуют.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Степень межлекарственных взаимодействий у детей не известна. Для педиатрической популяции должны быть приняты во внимание приведенные ниже данные о взаимодействиях, полученные у взрослых пациентов, и предупреждения в разделе «Особые указания и меры предосторожности при применении».

Ингибиторы CYP3A4 и P-гликопротеина

Совместное применение ривароксабана с кетоконазолом (400 мг 1 раз в день) или ритонавиром (600 мг 2 раза в день) приводило к повышению средней 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, что может приводить к повышению риска кровотечения. В связи с этим применение препарата Ксарелто® не рекомендуется пациентам, получающим сопутствующее 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 и меры предосторожности при применении»*).

Ожидается, что активные вещества, сильно ингибирующие только один из путей выведения ривароксабана (или CYP3A4 или P-gp), в меньшей степени увеличивают концентрацию ривароксабана в плазме. Так, кларитромицин (500 мг 2 раза в день), считающийся мощным ингибитором изофермента CYP3A4 и умеренным ингибитором P-гликопротеина, вызывал увеличение значений средней AUC в 1,5 раза и C_{max} ривароксабана в 1,4 раза. Взаимодействие с кларитромицином, вероятно, клинически незначимо для большинства пациентов, но может быть потенциально значимым для пациентов из группы высокого

риска (для пациентов с нарушением функции почек см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

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

У пациентов с легкой степенью нарушения функции почек эритромицин (500 мг 3 раза в день) вызывал увеличение средних 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 эритромицин вызывал увеличение средних 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 накопительным при нарушении функции почек (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Флуконазол (400 мг один раз в день), считающийся умеренным ингибитором изофермента CYP3A4, вызывал увеличение средней AUC ривароксабана в 1,4 раза и увеличение средней C_{max} в 1,3 раза. Взаимодействие с флуконазолом, вероятно, клинически незначимо для большинства пациентов, но может быть потенциально значимым для пациентов из группы высокого риска (для пациентов с нарушением функции почек см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

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

Антикоагулянты

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

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

НПВП/ингибиторы агрегации тромбоцитов

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

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

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

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

СИОЗС / СИОЗСН

Как и в случае применения других антикоагулянтов, возможно увеличение риска кровотечения у пациентов при одновременном применении с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (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 при 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 анти-Ха активности, PiCT и HepTest. Начиная с 4-го дня после приема последней дозы варфарина все тесты (в том числе ПВ, АЧТВ, подавление активности фактора Ха и 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

Спромежут. ривароксабана (спустя 24 часа после предыдущего приема ривароксабана), поскольку ривароксабан оказывает минимальный эффект на этот показатель в данный момент времени.

Фармакокинетического взаимодействия между варфарином и ривароксабаном не наблюдалось.

Индукторы CYP3A4

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

Прочая сопутствующая терапия

Клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при совместном применении ривароксабана с мидазоламом (субстрат CYP3A4), дигоксином (субстрат Р-гликопротеина), аторвастатином (субстрат CYP3A4 и Р-гликопротеина) или омепразолом (ингибитор протонной помпы) не наблюдалось. Ривароксабан не ингибирует и не индуцирует CYP3A4 или любые другие основные изоформы CYP.

Влияние на лабораторные параметры

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

Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Доза препарата Ксарелто® не может быть надежно определена у следующих групп пациентов и не изучалась. Поэтому ривароксабан не рекомендуется к применению у детей в возрасте менее 6 месяцев, которые:

- родились на сроке менее 37 недель гестации, или
- имеют массу тела менее 2,6 кг, или
- находились менее 10 дней на пероральном вскармливании.

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 скрытого кровотечения и количественной оценки клинической значимости явного кровотечения, которые будут сочтены допустимыми.

Несколько подгрупп пациентов, указанные ниже, имеют повышенный риск кровотечения. Необходимо тщательно наблюдать таких пациентов после начала лечения на наличие признаков и симптомов осложнений в виде кровотечений и анемии (см. раздел «Нежелательные реакции»).

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

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

Имеются ограниченные данные о применении у детей с тромбозом вен головного мозга венозных синусов, у которых есть инфекция ЦНС (см. раздел «Фармакологические свойства / Фармакодинамика»). Необходимо тщательно оценивать риск кровотечения перед терапией ривароксабаном и во время нее.

Нарушение функции почек

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

Препарат Ксарелто® не рекомендуется к применению у детей в возрасте до 1 года с показателями креатинина сыворотки крови выше 97,5 процентиля в связи с отсутствием клинических данных.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Клинические данные о сопутствующем системном лечении детей мощными ингибиторами СYP3A4 и Р-гликопротеина отсутствуют.

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 концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимых значений (в 2,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия»).

Следует соблюдать осторожность, если пациенты одновременно получают 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 можно рассмотреть назначение соответствующего профилактического лечения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия»).

Другие факторы риска кровотечений

Ривароксабан, как и другие антитромботические средства, не рекомендуется к применению пациентам, имеющим повышенный риск кровотечения, в том числе:

- пациентам с врожденной или приобретенной склонностью к кровотечениям;
- пациентам с неконтролируемой 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

Пациенты со злокачественным заболеванием могут одновременно подвергаться более высокому риску и кровотечения, и тромбоза. Индивидуальная польза антитромботической терапии должна быть сопоставлена с риском кровотечения у пациентов с активным раком в зависимости от локализации опухоли, противоопухолевой терапии и стадии заболевания. Опухоли, расположенные в желудочно-кишечном или мочеполовом тракте, были связаны с повышенным риском кровотечения во время терапии ривароксабаном.

У пациентов со злокачественными новообразованиями с высоким риском кровотечения применение ривароксана противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты с искусственными клапанами сердца

Ривароксабан не следует применять для профилактики тромбозов у пациентов, недавно перенесших транскатетерную замену аортального клапана. Безопасность и эффективность препарата Ксарелто® не изучались у пациентов с искусственными клапанами сердца, следовательно, нет данных, подтверждающих, что применение препарата Ксарелто® обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект у данной категории пациентов. Применение препарата Ксарелто® не рекомендуется у данной категории 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 гемодинамически нестабильной тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) или пациенты, которым требуется проведение тромболизиса или тромбэктомии из легочной артерии

Препарат Ксарелто® не рекомендуется в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии, которые гемодинамически нестабильны или могут нуждаться в проведении тромболизиса или тромбэктомии из легочной артерии, поскольку безопасность и эффективность препарата Ксарелто® при таких клинических ситуациях не установлена.

Спинальная/эпидуральная анестезия или спинномозговая пункция

При выполнении нейроаксиальной анестезии (спинальной/эпидуральной анестезии) или спинальной/эпидуральной пункции у пациентов, получающих антитромботические препараты с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, существует риск

развития эпидуральной или спинальной гематомы, которая может привести к длительному или постоянному параличу.

Риск этих событий может повышаться при постоперационном применении постоянных эпидуральных катетеров или сопутствующей терапии лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз. Травматичная или повторная эпидуральная или спинальная пункция также может повышать риск. Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость ног, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических расстройств необходима срочная диагностика и лечение. Врач должен сопоставить потенциальную пользу и риск перед проведением спинномозгового вмешательства пациентам, получающим антикоагулянты или которым планируется назначение антикоагулянтов с целью профилактики тромбозов. Опыт клинического применения ривароксабана в описанных ситуациях отсутствует.

С целью снижения потенциального риска кровотечения, ассоциированного с одновременным применением ривароксабана и выполнением нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезии или спинномозговой 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.

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

Рекомендации по дозированию до и после инвазивных процедур и хирургических вмешательств

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

Если процедуру нельзя отложить, повышенный риск кровотечения следует оценивать в сравнении со срочностью вмешательства.

Прием препарата Ксарелто® следует возобновить как можно скорее после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, при условии, что лечащим врачом

установлено, что это позволяет клиническая ситуация и достигнут адекватный гемостаз (см. раздел «Фармакологические свойства / Фармакокинетика»).

Дерматологические реакции

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

Информация о вспомогательных веществах

Препарат Ксарелто[®], гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь для детей, содержит 1,8 мг натрия бензоата (E211) в 1 мл суспензии для приема внутрь. Натрия бензоат может усиливать симптоматику желтухи (пожелтение кожи и глаз) у новорожденных детей (в возрасте до 4 недель). Увеличение концентрации билирубина крови после его вытеснения альбумином может усилить желтуху новорожденных, которая может привести к развитию ядерной желтухи (отложения неконъюгированного билирубина в тканях головного мозга).

Препарат Ксарелто[®], гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь для детей, можно отнести к препаратам, «не содержащим натрия», так как содержание натрия в нем менее 1 ммоль (23 мг) на мл.

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 «Нежелательные реакции»). Пациенты, у которых возникают подобные нежелательные реакции, не должны управлять транспортными средствами или механизмами.

Форма выпуска

Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь для детей, 1 мг/мл

Для детей с массой тела менее 4 кг:

по 2,625 г гранул во флакон из коричневого стекла объемом 100 мл с навинчивающейся белой непрозрачной крышкой из полипропилена (ПП) с защитой от детей.

1 флакон в комплекте с

- 2 синими шприцами объемом 1 мл с градуировочной шкалой с шагом 0,1 мл,
- адаптером для флакона,
- шприцем для воды объемом 50 мл с градуировочной шкалой с шагом 1 мл
- вместе с инструкцией по применению и руководством по приготовлению и практическому применению помещают в картонную пачку, на которой допускается наличие контроля первого вскрытия (перфорация и/или этикетка).

Для детей с массой тела 4 кг и более:

по 5,25 г гранул во флакон из коричневого стекла объемом 250 мл с навинчивающейся белой непрозрачной крышкой из полипропилена (ПП) с защитой от детей.

1 флакон в комплекте с

- 2 синими шприцами объемом 5 мл с градуировочной шкалой с шагом 0,2 мл,
- 2 синими шприцами объемом 10 мл с градуировочной шкалой с шагом 0,5 мл,
- адаптером для флакона,
- шприцем для воды объемом 100 мл с градуировочной шкалой с шагом 2 мл
- вместе с инструкцией по применению и руководством по приготовлению и практическому применению помещают в картонную пачку, на которой допускается наличие контроля первого вскрытия (перфорация и/или этикетка).

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Не замораживать.

Хранить приготовленную суспензию в вертикальном положении.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

После восстановления суспензия стабильна в течение 14 дней.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

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

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

Производители

Производство готовой лекарственной формы

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

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

Первичная упаковка

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

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

Вторичная/потребительская упаковка

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

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

или

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

Выпускающий контроль качества

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

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

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

Руководитель регуляторного отдела,
Россия и СНГ, дивизион Фармасьютикалс
АО «БАЙЕР»



Сычева Е.И.

Приложение 1

Руководство по приготовлению и практическому применению

Ксарелто® 1 мг/мл

Флакон объемом 100 мл, содержащий 2,625 г гранул для приготовления суспензии для приема внутрь

Действующее вещество: ривароксабан

Приготовление и применение суспензии для приема внутрь (смесь гранулы-вода)

Термины и условные обозначения

- Гранулы: порошок (поставляемый во флаконе), содержащий действующее вещество.
- Шприц для воды: шприц объемом 50 мл, применяется для измерения и добавления 50 мл воды во флакон с гранулами препарата Ксарелто®.
- Суспензия: смесь гранулы-вода (для приема внутрь).
- Синий шприц: шприц с синим поршнем, применяется для извлечения и перорального приема препарата Ксарелто®.



Осторожно: см. руководство по приготовлению и практическому применению для получения важной информации в отношении предупреждений и мер предосторожности.



Обратитесь к руководству по приготовлению и практическому применению



Не допускать воздействия солнечного света



Беречь от влаги



Дата изготовления



Использовать до

REF

Номер по каталогу



Код партии



Только для приема внутрь

Перед началом применения

- Внимательно прочтите все разделы Руководства по приготовлению и практическому применению перед первым применением препарата Ксарелто®, а также перед приемом каждой дозы.
- Удостоверьтесь, что Вы понимаете инструкции, прежде чем начать. В противном случае проконсультируйтесь с Вашим врачом.
- Более подробную информацию по препарату Ксарелто® можно найти в инструкции по медицинскому применению.

Содержимое упаковки

Каждая пачка препарата Ксарелто® содержит следующие компоненты:



1 флакон с навинчивающейся крышкой с защитой от детей, содержащий гранулы препарата Ксарелто®.



1 шприц для воды объемом 50 мл в индивидуальной упаковке (только для однократного применения)

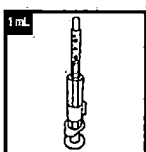
Шприц для воды применяется для измерения точного количества воды, необходимой для приготовления суспензии препарата Ксарелто®.



1 адаптер для флакона в индивидуальной упаковке

Адаптер вставляется в горлышко флакона, содержащего гранулы препарата Ксарелто®, после того, как точное количество воды добавлено во флакон.

Данный адаптер служит для присоединения синего шприца к флакону, чтобы обеспечить набор верного количества суспензии из флакона в синий шприц.



2 синих шприца объемом 1 мл в индивидуальной упаковке (один в качестве запасного шприца)

Синий шприц используется для приема препарата объемом до 1 мл.

Используйте его для отбора необходимой дозы суспензии.

Под ярлычком на синем шприце находится **красная** кнопка. Эта кнопка служит для фиксации необходимого объема дозирования.

Сохраняйте ярлычок на месте на синем шприце, пока в Руководстве не будет сказано его удалить.



1 руководство по приготовлению и практическому применению (данный документ)

Руководство по приготовлению и практическому применению содержит описание приготовления суспензии, а также настройки и способ применения синего шприца.



1 инструкция по медицинскому применению

Содержит важную информацию о препарате Ксарелто®.



Предупреждающая информация:

Не распаковывайте отдельные компоненты, пока об этом не будет сказано в Руководстве.

Не применяйте препарат Ксарелто®, если какой-то из компонентов был открыт или поврежден.

Не применяйте препарат Ксарелто® после даты истечения срока годности, указанной на упаковке.

Предупреждения и меры предосторожности

■ Используйте **только** негазированную питьевую воду для приготовления суспензии, чтобы избежать образования пузырьков. Это значит, что Вы можете использовать:

- свежую водопроводную воду или
- негазированную минеральную воду

■ Для получения верной концентрации препарата Ксарелто® очень важно добавлять во флакон к гранулам точное количество воды.

– Используйте шприц для воды, чтобы отмерить 50 мл воды, смотрите ниже для получения дополнительной информации.

– Очень аккуратно отмеряйте количество воды для добавления во флакон.

■ Суспензия может применяться в течение 14 дней после приготовления при условии хранения при комнатной температуре.

Обязательно впишите дату истечения срока годности суспензии (дата приготовления + 14 дней) в специальное поле на этикетке флакона.

■ **Не храните** суспензию при температуре выше 30 °С. **Не замораживайте.**

Если суспензия хранилась в холодильнике, необходимо дать ей нагреться до комнатной температуры, прежде чем извлечь назначенную дозу.

■ Встряхивайте суспензию при первоначальном приготовлении **не менее 60 секунд**.

■ Встряхивайте суспензию во флаконе **не менее 10 секунд** перед каждым применением.

■ Очень важно принимать назначенную дозу препарата Ксарелто®.

– Убедитесь, что Вы знаете назначенную дозу и частоту приема. Проконсультируйтесь с врачом или фармацевтом, если Вы не знаете назначенную дозу и частоту.

- Аккуратно наполните синий шприц в соответствии с назначенным объемом.
- Осуществите прием назначенной дозы, используя синий шприц. Следуйте указаниям врача о том, сколько раз в день нужно принимать назначенную дозу.
- Проверьте синий шприц на наличие пузырьков воздуха перед приемом суспензии внутрь.
- Если Ваш ребенок неоднократно не принимает всю требуемую дозу или частично выплевывает ее, позвоните лечащему врачу Вашего ребенка для дальнейших инструкций.
- Между приемами доз храните суспензию для приема внутрь в недоступном для детей месте так, чтобы ребенок не мог увидеть ее.
- Храните руководство по приготовлению и практическому применению таким образом, чтобы Вы могли обратиться к нему позднее во время применения препарата Ксарелто®.

Применение препарата Ксарелто®

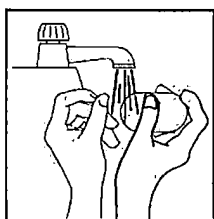
- Препарат Ксарелто® в виде суспензии предназначен только для приема внутрь.
- Объем и частота применения препарата Ксарелто® зависят от веса Вашего ребенка, поэтому будут меняться со временем, если Ваш ребенок будет получать препарат Ксарелто® в течение длительного периода времени.
- Врач Вашего ребенка сообщит Вам верный объем дозы.
- **Не меняйте дозу самостоятельно.**
- **Всегда** используйте объем, назначенный врачом Вашего ребенка и убедитесь, что верная дозировка для приема вписана в специальное поле на внешней стороне картонной пачки. Если данная информация не вписана в поле, попросите врача Вашего ребенка или фармацевта предоставить соответствующую информацию.
- Следуйте подробному руководству по приготовлению и практическому применению, как описано в последующих разделах.
- Обязательно соблюдайте инструкции касательно приема:
 - Прием: три раза в день, с интервалом около 8 часов, во время кормления.

1. Приготовление суспензии для приема внутрь

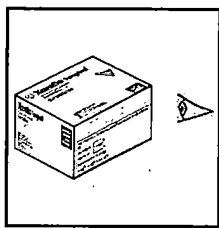
Этап 1.1: Подготовка к приготовлению суспензии для приема внутрь

Приготовление суспензии выполняется один раз с каждой новой упаковкой.

Перед приготовлением суспензии:



- а. Тщательно вымойте руки с мылом и высушите их.



b. Проверьте дату истечения срока годности на упаковке.

Не используйте препарат с истекшим сроком годности.

c. Подготовьте следующие дополнительные средства:

■ Емкость, содержащую не менее 150 мл воды:

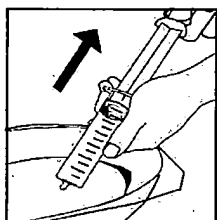
– используйте свежую водопроводную воду или негазированную минеральную воду;

– вода должна быть комнатной температуры.

■ Салфетку для впитывания лишней воды.

Этап 1.2: Забор необходимого объема воды

Используйте только новые материалы из новой упаковки каждый раз, когда Вы начинаете новую упаковку.



a. Распакуйте шприц для воды.

b. Погрузите отверстие шприца для воды в емкость с водой.

c. Наберите в шприц объем более 50 мл.

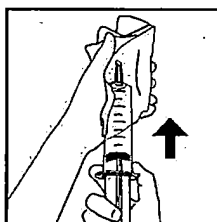
Для этого потяните шток поршня на себя и убедитесь, что отверстие шприца для воды все время остается погруженным в воду. Это поможет избежать образования пузырьков воздуха в шприце.

d. Извлеките шприц из воды.

e. Поверните шприц так, чтобы отверстие было направлено вверх.

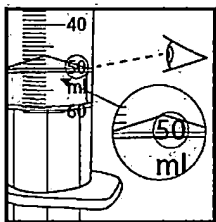
➤ Любые пузырьки воздуха поднимутся вверх, если держать шприц вверх.

Постучите по нему пальцами, чтобы переместить пузырьки воздуха вверх.



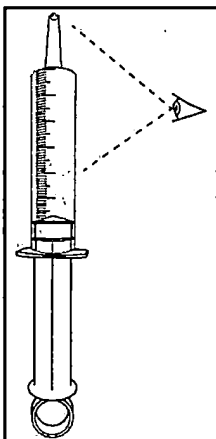
f. Нажимайте на шток поршня, пока верхнее кольцо поршня не достигнет отметки 50 мл.

➤ При нажатии на поршень из кончика шприца может вытечь вода. Эти излишки воды можно собрать салфеткой.



Предупреждающая информация:

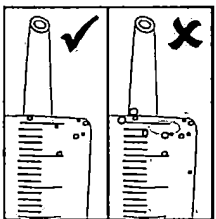
Верхнее кольцо черного поршня должно **находиться точно на одной линии с отметкой 50 мл** для достижения правильной концентрации суспензии.



g. Продолжайте держать шприц для воды отверстием вверх и внимательно проверьте воду, набранную в шприц:

- на правильность объема,
- на наличие пузырьков воздуха.

Маленькие пузырьки воздуха не критичны, но большие пузырьки воздуха критичны. Смотрите ниже более детальное объяснение того, что следует делать.



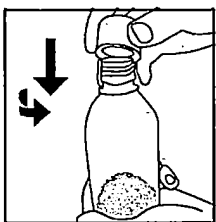
h. Если шприц наполнен неправильно или содержит слишком много воздуха:

- Опустошите шприц для воды.
- Повторите шаги с b. по h.

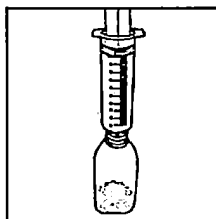
Этап 1.3: Добавление воды к гранулам

a. Если гранулы во флаконе выглядят скомковавшимися:

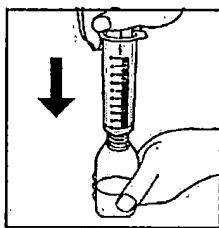
- Слегка постучите флаконом по руке.
- **Будьте осторожны**, поскольку флакон сделан из стекла.



b. Отвинтите от флакона крышку с защитой от детей (нажмите вниз и поверните против часовой стрелки).



c. Поместите заполненный шприц для воды на верхний край горлышка флакона.



d. Крепко держите флакон.

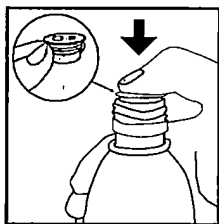
e. Медленно нажмите на шток поршня.

Весь объем воды должен быть перенесен во флакон.

f. Утилизируйте шприц для воды вместе с бытовыми отходами.

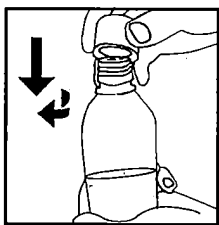
Этап 1.4: Установка адаптера и смешивание компонентов для получения суспензии для приема внутрь

Адаптер предназначен для наполнения синего шприца суспензией.

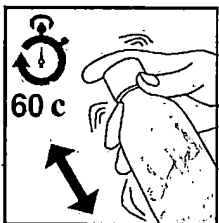


a. Распакуйте адаптер для флакона.

b. Вставьте адаптер полностью в горлышко флакона.

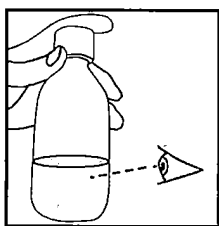


c. Плотно закройте флакон навинчивающейся крышкой.



d. **Осторожно** встряхивайте флакон в течение **не менее 60 секунд**.

➤ Это необходимо для получения хорошо перемешанной суспензии.



e. Проверьте, тщательно ли перемешана суспензия:

■ нет комков,

■ нет осадка.



Предупреждающая информация:

Суспензия **не должна** содержать **каких-либо** комков или осадка, чтобы гарантировать правильность дозы.

f. При наличии комков или осадка повторите шаги с d. по f.

➤ Когда не осталось комков или осадка, суспензия готова к применению.

Не добавляйте больше воды во флакон.

Срок годности суспензии 14 дней.



g. Напишите дату истечения срока годности только что приготовленной суспензии на этикетке флакона.

Дата приготовления + 14 дней.

Приведенный рисунок является лишь примером.

2. Фиксация назначенной дозы для каждого нового синего шприца

Для предотвращения передозировки или недостаточной дозировки необходимо точное дозирование суспензии.

Перед тем, как Вы наберете первую дозу из флакона, прилагаемый синий шприц необходимо настроить в соответствии с дозировкой, назначенной врачом Вашего ребенка. Эта информация может быть найдена в соответствующем поле картонной пачки. Если данная информация не была вписана, посоветуйтесь с врачом Вашего ребенка или фармацевтом.

После установки дозы один и тот же синий шприц может использоваться для каждого приема из флакона с суспензией, приготовленной на этапе 1.

Как только доза зафиксирована на синем шприце, она не может быть изменена.

Синий шприц имеет шкалу (мл).

Шкала синего шприца объемом 1 мл начинается с 0,2 мл.

Шаг между делениями равен 0,1 мл.

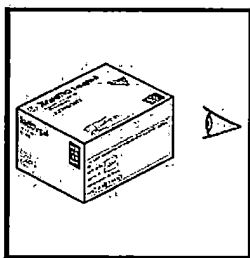
Примечание:

Не удаляйте отслаивающийся ярлычок, пока об этом не будет сказано в Руководстве по приготовлению и практическому применению.

Синий шприц имеет **красную** кнопку для фиксации объема. Изначально эта кнопка покрыта отслаивающимся ярлычком.

При нажатии красной кнопки фиксируется необходимый объем шприца, это можно сделать только один раз. **Не** нажимайте **красную** кнопку, пока об этом не будет сказано в Руководстве по приготовлению и практическому применению.

После нажатия на **красную** кнопку изменить объем будет невозможно.

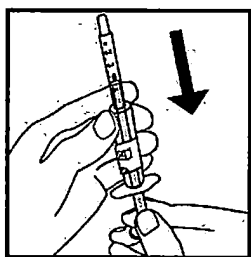


a. Посмотрите дозу, указанную в соответствующем поле на внешней стороне картонной пачки.

b. Если информация отсутствует:

Попросите Вашего врача или фармацевта ее предоставить.

c. Держите синий шприц отверстием вверх.



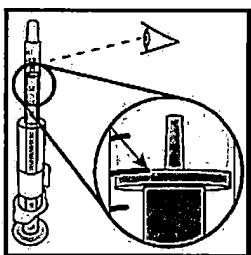
d. Медленно потяните шток поршня, пока верхний край не достигнет отметки объема, который нужно принимать.

➤ При движении штока поршня Вы можете услышать щелчок на каждом шаге установки объема.



Предупреждающая информация:

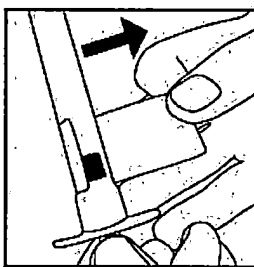
Верхний край поршня должен быть точно на одной линии с правильной отметкой объема, который нужно принимать.



Приведенный рисунок является лишь примером. Ваш объем может быть иным.

Будьте осторожны, не вытягивайте поршень за пределы объема, который нужно принимать.

Будьте осторожны, не нажимайте на ярлычок, когда тянете за поршень.



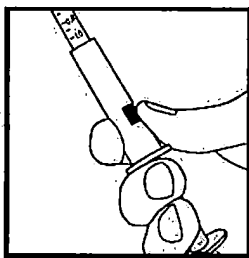
e. Полностью удалите ярлычок с синего шприца.

➤ Теперь Вы можете видеть **красную** кнопку для установки объема.

f. Еще раз проверьте положение поршня. Убедитесь, что верхний край поршня находится точно на одной линии с правильной отметкой объема, который нужно принимать.

g. Если положение синего поршня не соответствует требуемому объему:

Отрегулируйте его соответствующим образом.



h. Если положение синего поршня соответствует требуемому объему, нажмите **красную** кнопку для фиксации установленного объема.

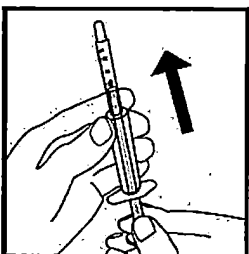
- Теперь необходимая доза установлена.
- При нажатии красной кнопки прозвучит ещё один щелчок. После этого щелчков больше не будет.



Предупреждающая информация:

Если Вы заметили, что была выбрана неправильная доза (красная кнопка была нажата, когда поршень находился в неправильном положении), используйте запасной синий шприц.

Повторите шаги с а. по h. для нового синего шприца.



i. Вдавите поршень в синий шприц как можно глубже.

Теперь синий шприц можно использовать.

3. Прием суспензии

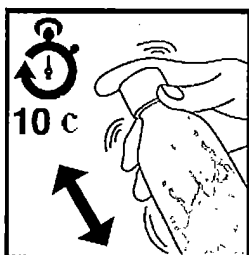
Следуйте действиям, описанным ниже, при каждом приеме.

Этап 3.1: Встряхивание суспензии для приема внутрь



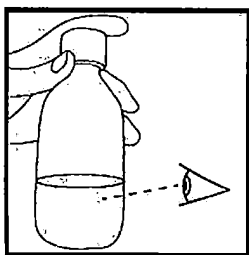
Предупреждающая информация:

Дайте суспензии нагреться до комнатной температуры, если она хранилась в холодильнике.



а. **Осторожно** встряхивайте флакон в течение **не менее 10 секунд** перед приемом каждой дозы.

- Это необходимо для получения хорошо перемешанной суспензии.



б. Проверьте, тщательно ли перемешана суспензия, то есть:

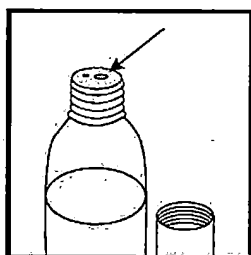
- нет комков,
- нет осадка.

с. При наличии комков или осадка:

Повторите шаги а. и б.

d. Встряхивание может привести к образованию пены.

Дайте флакону отстояться до растворения пены.



e. Отвинтите крышку флакона, но оставьте адаптер на горлышке флакона.

Примечание:

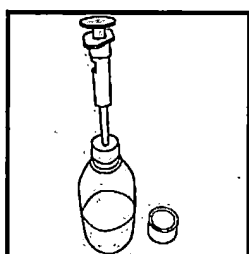
Большее отверстие на адаптере используется для присоединения синего шприца.

На поверхности адаптера не должно быть жидкости.

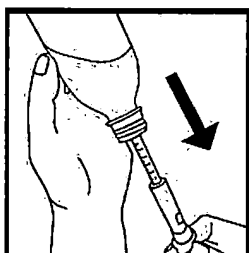
f. Если на адаптере есть какая-либо жидкость:

Удалите жидкость с помощью чистой салфетки.

Этап 3.2: Извлечение необходимой дозы

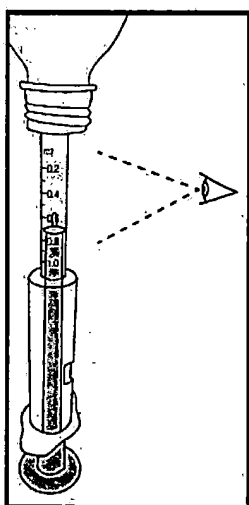


a. Держите флакон в вертикальном положении. **Полностью** вставьте кончик синего шприца в большое отверстие адаптера.

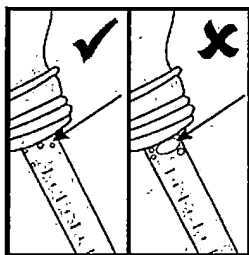


b. Переверните флакон вверх дном.

c. **Медленно** вытягивайте шток синего поршня, пока он не остановится (т.е. пока он не достигнет установленной дозы).



d. Тщательно проверьте синий шприц на наличие воздуха. Небольшие пузырьки воздуха не критичны.



е. Если присутствуют большие пузырьки воздуха:

- Верните суспензию во флакон, вжав шток поршня в синий шприц как можно глубже.

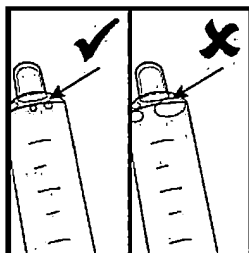
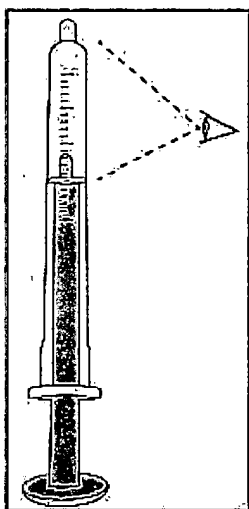
- Повторите шаги с b. по e.

f. Верните флакон в вертикальное положение.

g. **Осторожно** извлеките синий шприц из адаптера.

h. Держите синий шприц вертикально и проверьте:

- что кончик шприца заполнен
- что была набрана верная доза в синий шприц
- что большие пузырьки воздуха отсутствуют.



i. Если присутствуют большие пузырьки воздуха или есть воздух в кончике шприца:

- Снова полностью вставьте кончик синего шприца в большое отверстие адаптера.

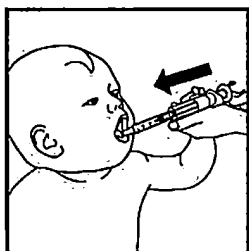
- Верните суспензию во флакон, вжав шток поршня в синий шприц как можно глубже.

- Повторяйте шаги с b. по h. до тех пор, пока большие пузырьки воздуха не перестанут быть видны.

j. Закройте флакон навинчивающейся крышкой.

Осуществите прием суспензии незамедлительно после наполнения синего шприца (этап 3.3).

Этап 3.3: Прием назначенной дозы



a. Поместите синий шприц в рот пациента.

b. Направьте его кончик в щеку для обеспечения естественного глотания.

c. **Медленно** нажмите на шток поршня, пока поршень не остановится (синий шприц полностью пуст).

d. Убедитесь, что пациент проглотил всю дозу.



Предупреждающая информация:

Пациент должен проглотить всю дозу препарата.

Если пациент неоднократно проглатывает дозу не полностью или у него происходит рвота, проконсультируйтесь с Вашим врачом для получения дальнейших инструкций.



е. Предложите пациенту выпить одну типичную порцию жидкости.

■ Для младенца в возрасте 6 месяцев, например, это может быть 20 мл.

■ Также это может быть кормление грудью.

4. Очистка и хранение

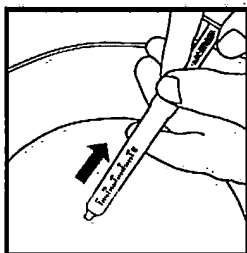
Необходимо очистить синий шприц после каждого применения.

Следуйте инструкциям ниже для очистки устройства. В общей сложности необходимо **три** цикла для обеспечения надлежащей очистки.

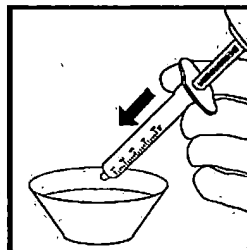
Прежде чем Вы начнете, Вам необходимо следующее для выполнения этапа 4.1:

- Возьмите две емкости (например, чашку или миску)
 - одну емкость наполните питьевой водой,
 - другую емкость оставьте пустой.

Этап 4.1: Очистка



- а. Погрузите кончик синего шприца в емкость с водой.
- б. Наберите воду до упора штока поршня.



- с. Опустошите синий шприц в подготовленную пустую емкость.

- д. Повторите шаги с а. по с. **ещё два раза.**
- е. После очистки нажмите на шток поршня до упора.

f. Высушите внешнюю поверхность шприца с помощью чистой салфетки.



Предупреждающая информация:

- Не мойте синий шприц в посудомоечной машине.
- Никогда не кипятите синий шприц.

Этап 4.2: Хранение

Храните синий шприц в чистом и сухом месте до следующего использования. Например, храните его в пачке, в которой Вам был выдан препарат Ксарелто®.

Храните вдали от прямых солнечных лучей.



Предупреждающая информация:

Синий шприц может использоваться до 14 дней.

Храните суспензию при температуре не выше 30 °С.



Предупреждающая информация:

Не замораживайте суспензию.

Готовая суспензия стабильна до 14 дней (дата восстановления + 14 дней).

Храните препарат Ксарелто® в недоступном для детей месте так, чтобы ребенок не мог увидеть ее.

Храните готовую суспензию в вертикальном положении.

5. Утилизация

Любой неиспользованный лекарственный препарат или отходы должны быть утилизированы в соответствии с локальными требованиями.

Руководитель регуляторного отдела,
Россия и СНГ, дивизион Фармасыютикалс
АО «БАЙЕР»



Сычева Е.И.

Приложение 2

Руководство по приготовлению и практическому применению

Ксарелто® 1 мг/мл

Флакон объемом 250 мл, содержащий 5,25 г гранул для приготовления суспензии для приема внутрь

Действующее вещество: ривароксабан

Приготовление и применение суспензии для приема внутрь (смесь гранулы-вода)

Термины и условные обозначения

- Гранулы: порошок (поставляемый во флаконе), содержащий действующее вещество.
- Шприц для воды: шприц объемом 100 мл, применяется для измерения и добавления 100 мл воды во флакон с гранулами препарата Ксарелто®.
- Суспензия: смесь гранулы-вода (для приема внутрь).
- Синий шприц: шприц с синим поршнем, применяется для извлечения и перорального приема препарата Ксарелто®.



Осторожно: см. руководство по приготовлению и практическому применению для получения важной информации в отношении предупреждений и мер предосторожности.



Обратитесь к руководству по приготовлению и практическому применению.



Не допускать воздействия солнечного света



Беречь от влаги



Дата изготовления



Использовать до

REF

Номер по каталогу



Код партии



Только для приема внутрь

Перед началом применения

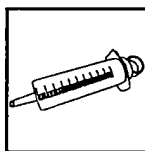
- Внимательно прочтите все разделы Руководства по приготовлению и практическому применению перед началом применения препарата Ксарелто® в первый раз, а также перед приемом каждой дозы.
- Удостоверьтесь, что Вы понимаете инструкции, прежде чем начать. В противном случае проконсультируйтесь с Вашим врачом.
- Более подробную информацию по препарату Ксарелто® можно найти в инструкции по медицинскому применению.

Содержимое упаковки

Каждая пачка препарата Ксарелто® содержит следующие компоненты:

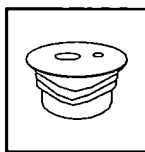


1 флакон с навинчивающейся крышкой с защитой от детей, содержащий гранулы препарата Ксарелто®.



1 шприц для воды объемом 100 мл в индивидуальной упаковке (только для однократного применения)

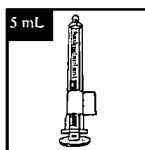
Шприц для воды применяется для извлечения точного количества воды, необходимой для приготовления суспензии препарата Ксарелто®.



1 адаптер для флакона в индивидуальной упаковке

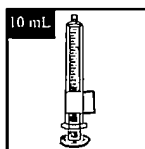
Адаптер вставляется в горлышко флакона, содержащего гранулы препарата Ксарелто®, после того, как точное количество воды добавлено во флакон.

Данный адаптер служит для присоединения синего шприца к флакону, чтобы обеспечить набор верного количества суспензии из флакона в синий шприц.



2 синих шприца объемом 5 мл в индивидуальной упаковке (один в качестве запасного шприца):

Этот синий шприц используется для приема препарата объемом до 5 мл.



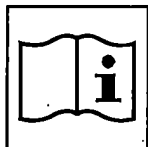
2 синих шприца объемом 10 мл в индивидуальной упаковке (один в качестве запасного шприца):

Этот синий шприц используется для приема препарата объемом от 5 мл до 10 мл.

Используйте подходящий синий шприц для отбора необходимого для приема количества суспензии.

Под ярлычком на синем шприце находится **красная** кнопка. Эта кнопка служит для фиксации необходимого объема дозирования.

Сохраняйте ярлычок на месте на синем шприце, пока в Руководстве не будет сказано его удалить.



1 руководство по приготовлению и практическому применению
(данный документ)

Руководство по приготовлению и практическому применению содержит описание приготовления суспензии, а также настройки и способ применения синего шприца.



1 инструкция по медицинскому применению

Содержит важную информацию о препарате Ксарелто®.



Предупреждающая информация:

Не распаковывайте отдельные компоненты, пока об этом не будет сказано в инструкции.

Не применяйте препарат Ксарелто®, если какой-то из компонентов был открыт или поврежден.

Не применяйте препарат Ксарелто® после даты истечения срока годности, указанной на упаковке.

Предупреждения и меры предосторожности

■ Используйте **только** негазированную питьевую воду для приготовления суспензии, чтобы избежать образования пузырьков. Это значит, что Вы можете использовать:

- свежую водопроводную воду или
- негазированную минеральную воду

■ Для получения верной концентрации препарата Ксарелто® очень важно добавлять во флакон к гранулам точное количество воды.

– Используйте шприц для воды, чтобы отмерить 100 мл воды, смотрите ниже для получения дополнительной информации.

– Очень аккуратно отмеряйте количество воды для добавления во флакон.

■ Суспензия может применяться в течение 14 дней после приготовления при условии хранения при комнатной температуре.

Обязательно впишите дату истечения срока годности суспензии (дата приготовления + 14 дней) в специальное поле на этикетке флакона.

■ **Не храните** суспензию при температуре выше 30 °C. **Не замораживайте.**

Если суспензия хранилась в холодильнике, необходимо дать ей нагреться до комнатной температуры, прежде чем извлечь назначенную дозу.

■ Встряхивайте суспензию при первоначальном приготовлении **не менее 60 секунд.**

- Встряхивайте суспензию во флаконе **не менее 10 секунд** перед каждым применением.
- Очень важно принимать назначенную дозу препарата Ксарелто®.
- Убедитесь, что Вы знаете назначенную дозу и частоту приема. Проконсультируйтесь с врачом или фармацевтом, если Вы не знаете назначенную дозу и частоту.
- Аккуратно наполните синий шприц в соответствии с назначенным объемом.
- Осуществите прием назначенной дозы, используя синий шприц. Следуйте указаниям врача о том, сколько раз в день нужно принимать назначенную дозу.
- Проверьте синий шприц на наличие пузырьков воздуха перед приемом суспензии внутрь.
- Если Ваш ребенок неоднократно не принимает всю требуемую дозу или частично выплевывает ее, позвоните лечащему врачу Вашего ребенка для дальнейших инструкций.
- Между приемами доз храните суспензию для приема внутрь в недоступном для детей месте так, чтобы ребенок не мог увидеть ее.
- Храните руководство по приготовлению и практическому применению таким образом, чтобы Вы могли обратиться к нему позднее во время применения препарата Ксарелто®.

Применение препарата Ксарелто®

- Препарат Ксарелто® в виде суспензии предназначен только для приема внутрь.
- Объем и частота применения препарата Ксарелто® зависят от веса Вашего ребенка, поэтому будут меняться со временем, если Ваш ребенок будет получать препарат Ксарелто® в течение длительного периода времени.
- Врач Вашего ребенка сообщит Вам верный объем дозы и частоту применения.
- **Не меняйте дозу самостоятельно.**
- **Всегда** используйте объем, назначенный врачом Вашего ребенка, и убедитесь, что верная дозировка для приема вписана в специальное поле на внешней стороне картонной пачки. Если данная информация не вписана в поле, попросите врача Вашего ребенка или фармацевта предоставить соответствующую информацию.
- Следуйте подробному руководству по приготовлению и практическому применению, как описано в последующих разделах.
- Обязательно соблюдайте инструкции касательно приема:

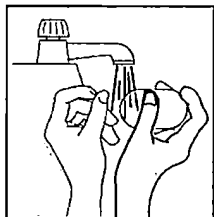
Прием	Время приема	Промежуток времени между приемами
один раз в день	во время кормления или приема пищи	с интервалом около 24 часов
два раза в день		с интервалом около 12 часов
три раза в день		с интервалом около 8 часов

1. Приготовление суспензии для приема внутрь

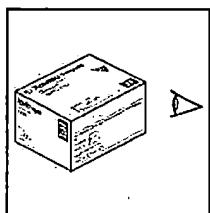
Этап 1.1: Подготовка к приготовлению суспензии для приема внутрь

Приготовление суспензии выполняется один раз с каждой новой упаковкой.

Перед приготовлением суспензии:



а. Тщательно вымойте руки с мылом и высушите их.



б. Проверьте дату истечения срока годности на упаковке.

Не используйте препарат с истекшим сроком годности.

с. Подготовьте следующие дополнительные средства:

■ Емкость, содержащую не менее 150 мл воды:

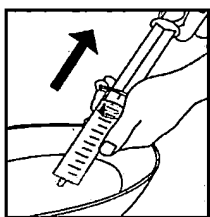
– используйте свежую водопроводную воду или негазированную минеральную воду;

– вода должна быть комнатной температуры.

■ Салфетку для впитывания лишней воды.

Этап 1.2: Забор необходимого объема воды

Используйте только новые материалы из новой упаковки каждый раз, когда Вы начинаете новую упаковку.



а. Распакуйте шприц для воды.

б. Погрузите отверстие шприца для воды в емкость с водой.

с. Наберите в шприц объем более 100 мл.

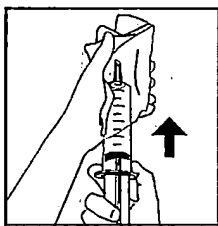
Для этого потяните шток поршня на себя и убедитесь, что отверстие шприца для воды все время остается погруженным в воду. Это поможет избежать образования пузырьков воздуха в шприце.

д. Извлеките шприц из воды.

е. Поверните шприц так, чтобы отверстие было направлено вверх.

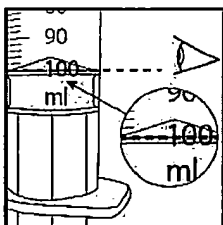
➤ Любые пузырьки воздуха поднимутся наверх, если держать шприц вверх.

Постучите по нему пальцами, чтобы переместить пузырьки воздуха вверх.



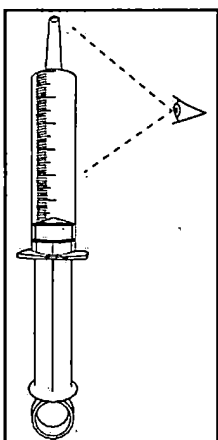
f. Нажимайте на шток поршня, пока верхнее кольцо поршня не достигнет отметки 100 мл.

- При нажатии на поршень из кончика шприца может вытечь вода. Эти излишки воды можно собрать салфеткой.



Предупреждающая информация:

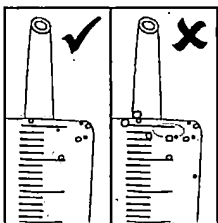
Верхнее кольцо черного поршня должно находиться точно на одной линии с отметкой 100 мл для достижения правильной концентрации суспензии.



g. Продолжайте держать шприц для воды отверстием вверх и внимательно проверьте воду, набранную в шприц:

- на правильность объема,
- на наличие пузырьков воздуха.

Маленькие пузырьки воздуха не критичны, но большие пузырьки воздуха критичны. Смотрите ниже более детальное объяснение того, что следует делать.



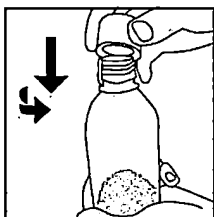
h. Если шприц наполнен неправильно или содержит слишком много воздуха:

- Опустошите шприц для воды.
- Повторите шаги с b. по h.

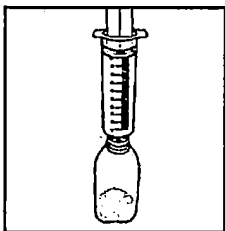
Этап 1.3: Добавление воды к гранулам

a. Если гранулы во флаконе выглядят скомковавшимися:

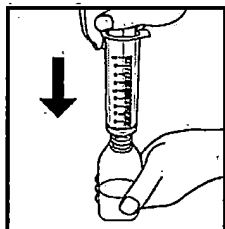
- Слегка постучите флаконом по руке.
- Будьте осторожны, поскольку флакон сделан из стекла.



b. Отвинтите от флакона крышку с защитой от детей (нажмите вниз и поверните против часовой стрелки).



с. Поместите заполненный шприц для воды на верхний край горлышка флакона.



d. Крепко держите флакон.

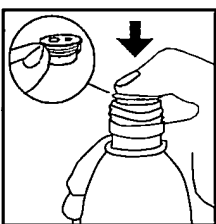
е. Медленно нажмите на шток поршня.

Весь объем воды должен быть перенесен во флакон.

f. Утилизируйте шприц для воды вместе с бытовыми отходами.

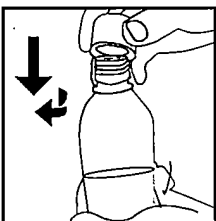
Этап 1.4: Установка адаптера и смешивание компонентов для получения суспензии для приема внутрь

Адаптер предназначен для наполнения синего шприца суспензией.

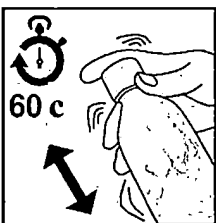


a. Распакуйте адаптер для флакона.

b. Вставьте адаптер полностью в горлышко флакона.

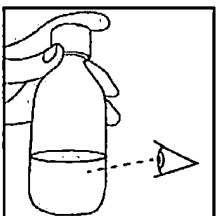


с. Плотнo закройте флакон навинчивающейся крышкой.



d. Осторожно встряхивайте флакон в течение не менее 60 секунд.

➤ Это необходимо для получения хорошо перемешанной суспензии.



е. Проверьте, тщательно ли перемешана суспензия:

- нет комков,
- нет осадка.



Предупреждающая информация:

Суспензия **не должна** содержать **каких-либо** комков или осадка, чтобы гарантировать правильность дозы.

f. **При наличии комков или осадка** повторите шаги с d. по f.

➤ Когда не осталось комков или осадка, суспензия готова к применению.

Не добавляйте больше воды во флакон.

Срок годности суспензии 14 дней.



g. Напишите дату истечения срока годности только что приготовленной суспензии на этикетке флакона.

Дата приготовления + 14 дней.

Приведенный рисунок является лишь примером.

2. Фиксация назначенной дозы для каждого нового синего шприца

Для предотвращения передозировки или недостаточной дозировки необходимо точное дозирование суспензии.

Перед тем, как Вы возьмете первую дозу из флакона, прилагаемый синий шприц необходимо настроить в соответствии с дозировкой, назначенной врачом Вашего ребенка. Эта информация может быть найдена в соответствующей области картонной пачки. Если данная информация не была вписана, посоветуйтесь с врачом Вашего ребенка или фармацевтом.

После установки дозы один и тот же синий шприц может использоваться для каждого приема из флакона с суспензией, приготовленной на этапе 1.

Как только доза зафиксирована на синем шприце, она не может быть изменена.

Этап 2.1: Выбор подходящего синего шприца

Эта упаковка содержит дозирующие устройства разного объема:

синий шприц объемом 5 мл для доз суспензии от 1 мл до 5 мл

синий шприц объемом 10 мл для доз суспензии от 5 мл до 10 мл

a. Выберите подходящий синий шприц на основании дозы, назначенной врачом Вашего ребенка.

Другие синие шприцы не нужны.

b. Распакуйте синий шприц.

Примечание:

Не удаляйте отслаивающийся ярлычок, пока об этом не будет сказано в Руководстве по приготовлению и практическому применению.

Синий шприц имеет **красную** кнопку для фиксации объема. Изначально эта кнопка покрыта отслаивающимся ярлычком.

При нажатии красной кнопки фиксируется необходимый объем шприца, это можно сделать только один раз. **Не** нажимайте **красную** кнопку, пока об этом не будет сказано в Руководстве по приготовлению и практическому применению.

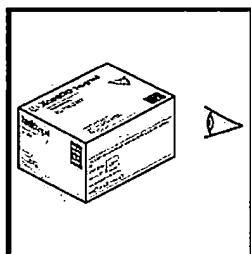
После нажатия на **красную** кнопку изменить объем будет невозможно.

Этап 2.2: Фиксация назначенной дозы на новом синем шприце

Синий шприц имеет шкалу (мл).

Шкала синего шприца объемом 5 мл начинается с 1 мл. Шаг между делениями равен 0,2 мл.

Шкала синего шприца объемом 10 мл начинается с 2 мл. Шаг между делениями равен 0,5 мл.



а. Посмотрите дозу, указанную в соответствующем поле на внешней стороне картонной пачки.

Примечание:

Используйте синий шприц объемом 10 мл для назначенных доз более 10 мл по следующей схеме:

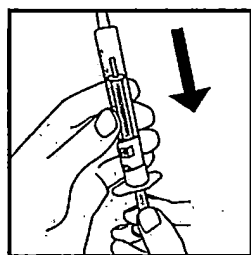
Доза 15 мл: 2 x 7,5 мл (синий шприц)

Доза 20 мл: 2 x 10 мл (синий шприц)

б. Если информация отсутствует:

Попросите Вашего врача или фармацевта ее предоставить.

с. Держите синий шприц отверстием вверх.



д. Медленно потяните шток поршня, пока верхний край не достигнет отметки объема, который нужно принимать.

- При движении штока поршня Вы можете услышать щелчок на каждом шаге установки объема.

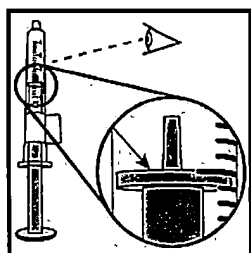


Предупреждающая информация:

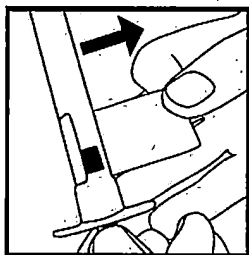
Верхний край поршня должен быть точно на одной линии с правильной отметкой объема, который нужно принимать.

Приведенный рисунок является лишь примером. Ваш объем может быть иным.

Будьте осторожны, не вытягивайте поршень за пределы объема, который нужно принимать.



Будьте осторожны, не нажимайте на ярлычок, когда тянете за поршень.



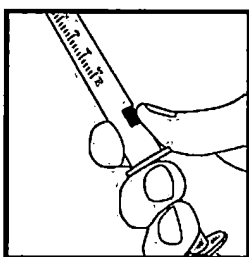
е. Полностью удалите ярлычок с синего шприца.

- Теперь Вы можете видеть **красную** кнопку для установки объема.

ф. Еще раз проверьте положение поршня. Убедитесь, что верхний край поршня находится точно на одной линии с правильной отметкой объема, который нужно принимать.

г. Если положение синего поршня не соответствует требуемому объему:

Отрегулируйте его соответствующим образом.



h. Если положение синего поршня соответствует требуемому объему, нажмите **красную** кнопку для фиксации установленного объема.

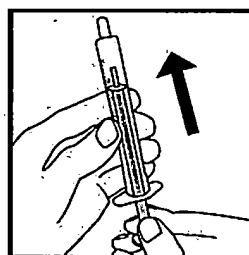
- Теперь необходимая доза установлена.
- При нажатии красной кнопки прозвучит ещё один щелчок.
- После этого щелчков больше не будет.



Предупреждающая информация:

Если Вы заметили, что была выбрана неправильная доза (красная кнопка была нажата, когда поршень находился в неправильном положении), используйте подходящий запасной синий шприц.

Повторите шаги с а. по h. для нового синего шприца.



і. Вдавите поршень в синий шприц как можно глубже.

Теперь синий шприц можно использовать.

3. Прием суспензии

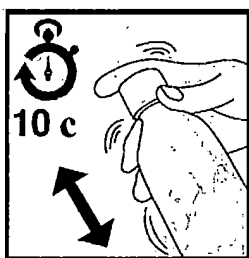
Следуйте действиям, описанным ниже, при каждом приеме.

Этап 3.1: Встряхивание суспензии для приема внутрь



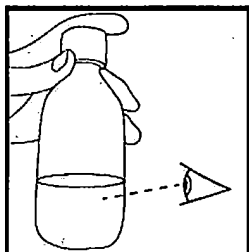
Предупреждающая информация:

Дайте суспензии нагреться до комнатной температуры, если она хранилась в холодильнике.



а. **Осторожно** встряхивайте флакон в течение **не менее 10 секунд** перед приемом каждой дозы.

➤ Это необходимо для получения хорошо перемешанной суспензии.

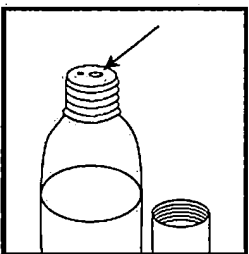


б. Проверьте, тщательно ли перемешана суспензия, то есть:

- нет комков,
- нет осадка.

с. При наличии комков или осадка:

Повторите шаги а. и б.



д. Встряхивание может привести к образованию пены.

Дайте флакону отстояться до растворения пены.

е. Отвинтите крышку флакона, но оставьте адаптер на горлышке флакона.

Примечание:

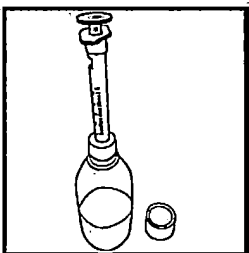
Большее отверстие на адаптере используется для присоединения синего шприца.

На поверхности адаптера не должно быть жидкости.

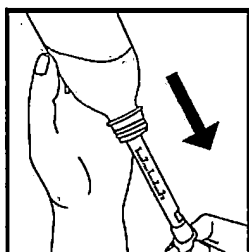
ф. Если на адаптере есть какая-либо жидкость:

Удалите жидкость с помощью чистой салфетки.

Этап 3.2: Извлечение необходимой дозы

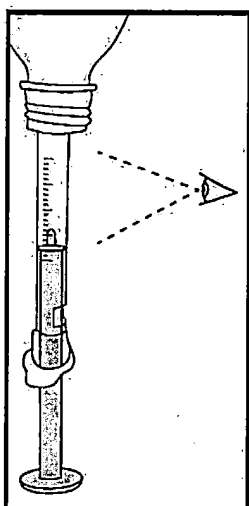


а. Держите флакон в вертикальном положении. **Полностью** вставьте кончик синего шприца в большое отверстие адаптера.

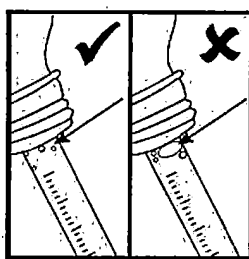


б. Переверните флакон вверх дном.

с. **Медленно** вытягивайте шток синего поршня, пока он не остановится (т.е. пока он не достигнет установленной дозы).



d. Тщательно проверьте синий шприц на наличие воздуха. Небольшие пузырьки воздуха не критичны.



e. Если присутствуют большие пузырьки воздуха:

- Верните суспензию во флакон, вжав шток поршня в синий шприц как можно глубже.

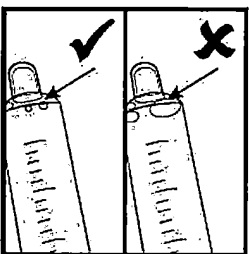
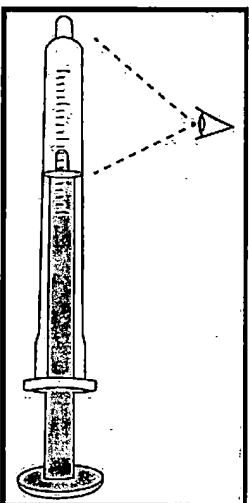
- Повторите шаги с b. по e.

f. Верните флакон в вертикальное положение.

g. **Осторожно** извлеките синий шприц из адаптера.

h. Держите синий шприц вертикально и проверьте:

- что кончик шприца заполнен
- что была набрана верная доза в синий шприц
- что большие пузырьки воздуха отсутствуют.



i. Если присутствуют большие пузырьки воздуха или есть воздух в кончике шприца:

- Снова полностью вставьте кончик синего шприца в большое отверстие адаптера.

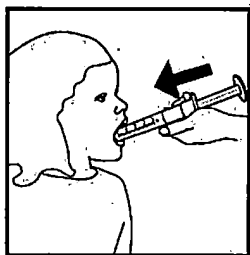
- Верните суспензию во флакон, вжав шток поршня в синий шприц как можно глубже.

- Повторяйте шаги с b. по h. до тех пор, пока большие пузырьки воздуха не перестанут быть видны.

j. Закройте флакон навинчивающейся крышкой.

Осуществите прием суспензии незамедлительно после наполнения синего шприца (этап 3.3).

Этап 3.3: Прием назначенной дозы



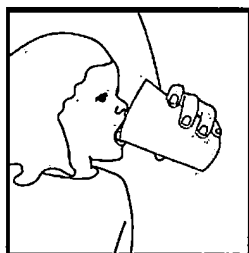
- a. Поместите синий шприц в рот пациента.
- b. Направьте его кончик в щеку для обеспечения естественного глотания.
- c. **Медленно** нажмите на шток поршня, пока поршень не остановится (синий шприц полностью пуст).
- d. Убедитесь, что пациент проглотил всю дозу.



Предупреждающая информация:

Пациент должен проглотить всю дозу препарата.

Если пациент неоднократно проглатывает дозу не полностью или у него происходит рвота, проконсультируйтесь с Вашим врачом для получения дальнейших инструкций.



- e. Предложите пациенту выпить одну типичную порцию жидкости.
 - Для младенца в возрасте 6 месяцев, например, это может быть 20 мл.
 - Также это может быть кормление грудью.
 - Для подростка это может быть объем до 240 мл.

4. Очистка и хранение

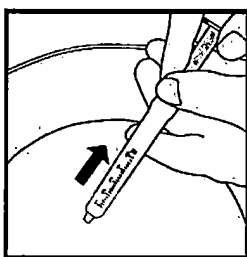
Необходимо очистить синий шприц после каждого применения.

Следуйте инструкциям ниже для очистки устройства. В общей сложности необходимо **три** цикла для обеспечения надлежащей очистки.

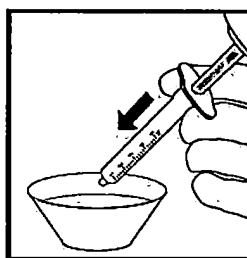
Прежде чем Вы начнете, Вам необходимо следующее для выполнения этапа 4.1:

- Возьмите две емкости (например, чашку или миску)
 - одну емкость наполните питьевой водой,
 - другую емкость оставьте пустой.

Этап 4.1: Очистка



- а. Погрузите кончик синего шприца в емкость с водой.
- б. Наберите воду до упора штока поршня.



- с. Опустошите синий шприц в подготовленную пустую емкость.
- д. Повторите шаги с а. по с. ещё два раза.
- е. После очистки нажмите на шток поршня до упора.
- ф. Высушите внешнюю поверхность шприца с помощью чистой салфетки.



Предупреждающая информация:

- Не мойте синий шприц в посудомоечной машине.
- Никогда не кипятите синий шприц.

Этап 4.2: Хранение

Храните синий шприц в чистом и сухом месте до следующего использования. Например, храните его в пачке, в которой Вам был выдан препарат Ксарелто®.

Храните вдали от прямых солнечных лучей.



Предупреждающая информация:

Синий шприц может использоваться до 14 дней.

Храните суспензию при температуре не выше 30 °C.



Предупреждающая информация:

Не замораживайте суспензию.

Готовая суспензия стабильна до 14 дней (дата восстановления + 14 дней).

Храните препарат Ксарелто® в недоступном для детей месте так, чтобы ребенок не мог увидеть ее.

Храните готовую суспензию в вертикальном положении.

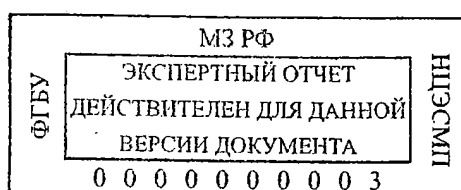
5. Утилизация

Любой неиспользованный лекарственный препарат или отходы должны быть утилизированы в соответствии с локальными требованиями.

Руководитель регуляторного отдела,
Россия и СНГ, дивизион Фармасьютикалс
АО «БАЙЕР»



Сычева Е.И.



137938