МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

▼ ***Данное лекарственное средство является предметом дополнительного мониторирования, которое позволит быстро установить новую информацию о безопасности препарата. Просьба врачам сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях описан в разделе «Побочное действие».***

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

РИВАРОКСАБАН-ЛФ

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
от «20» 07 2021 г. № 893
КЛС № 6 от «29» 06 2021 г.

Торговое название
Ривароксабан-ЛФ

Международное непатентованное название
Rivaroxaban

Описание
Круглые таблетки двояковыпуклой формы, покрытые оболочкой красновато-коричневого цвета.

Состав
Активное вещество: ривароксабан – 10 мг;
вспомогательные вещества: магния стеарат, натрия лаурилсульфат, гипромеллоза, кроскармеллоза натрия, целлюлоза микрокристаллическая, лактоза моногидрат;
состав оболочки опадрай II (красный): поливиниловый спирт частично гидролизованный, макрогол/ПЭГ, тальк, титана диоксид (Е171), железа оксид красный (Е172), железа оксид желтый (Е172), магнетит / железа оксид черный (Е172).

Форма выпуска
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа
Антитромботическое средство. Прямой ингибитор фактора Ха.

Код АТХ
B01AF01.

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Механизм действия
Ривароксабан – высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при пероральном применении.
Активация фактора X крови с образованием фактора Ха через внутренний и внешний пути играет центральную роль в коагуляционном каскаде. Фактор крови Ха непосредственно превращает протромбин в тромбин через протромбиназный комплекс, и эта реакция, в конечном счете, приводит к образованию фибринового сгустка и активации тромбоцитов тромбином. Благодаря амплифицирующей природе коагуляционного каскада одна молекула фактора Ха способствует образованию более чем 100 молекул тромбина. Кроме того, скорость реакции, опосредованной фактором Ха, связанным с протромбиназой, возрастает в 300000 раз по сравнению со скоростью реакции, опосредованной свободным фактором Ха, и приводит к усиленному «взрывоподобному»

образованию тромбина. Селективные ингибиторы фактора Ха способны прекратить усиленное увеличение образования тромбина. Как следствие, ривароксабан влияет на некоторые специфические и общие коагуляционные тесты. У человека наблюдалось дозозависимое ингибирование активности фактора Ха.

Фармакодинамические эффекты

Исследования на человеке показали наличие дозозависимого угнетения активности Ха фактора. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на протромбиновое время и близко коррелирует с концентрациями в плазме (r=0,98), если для анализа используется набор Neoplastin. При использовании других реактивов результаты будут отличаться. Протромбиновое время следует измерять в секундах, поскольку международное нормализованное отношение откалибровано и валидировано только для кумаринов и не может применяться для других антикоагулянтов. У пациентов, которым проводилась обширная ортопедическая хирургическая операция, 5/95-процентили для протромбинового времени (Neoplastin) спустя 2-4 часа после приема таблетки (т.е. на момент максимального эффекта) составляли от 13 до 25 секунд.

В клинико-фармакологическом исследовании обратимости фармакодинамических эффектов ривароксабана среди здоровых взрослых субъектов (n=22), оценивалось воздействие единичных доз (50 МЕ/кг) двух различных типов концентрата протромбинового комплекса (КПК): 3-факторного КПК (Факторы II, IX и X) и 4-факторного КПК (Факторы II, VII, IX и X). 3-факторый КПК снизил средние значения протромбинового времени (ПВ) Neoplastin приблизительно на 1,0 секунду в течение 30 минут, по сравнению с приблизительно 3,5 секундами, наблюдаемыми в случае 4-факторного КПК. Для сравнения, 3-факторный КПК оказал более значительное и более быстрое общее воздействие на обратимость изменений в образовании эндогенного тромбина, чем 4-факторный КПК (см. раздел «Передозировка»).

Также ривароксабан дозозависимо увеличивает активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и результат HepTest; тем не менее, данные параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана.

Во время стандартного клинического лечения с использованием ривароксабана проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется. Однако при клинической необходимости уровни ривароксабана могут быть измерены с помощью калиброванных тестов на анти-фактор Ха.

Фармакокинетика

Всасывание и биодоступность

Ривароксабан быстро всасывается; максимальные концентрации (C_{max}) достигаются через 2-4 часа после приема таблетки.

Биодоступность ривароксабана после приема дозы 10 мг высокая (80-100%), не зависит от приема пищи. Прием пищи не оказывает влияния на AUC (площадь под кривой «концентрация-время») или C_{max} (максимальная концентрация) ривароксабана в дозе 10 мг. Лекарственное средство Ривароксабан-ЛФ в дозах 2,5 мг и 10 мг можно назначать во время еды или независимо от приема пищи.

Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной индивидуальной вариабельностью; индивидуальная вариабельность (вариационный коэффициент) составляет от 30% до 40%. Всасывание ривароксабана зависит от участка высвобождения лекарственного средства в желудочно-кишечном тракте. Сообщается о снижении AUC и C_{max} на 29% и 56%, по сравнению с таблетками, когда гранулы ривароксабана высвобождаются в проксимальных отделах тонкой кишки. В дальнейшем воздействие уменьшается, когда лекарственное средство высвобождается в дистальных отделах тонкой кишки либо в восходящей кишке. Следует избегать введения ривароксабана дистально к желудку, поскольку это может привести к снижению всасывания и воздействия лекарственного средства, связанного с этим.

Биодоступность (AUC и C_{max}) была сопоставима для 20 мг ривароксабана, введенного перорально в виде раздробленной таблетки, смешанной с яблочным пюре или разбавленного в воде и введенного через желудочный зонд, после чего следовал прием жидкой пищи, по сравнению с цельной таблеткой. С учетом предсказуемого, пропорционального дозе фармакокинетического профиля ривароксабана, значение биодоступности, полученное в данном исследовании, вероятнее всего применимо и к более низким дозам ривароксабана.

Распределение

В организме человека большая часть ривароксабана (92-95%) связана с белками плазмы, основным

связывающим компонентом является сывороточный альбумин. Объем распределения – средний, V_{ss} составляет приблизительно 50 л.

Метаболизм и выведение

Ривароксабан выводится преимущественно в форме метаболитов (приблизительно 2/3 от принятой дозы) с мочой и калом в одинаковых соотношениях. 1/3 принятой дозы выводится посредством почечной экскреции неизмененного вещества.

Ривароксабан метаболизируется посредством изоферментов CYP3A4, CYP2J2, а также за счет независимых от системы цитохрома P450 механизмов. Окислительная деградация морфолиноновой группы и гидролиз амидных групп являются основными участками биотрансформации.

Согласно полученным in vitro данным ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков P-gp (P-гликопротеина) и Bcrp (белка устойчивости к раку молочной железы).

Неизменный ривароксабан является наиболее важным соединением в человеческой плазме, значимые или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким уровнем клиренса. При выведении ривароксабана из плазмы терминальный период полувыведения составляет от 5 до 9 часов у молодых пациентов и от 11 до 13 часов – у пожилых пациентов.

Пол / пожилой возраст

У мужчин и женщин клинически значимые различия фармакокинетики не обнаружены.

Масса тела

Слишком малая и большая масса тела (менее 50 кг и более 120 кг) лишь незначительно влияет на концентрации ривароксабана в плазме (различие составляет менее 25%).

Детский возраст

Данные по этой возрастной категории отсутствуют.

Этнические различия

Клинически значимые различия фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов европеоидной, афроамериканской, латиноамериканской, японской или китайской этнической принадлежности не наблюдались.

Печеночная недостаточность

У больных с циррозом печени и легкой печеночной недостаточностью (класс А по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика ривароксабана отличается незначительно, что выражается увеличением AUC ривароксабана в среднем в 1,2 раза и сопоставимо с показателем в контрольной группе здоровых испытуемых.

Для больных циррозом печени с умеренной печеночной недостаточностью (класс В по классификации Чайлд-Пью) характерны следующие показатели: значительное увеличение средней AUC в 2,3 раза по сравнению со здоровыми добровольцами, и увеличение свободной AUC в 2,6 раза. У этих пациентов так же отмечается снижение почечной элиминации ривароксабана, сходное с пациентами с умеренной почечной недостаточностью.

Данные у больных с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют.

У больных с умеренной печеночной недостаточностью подавление активности Ха факторы было выражено сильнее (в 2,6 раза), чем у здоровых добровольцев. Протромбиновое время так же, в 2,1 раза превышало показатели у здоровых добровольцев.

Пациенты с умеренной печеночной недостаточностью были более чувствительными к ривароксабану, что выражалось в более высокой фармакокинетической и фармакодинамической взаимосвязи между концентрацией ривароксабана в плазме и протромбиновым временем.

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

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью наблюдается увеличение экспозиции ривароксабана, коррелирующее со снижением почечной функции, определяющейся по клиренсу креатинина.

У пациентов с легкой (клиренс креатинина 50-80 мл/мин), среднетяжелой (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) или тяжелой (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) почечной недостаточностью наблюдалось 1,4-, 1,5-, 1,6-кратное увеличение концентраций ривароксабана в плазме (AUC), соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами.

Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным.
У пациентов с легкой, среднетяжелой и тяжелой почечной недостаточностью общее подавление активности фактора Ха увеличивалось в 1,5, 1,9 и 2 раза, по сравнению со здоровыми добровольцами; при соответствующем увеличении протромбинового времени в 1,3, 2,2 и 2,4 раза.
Данные у пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин отсутствуют.
Вследствие высокого связывания с белками плазмы выведения ривароксабана на фоне диализа не ожидается.
Не рекомендуется назначать ривароксабан пациентам с клиренсом креатинина <15 мл/мин.
Следует соблюдать осторожность при назначении ривароксабана пациентам с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин (см. раздел «Меры предосторожности»).
Совместное применение с мощными индукторами CYP3A4
В испытании фазы I, введение ривароксабана совместно с мощным индуктором CYP3A4 и P-гликопротеина рифампицином привело приблизительно к 50%-му снижению среднего значения AUC ривароксабана при одновременном снижении его фармакодинамических эффектов.
В испытании фазы IIa, фармакокинетика/фармакодинамика адаптированного режима дозирования ривароксабана (30 мг дважды в день в течение первых 3 недель лечения, затем 20 мг дважды в день) изучались среди 19 пациентов, которых лечили от ТГВ или ТЭЛА, и которые совместно принимали мощный индуктор CYP3A4 и P-гликопротеина (рифампицин или фенитоин). Адаптированный режим дозирования для данных пациентов продемонстрировал аналогичную величину воздействия и фармакодинамику по сравнению с пациентами, которых лечили от ТГВ (15 дважды в день в течение первых 3 недель лечения, затем 20 мг один раз в день) без сопутствующего введения какого-либо мощного индуктора CYP3A4.

Показания для применения
Ривароксабан-ЛФ показан для профилактики венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов с плановым протезированием тазобедренного или коленного сустава.
Ривароксабан-ЛФ показан для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также для профилактики повторного ТГВ и ТЭЛА у взрослых (см. подраздел о гемодинамически нестабильных пациентах с ТЭЛА в разделе «Меры предосторожности»).

Способ применения и дозы
Режим дозирования
Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов с плановым протезированием тазобедренного или коленного сустава.
В целях профилактики ВТЭ при больших ортопедических операциях ривароксабан рекомендуется назначать по 1 таблетке 10 мг 1 раз в сутки.
Продолжительность терапии зависит от типа крупной ортопедической операции.
Продолжительность лечения:
- 5 недель после большой операции на тазобедренном суставе;
- 2 недели после большой операции на коленном суставе.

Лекарственное средство Ривароксабан-ЛФ можно принимать независимо от приема пищи.
Первую дозу следует принять через 6-10 часов после операции, при условии достигнутого гемостаза.
В случае пропуска дозы пациенту следует принять лекарственное средство Ривароксабан-ЛФ немедленно и на следующий день продолжить лечение по 1 таблетке в сутки, как до пропуска дозы.
Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА у взрослых.
Рекомендованная доза Ривароксабан-ЛФ для начального лечения острого ТГВ или ТЭЛА составляет 15 мг два раза в день в течение первых 3 недель, с последующим приемом ривароксабана 20 мг один раз в день для продолжения терапии и профилактики повторного ТГВ и ТЭЛА.
Кратковременную терапию (минимум 3 месяца) следует рассмотреть у пациентов с ТГВ и ТЭЛА, спровоцированными большими транзиторными факторами риска (например, недавние оперативные вмешательства или травма). Более длительную терапию следует рассмотреть у пациентов со спровоцированными ТГВ или ТЭЛА, не связанными с большими транзиторными факторами риска, с неспровоцированными ТГВ или ТЭЛА или наличием в анамнезе рецидива ТГВ или ТЭЛА.

СОГЛАСОВАНО

При наличии показаний к продленной профилактике рецидива ТГВ и ТЭЛА (после лечения ТГВ или ТЭЛА в течение как минимум 6 месяцев) рекомендованная доза составляет 10 мг один раз в день. Пациенты с высоким риском рецидива ТГВ или ТЭЛА, таким как наличие осложненных сопутствующих заболеваний или рецидив ТГВ или ТЭЛА на фоне продленной терапии ривароксабаном в профилактической дозе 10 мг один раз в день, следует рассмотреть прием дозы ривароксабана 20 мг один раз в день.

Продолжительность лечения и доза должны подбираться индивидуально – после тщательной оценки пользы лечения по отношению к риску кровотечения.

	Длительность	Режим дозирования	Общая суточная доза
Лечение и профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА	От 1 до 21 дня 1-21 день	15 мг два раза в день	30 мг
	После 22 дня 22 день и после	20 мг один раз в день	20 мг
Профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА	После как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА	10 мг или 20 мг один раз в день	10 мг или 20 мг

Если прием очередной дозы пропущен при приеме дозы 15 мг два раза в день (1-21 дни лечения), пациент должен немедленно принять ривароксабан для того, чтобы обеспечить поступление суточной дозы 30 мг. Для этого можно принять одновременно 2 таблетки ривароксабана в дозе 15 мг. На следующий день следует продолжить регулярный прием препарата в дозе 15 мг 2 раза в день в соответствии с рекомендованным режимом.

В случае пропуска дозы при приеме препарата 1 раз в день пациенту следует немедленно принять Ривароксабан-ЛФ и на следующий день продолжить лечение приемом 1 раз в день в соответствии с рекомендованным режимом.

Не следует удваивать принимаемую дозу для компенсации пропущенной ранее дозы.

Переход с антагонистов витамина К (АВК) на ривароксабан

При переходе пациентов с АВК на Ривароксабан-ЛФ, после приема Ривароксабан-ЛФ значения МНО могут быть ложно повышенными. МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности Ривароксабан-ЛФ, и поэтому не должно использоваться с этой целью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Переход с ривароксабана на антагонисты витамина К (АВК)

Существует возможность недостаточного антикоагулянтного эффекта при переходе с Ривароксабан-ЛФ на АВК. В связи с этим, необходимо обеспечить непрерывный достаточный антикоагулянтный эффект во время подобного перехода на другой антикоагулянт. Следует отметить, что Ривароксабан-ЛФ может способствовать повышению МНО. При переходе с Ривароксабан-ЛФ на АВК, Ривароксабан-ЛФ следует принимать одновременно с АВК до тех пор, пока МНО не достигнет показателя ≥ 2,0. В течение первых двух дней переходного периода следует применять стандартную начальную дозу АВК с последующим назначением дозы АВК на основании определений МНО. Во время одновременного приема Ривароксабан-ЛФ и АВК, МНО следует определять не ранее чем через 24 часа после приема предыдущей дозы и перед приемом следующей дозы Ривароксабан-ЛФ. После прекращения применения Ривароксабан-ЛФ достоверное определение МНО можно проводить минимум через 24 часа после приема последней дозы препарата.

Переход с парентеральных антикоагулянтов на ривароксабан

Для пациентов, получающих парентеральные антикоагулянты, следует отменить парентеральный антикоагулянт, Ривароксабан-ЛФ следует принимать за 0-2 часа до момента следующего планового введения парентерального препарата (например, низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения непрерывного введения парентерального препарата (например, внутривенного введения нефракционированного гепарина).

Переход с ривароксабана на парентеральные антикоагулянты

Следует отменить Ривароксабан-ЛФ и ввести первую дозу парентерального антикоагулянта в момент, когда должна была быть принята следующая доза Ривароксабан-ЛФ.

Отдельные группы пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

Применение Ривароксабан-ЛФ противопоказано у больных с заболеваниями печени,

сопровождающимися коагулопатией и риском развития клинически значимого кровотечения, включая цирроз печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью.

Пациенты с почечной недостаточностью

Ограниченные клинические данные о применении ривароксабана у больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) указывают на значительное повышение уровней ривароксабана в плазме. В этой связи необходимо с осторожностью применять Ривароксабан-ЛФ в этой группе больных. Применение Ривароксабан-ЛФ не рекомендуется у больных с клиренсом креатинина <15 мл/мин.

Не требуется коррекция дозы Ривароксабан-ЛФ у больных с легкой почечной недостаточностью с клиренсом креатинина 50-80 мл/мин или умеренной почечной недостаточностью с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин.

- Для профилактики венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов с запланированным протезированием тазобедренного или коленного сустава не требуется коррекция дозы Ривароксабана-ЛФ у пациентов с легкой (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) или среднетяжелой (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) почечной недостаточностью.

- Для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактики повторного ТГВ и ТЭЛА не требуется коррекция дозы у пациентов с легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 50-80 мл/мин).

При умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) или с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) пациенты должны принимать 15 мг два раза в день в течение первых 3 недель. Затем рекомендованная доза составляет 20 мг один раз в день. Снижение дозы с 20 мг один раз в день до 15 мг один раз в день следует рассматривать, когда оцениваемый риск кровотечения у пациента преобладает над риском повторного ТГВ и ТЭЛА. Рекомендация использования 15 мг один раз в день основана на фармакокинетическом моделировании и не изучена в клинических условиях при данном состоянии.

При рекомендованной ежедневной дозе препарата 10 мг 1 раз в день не требуется коррекция дозы ривароксабана.

Пожилые пациенты

Не требуется коррекция дозы. Риск кровотечения возрастает с повышением возраста пациента.

Масса тела

Не требуется коррекция дозы.

Пол

Не требуется коррекция дозы.

Дети

Клинические данные по применению у детей и подростков до 18 лет отсутствуют (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены). Поэтому лекарственное средство Ривароксабан-ЛФ не рекомендуется к применению у детей и подростков до 18 лет.

Способ применения

Для приема внутрь.

Ривароксабан-ЛФ 10 мг можно принимать независимо от приема пищи.

Для пациентов, у которых проглатывание таблетки целиком вызывает трудность, таблетку Ривароксабан-ЛФ можно раздробить и смешать с водой или легкой пищей, такой как яблочное пюре, непосредственно перед приемом и принимать перорально.

Раздробленную таблетку можно вводить через желудочный зонд. Таблетку ривароксабана можно измельчить и приготовить суспензию в 50 мл воды. Перед введением ривароксабана следует подтвердить размещение зонда в желудке. Раздробленную таблетку ривароксабана следует вводить в 50 мл воды через желудочный зонд, после чего его необходимо промыть водой. Поскольку абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения активного вещества, следует избегать введения ривароксабана дистальнее желудка, так как это может привести к снижению абсорбции и, таким образом, к уменьшению воздействия активного вещества. Энтеральное питание не требуется сразу после введения таблеток 10 мг.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к ривароксабану или вспомогательным веществам лекарственного средства.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

- активное клинически значимое кровотечение.
- патологическое нарушение или состояние, которое считается значимым фактором риска массивного кровотечения. К ним относятся:
  - имеющаяся или недавно имевшая место язва желудочно-кишечного тракта;
  - наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения;
  - недавняя травма головного или спинного мозга;
  - недавнее хирургическое вмешательство на головном, спинном мозге или глазах;
  - недавнее внутричерепное кровоизлияние;
  - диагностированное или подозрение на варикозное расширение вен пищевода;
  - артериовенозные аномалии развития;
  - сосудистые аневризмы или патология крупных сосудов спинного или головного мозга.
- сопутствующая терапия любыми другими антикоагулянтами, например, нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, далтепарин и т.д.), производные гепарина (фондапаринукс и т.д.), пероральные антикоагулянты (варфарин, дабигатрана этексилат, апиксабан и т.п.), за исключением особых случаев перехода на другую антикоагулянтную терапию (см. раздел «Способ применения и дозы») или когда НФГ вводится в дозах, необходимых для обеспечения проходимости центрального венозного или артериального катетера (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- заболевание печени, связанное с коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью;
- беременность и период лактации;
- детский и подростковый период до 18 лет (безопасность и эффективность в данной возрастной группе не установлены).

Побочное действие

Учитывая фармакологический механизм действия, применение ривароксабана может быть связано с повышенным риском возникновения скрытого или явного кровотечения из любых тканей и органов, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Признаки, симптомы и тяжесть (включая летальный исход) варьируют в зависимости от локализации и степени тяжести или массивности кровотечения и/или анемии.

В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (например, носовое, десневое, желудочно-кишечное, из мочеполового тракта, включая патологическое вагинальное и более обильное менструальное кровотечение) и анемия часто отмечались при длительном лечении ривароксабаном в сравнении с лечением антагонистами витамина К (АВК). Следовательно, в дополнение к адекватному клиническому осмотру, при необходимости, для выявления скрытого кровотечения может иметь значение лабораторное определение уровня гемоглобина/гематокрита и количественная оценка клинической значимости явного кровотечения.

Риск развития кровотечений может увеличиваться в определенных группах пациентов, например, у пациентов с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией и/или у пациентов, которые одновременно принимают препараты, влияющие на гемостаз (см. раздел "Меры предосторожности"). Менструальные кровотечения могут быть более длительными и интенсивными. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, необъяснимой припухлостью, одышкой или необъяснимым шоковым состоянием. В некоторых случаях, вследствие анемии наблюдались симптомы ишемии миокарда такие как боли в груди или стенокардия.

При приеме ривароксабана сообщалось об известных осложнениях, вторичных по отношению к тяжелому кровотечению, таких как синдром сдавления и почечная недостаточность по причине недостаточной перфузии. В связи с этим, при оценке состояния любого пациента, получающего антикоагулянты, следует рассматривать возможность кровоизлияния.

Частота встречаемости нежелательных реакций, зарегистрированных при приеме ривароксабана в клинических исследованиях, приведена ниже. Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности. Частота встречаемости определяется как: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (≥1/10000 до <1/1000), неизвестно (нельзя установить, исходя из доступных данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – анемия (в том числе

соответствующие лабораторные показатели); нечасто – тромбоцитоз (включая повышение количества тромбоцитов*, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – аллергические реакции, аллергический дерматит, отек Квинке и аллергический отек, очень редко – анафилактические реакции, включая анафилактический шок.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение, головная боль; нечасто – внутричерепное кровоизлияние, кровоизлияние в мозг, обморок.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – кровоизлияние в ткани глаза (в том числе конъюнктивальные кровоизлияния).

Нарушения со стороны сердца: нечасто – тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов: часто – гипотензия, гематома.

Нарушения со стороны дыхательных путей: часто – носовое кровотечение, кровохаркание.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – кровотечение из десен, желудочно-кишечное кровотечение (в т.ч. ректальное кровотечение), боли в животе и боли, связанные с желудком и кишечником, диспепсия, тошнота, запор*, понос, рвота*; нечасто – сухость во рту.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение уровня трансаминаз, нечасто – печеночная недостаточность, повышение уровня билирубина, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови*, повышение уровня гамма-ГТФ; редко – желтуха, повышение уровня прямого билирубина (с сопутствующим повышением уровня АЛТ либо без него), холестаз, гепатит (включая поражение гепатобилиарной системы).

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто – зуд (в том числе нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния; нечасто – крапивница; очень редко – синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз, DRESS синдром.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: часто – боли в конечностях*, нечасто – гемартроз, редко – мышечное кровоизлияние; неизвестно – компартмент-синдром вторичный по отношению к кровотечению.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – кровотечения, связанные с урогенитальным трактом (в т.ч. гематурия и меноррагии**); нечасто – почечная недостаточность (в т.ч. повышение уровня креатинина, мочевины в крови) *.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – лихорадка*, периферические отеки, снижение физических сил и вялость (включая общую слабость и астению); нечасто – плохое самочувствие (в т.ч. недомогание); редко – местные отеки*.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто –повышение уровня ЛДГ*, повышение уровня липазы*, повышение уровня амилазы;

Травмы, отравления и постпроцедурные осложнения: часто – постпроцедурное кровотечение (в т.ч. послеоперационная анемия и кровотечение из раны), контузия, раневая секреция*; редко – сосудистая псевдоаневризма***.

* – наблюдаемые при профилактике венозной тромбоэмболии у взрослых пациентов, которым проводилось элективное протезирование тазобедренного или коленного сустава.

** – наблюдаемые при лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидива как очень частые среди женщин в возрасте <55 лет.

*** - наблюдались как нечастые в рамках профилактики осложнений при ОКС (после чрескожных коронарных вмешательств).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», http://www.rceth.by).

Передозировка

Зарегистрированы редкие случаи передозировки (до 600 мг – без развития кровотечения и других побочных реакций).

В связи с ограниченным всасыванием, ожидается развитие низкоуровневого плато концентрации

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
Приказ Министерство здравоохранения
Республики Беларусь

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

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

Тактика при кровотечениях

Если у пациента, получающего ривароксабан, развилось кровотечение, следует отложить следующий прием или, при необходимости, отменить лечение. Период полувыведения ривароксабана составляет приблизительно 5-13 часов. Лечение должно быть индивидуальным в зависимости от тяжести и локализации кровотечения. При необходимости можно использовать соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при тяжелых носовых кровотечениях), хирургический гемостаз с оценкой его эффективности, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы, в зависимости от того, возникла анемия или коагулопатия) или тромбоцитарной массы.

Если перечисленные выше мероприятия не приводят к остановке кровотечения, могут быть назначены специфические прокоагулянтные препараты, такие, как концентрат протромбинового комплекса (КПК), концентрат активированного протромбинового комплекса (КАПК) или рекомбинантный VIIa фактор (pVIIa). Однако в настоящее время опыт применения данных препаратов у пациентов, получающих ривароксабан, ограничен. Рекомендация также основана на ограниченных неклинических данных. Повторное введение pVIIa должно рассматриваться и титроваться в зависимости от положительной динамики по кровотечению. В зависимости от доступности на локальном уровне, в случае массивного кровотечения следует решить вопрос о консультации специалиста- коагулолога. Не ожидается влияния протамина сульфата и витамина К на антикоагулянтную активность ривароксабана.

Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты, отсутствует опыт применения аминокапроновой кислоты и апротинина у пациентов, получающих ривароксабан.

Нет научного обоснования целесообразности или опыта применения системных гемостатических препаратов, таких как десмопрессин, у пациентов, получающих ривароксабан. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы крови, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться с помощью диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействие с ингибиторами CYP3A4 и гликопротеина Р

Совместное применение ривароксабана и кетоконазола (400 мг 1 раз в день) или ритонавира (600 мг два раза в день) приводило к повышению средней равновесной AUC ривароксабана в 2,6/2,5 раза и увеличению средней C_{max} ривароксабана в 1,7/1,6 раза, сопровождающимся значимым усилением фармакодинамических эффектов препарата, способных привести к повышенному риску развития кровотечений. Следовательно, применение Ривароксабан-ЛФ не рекомендуется пациентам, получающим системную терапию азоловыми противогрибковыми препаратами, такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол, или ингибиторами протеазы ВИЧ. Эти вещества являются сильными ингибиторами CYP3A4 и гликопротеина Р.

Ожидается, что лекарственные вещества, сильно угнетающие только один из путей выведения ривароксабана – с участием CYP3A4 или гликопротеина Р – в меньшей степени будут повышать концентрацию ривароксабана в плазме.

К примеру, кларитромицин (500 мг 2 раза в день), который считается сильным ингибитором CYP3A4 и умеренным ингибитором гликопротеина Р, вызывал увеличение средней AUC в 1,5 раза и C_{max} ривароксабана в 1,4 раза. Такое повышение AUC и C_{max} считается клинически незначимым.

Эритромицин (500 мг 3 раза в день), умеренно подавляющий CYP3A4 и гликопротеин Р, вызывал увеличение средней AUC и C_{max} ривароксабана в 1,3 раза. Это увеличение считается клинически незначимым.

У пациентов с легкой почечной недостаточностью прием эритромицина (500 мг три раза в день) вызывал повышение средней AUC ривароксабана в 1,8 раз и C_{max} в 1,6 раз по сравнению с лицами с нормальной функцией почек. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью применение

СОГЛАСОВАНО

эритромицина вызывало повышение средней AUC в 2,0 раза и C_{max} в 1,6 раз по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Эффект эритромицина дополняет влияние почечной недостаточности.

Флуконазол (400 мг один раз в день), считающийся умеренным ингибитором CYP3A4, приводит к увеличению средней AUC ривароксабана в 1,4 раза и увеличение средней C_{max} в 1,3 раза. Такое повышение AUC и C_{max} считается клинически незначимым.

Имеющиеся клинические данные по применению дронедарона ограничены, поэтому следует избегать его совместного применения с Ривароксабан-ЛФ.

Взаимодействие с антикоагулянтами

После комбинированного назначения эноксапарина (однократной дозы 40 мг) и ривароксабана (однократной дозы 10 мг) наблюдалось усиление действия против Ха фактора, что не сопровождалось дополнительными изменениями тестов на свертываемость крови (протромбиновое время, АЧТВ). Эноксапарин не влиял на фармакокинетику ривароксабана.

В связи с повышенным риском кровотечений пациентам следует соблюдать осторожность при применении Ривароксабан-ЛФ совместно с другими антикоагулянтами.

Взаимодействие с НПВС/ингибиторами агрегации тромбоцитов

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

При совместном применении ривароксабана и ацетилсалициловой кислоты в дозе 500 мг клинически значимых фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий не наблюдалось.

Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между ривароксабаном 15 мг и клопидогрелом (ударная доза 300 мг с последующим назначением поддерживающих доз 75 мг), однако у некоторых пациентов было обнаружено значимое увеличение времени кровотечения, не коррелировавшее с агрегацией тромбоцитов и уровнем Р-селектина или уровнем рецепторов к GPIIb/IIIa.

Следует соблюдать осторожность при одновремнном назначении НПВС (включая ацетилсалициловую кислоту) и ингибиторов агрегации тромбоцитов, так как данные препараты, как правило, повышают риск кровотечения.

Селективный ингибитор обратного захвата серотонина/серотонина-норэпинефрина (СИОЗС/СИОЗСН)

Как и в случае с другими антикоагулянтами, существует вероятность того, что пациенты подвергаются повышенному риску кровотечения в случае сочетанного применения с СИОЗС или СИОЗСН из-за их влияния на тромбоциты. При одновременном использовании в клинической программе ривароксабана во всех группах лечения отмечена более высокая частота массивных или не массивных, клинически значимых кровотечений.

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 увеличивал протромбиновое время/МНО (набор Neoplastin) в большей степени, чем этого можно было бы ожидать при простом суммировании эффектов (отдельные значения МНО могут достигать 12), в то время как влияние на АЧТВ, подавление активности Ха фактора и эндогенного потенциала тромбина было аддитивным.

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов ривароксбана во время такого переходного периода, в качестве необходимых тестов, на которые не оказывает влияние варфарин, можно использовать определение активности против Ха фактора, PiCT и HepTest.

Начиная с 4-го дня после отмены варфарина, все результаты анализов (в том числе ПВ, АЧТВ, ингибирование активности Ха фактора и ЭПТ (эндогенный потенциал тромбина)) отражают только эффект ривароксабана.

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов варфарина во время переходного периода можно использовать определение МНО на фоне C_0 ривароксабана (через 24 часа после приема предыдущей дозы ривароксабана), так как в этот момент ривароксабан оказывает на этот тест минимальное влияние.

Между варфарином и ривароксабаном не отмечено фармакокинетических взаимодействий.

Индукторы CYP3A4

Совместное назначение ривароксабана и сильного индуктора CYP3A4 рифампицина приводило к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50% и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное применение ривароксабана с другими сильными индукторами CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или зверобоем продырявленным) также может привести к снижению концентраций ривароксабана в плазме.
Поэтому не следует назначать ривароксабан-ЛФ совместно с сильными индукторами CYP3A4 до тех пор, пока пациент тщательно не осмотрен на признаки и симптомы тромбоза.
Другое сопутствующее лечение
Не отмечалось клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий между ривароксабаном с мидазоламом (субстрат CYP 3A4), дигоксином (субстрат гликопротеина Р) или аторвастатином (субстрат CYP 3A4 и гликопротеина Р) или омепразолом (ингибитор протонной помпы). Ривароксабан не ингибирует и не индуцирует основные изоферменты цитохрома CYP, такие как CYP3A4. Клинически значимого взаимодействия ривароксабана с пищей не наблюдалось.
Лабораторные параметры
Ожидается, что ривароксабан влияет на параметры свертываемости крови (ПВ, АЧТВ, HepTest) благодаря его механизму действия

Меры предосторожности
На протяжении всего периода лечения рекомендуется проводить клиническое наблюдение в рамках установленной практики антикоагулянтной терапии.
Риск развития кровотечения
Как и при применении других антикоагулянтов, на фоне приема ривароксабана, необходимо тщательно наблюдать за пациентами для выявления признаков кровотечения. Рекомендуется использовать ривароксабан с осторожностью при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения. При развитии тяжелого кровотечения прием ривароксабана должен быть прекращен.
По результатам клинических исследований, кровотечения из слизистых оболочек (например, носовое, десневое, желудочно-кишечное и из мочеполового тракта, включая патологическое вагинальное и более обильное менструальное кровотечение) и анемия более часто отмечались при длительном лечении ривароксабаном по сравнению с лечением АВК. Следовательно, в дополнение к стандартному клиническому наблюдению, и если целесообразно, может иметь ценность лабораторное определение уровня гемоглобина/гематокрита для выявления скрытого кровотечения и количественная оценка клинической значимости явного кровотечения.
Для некоторых подгрупп пациентов, указанных ниже, существует повышенный риск развития кровотечения. Следовательно, при применении ривароксабана в сочетании с двойной антитромбоцитарной терапией у пациентов с известным повышенным риском кровотечения должен соблюдаться баланс между риском кровотечения и преимуществами по профилактике ишемических осложнений. Кроме того, эти пациенты с момента начала лечения должны находиться под тщательным наблюдением врача для своевременного обнаружения признаков и симптомов кровотечения и анемии. При необъяснимом падении уровня гемоглобина или артериального давления необходимо искать источник кровотечения.
Хотя лечение ривароксабаном не требует рутинного мониторинга экспозиции, в исключительных ситуациях, когда знание об экспозиции ривароксабана может помочь в принятии клинического решения, например, при передозировке и экстренной операции, измерение ривароксабана с помощью калиброванного количественного теста активности против Ха фактора может оказаться полезным.
Пациенты с нарушением функции почек
У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин) может быть значительно повышена концентрация ривароксабана в плазме крови (в среднем в 1,6 раза), что, в свою очередь, может обусловить увеличение риска развития кровотечения. Ривароксабан следует с осторожностью назначать пациентам, у которых клиренс креатинина составляет 15-29 мл/мин. Данный препарат не рекомендуется назначать пациентам, у которых клиренс креатинина составляет <15 мл/мин (см. разделы "Фармакодинамика" и "Фармакокинетика").
Ривароксабан следует с осторожностью назначать пациентам с почечной недостаточностью умеренной степени (клиренс креатинина 30-49 мл/мин), которые одновременно принимают другие

СОГЛАСОВАНО

лекарственные средства, обуславливающие увеличение концентрации ривароксабана в плазме крови (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами").

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Ривароксабан не рекомендуется назначать пациентам, получающим сопутствующее системное лечение с помощью противогрибковых препаратов азоловой группы (например, кетоконазола, итраконазола, вориконазола и позаконазола) или ингибиторов ВИЧ-протеазы (например, ритонавира). Данные действующие вещества являются сильными ингибиторами CYP3A4 и Р-гликопротеина, поэтому они могут обусловить повышение концентрации ривароксабана в плазме крови до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что может привести к увеличению риска развития кровотечения (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами").

Следует соблюдать осторожность в случаях, когда пациенты получают сопутствующее лечение лекарственными средствами, влияющими на гемостаз, таких как нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), ацетилсалициловая кислота (АСК) и ингибиторы агрегации тромбоцитов или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Кроме того, следует рассмотреть необходимость проведения соответствующего профилактического лечения для пациентов, у которых существует риск развития язвенного заболевания желудочно-кишечного тракта (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами").

Прочие факторы риска развития кровотечения

Ривароксабан так же, как и другие антитромботические препараты, не рекомендуется использовать при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения, а именно с такими состояниями как:

- врожденные или приобретенные нарушения, связанные с кровотечениями;
- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия;
- другие заболевания желудочно-кишечного тракта без активного изъязвления, которые могут осложняться кровотечениями (например, воспалительные заболевания кишечника, эзофагит, гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс);
- сосудистая ретинопатия;
- бронхоэктаз или легочное кровотечение в анамнезе.

Пациенты с искусственным клапаном сердца

Ривароксабан не следует применять для профилактики образования тромбов у пациентов, недавно перенесших чрезкатетерное протезирование аортального клапана. Эффективность и безопасность лекарственного средства Ривароксабан-ЛФ не изучалась у пациентов с искусственными клапанами сердца, следовательно, нет данных, подтверждающих адекватность антикоагулянтной терапии в данной популяции пациентов при приеме лекарственного средства Ривароксабан-ЛФ. Не рекомендуется применение лекарственного средства Ривароксабан-ЛФ для указанных пациентов.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом

Пероральные антикоагулянты прямого действия, включая ривароксабан, не рекомендуются для пациентов с тромбозом в анамнезе, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром. В частности, для пациентов с положительным результатом трех тестов (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину, антитела к бета-2-гликопротеину-1) лечение пероральными антикоагулянтами прямого действия может быть связано с повышением частоты рецидивов тромботических явлений по сравнению с терапией антагонистами витамина К.

Хирургическая операция в связи с переломом бедренной кости

Изучение ривароксабана с целью оценки эффективности и безопасности в рамках интервенционных клинических испытаний среди пациентов, подвергаемых хирургической операции в связи с переломом бедренной кости, не проводилось.

Гемодинамически нестабильные пациенты с ТЭЛА, нуждающиеся в тромболизисе или легочной эмболэктомии

Ривароксабан не рекомендуется применять в качестве альтернативы нефракционированного гепарина у пациентов с ТЭЛА и нестабильностью гемодинамики или у которых возможно проведение тромболизиса или легочной эмболэктомии, поскольку безопасность и эффективность ривароксабана при данных клинических ситуациях не установлена.

Кожные реакции

В ходе постмаркетингового наблюдения во временной взаимосвязи с применением ривароксабана сообщалось о случаях серьезных кожных реакций, включая синдром Стивенса-

СОГЛАСОВАНО

Джонсона/токсический эпидермальный некролиз. Пациенты с высоким риском развития данных реакций на начальном этапе терапии: реакции возникают в большинстве случаев в первые недели лечения. Необходимо прекратить применение ривароксабана в случае первых проявлений серьезных кожных высыпаний (такие как, распространяющиеся, выраженные и/или пузырчатые), или любых других реакций гиперчувствительности в сочетании с поражениями слизистых оболочек.

Спинальная / эпидуральная анестезия или пункция

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

Риск развития данных явлений может быть повышен в случае послеоперационного использования постоянных эпидуральных катетеров или сопутствующего применения лекарственных средств, влияющих на гемостаз. Риск также может повышаться после травматичной или повторной эпидуральной или спинальной пункции.

Пациенты должны находиться под постоянным наблюдением с целью выявления признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость в ногах, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических отклонений, необходимо провести срочную диагностику и лечение пациента.

Врач должен учитывать потенциальную пользу по отношению к риску, прежде чем проводить нейроаксиальное вмешательство у пациентов, принимающих антикоагулянты, и пациентов, которым требуется антикоагулянтная терапия для профилактики тромбоза.

Для снижения потенциального риска развития кровотечения, связанного с одновременным применением ривароксабана и проведением нейроаксиальной (эпидуральной / спинальной) анестезии или спинальной пункции, следует принимать во внимание фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку либо удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию лучше проводить тогда, когда противосвертывающее действие ривароксабана оценивается как низкое (см. раздел "Фармакокинетика").

Эпидуральный катетер может быть удален не ранее, чем через 18 часов после последнего введения ривароксабана. Следующая доза ривароксабана может быть введена не ранее, чем через 6 часов после удаления катетера.

В случае травматичной пункции введение ривароксабана должно быть отложено на 24 часа.

Рекомендации по дозированию до и после проведения инвазивных процедур и хирургического вмешательства, кроме планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава

Если требуется проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства прием препарата следует прекратить, по крайней мере за 24 часа до вмешательства (по возможности), при этом необходимо принимать во внимание клиническую оценку, поведенную врачом.

В случае, если процедура не может быть отсрочена, следует провести оценку повышенного риска развития кровотечения с учетом неотложности вмешательства.

Прием ривароксабана следует возобновить как можно раньше после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства при условии наличия соответствующих клинических показателей и достижения должного гемостаза, что должно быть подтверждено лечащим врачом (см. раздел «Фармакокинетика»).

Популяция пациентов пожилого возраста

Риск развития кровотечения может увеличиваться с возрастом (см. раздел "Фармакокинетика").

Информация о вспомогательных веществах

Поскольку лекарственное средство содержит лактозу, Ривароксабан-ЛФ не следует принимать пациентам с редкими наследственными нарушениями переносимости лактозы или галактозы (например, дефицит лактазы Лаппа или глюкозо-галактозная мальабсорбция).

Применение при беременности и в период кормления грудью

Беременность

Эффективность и безопасность ривароксабана при беременности не установлены. Женщинам репродуктивного возраста следует использовать эффективные методы контрацепции в период лечения ривароксабаном.

Лактация

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
Республики Беларусь

Эффективность и безопасность ривароксабана у кормящих матерей не установлены. Ривароксабан противопоказан во время кормления грудью. Необходимо принять решение о прерывании грудного вскармливания либо о прекращении/воздержании от лечения.

Фертильность

Специальные исследования ривароксабана у людей для оценки влияния на фертильность не проводились.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами или потенциально опасными механизмами

Лекарственное средство Ривароксабан-ЛФ имеет некоторое влияние на способность водить автомобиль и управлять механизмами. Побочные реакции, такие как обморок и головокружение, описаны в разделе "Побочное действие". Пациенты с такими побочными реакциями не должны водить автомобиль и управлять механизмами.

Условия хранения

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.
Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Упаковка

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки полимерной и фольги алюминиевой. По три контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

Условия отпуска

По рецепту.

Информация о производителе

СООО «Лекфарм», Республика Беларусь, 223141, г. Логойск, ул. Минская, д. 2а/4,
тел./факс: (801774)-53801, www.lekpharm.by