

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от « » 202_ г.
№

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

Торговое наименование

Ксарелто®

Международное непатентованное название

Ривароксабан

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг

Фармакотерапевтическая группа

Кровь и органы кроветворения. Антитромботические препараты Прямые ингибиторы фактора Ха. Ривароксабан.

Код АТХ В01АF01

Показания к применению

- профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска, такими как застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥ 75 лет, сахарный диабет, ранее перенесенные инсульт или транзиторная ишемическая атака
- лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА у взрослых
- лечение венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и профилактика рецидива ВТЭ у детей и подростков младше 18 лет с массой тела от 30 до 50 кг по истечению по меньшей мере 5 дней после начала парентеральной антикоагулянтной терапии.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к ривароксабану или к любому из вспомогательных веществ
- активное клинически значимое кровотечение

- нарушение или состояние, считающееся значимым фактором риска массивного кровотечения, такие как 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 внутрочерепное 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, такими как 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 или когда НФГ вводится в дозах, необходимых для обеспечения проходимости центрального венозного или артериального катетера
- заболевание печени, сопровождающееся коагулопатией, связанной с риском развития клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса В и С по Чайлд-Пью
- беременность и период грудного вскармливания
- лица с наследственной непереносимостью галактозы, полной лактазной недостаточностью, мальабсорбцией глюкозы-галактозы.

Необходимые меры предосторожности при применении

На протяжении всего периода лечения рекомендуется проводить клиническое наблюдение в рамках установленной практики антикоагулянтной терапии.

Риск кровотечения

Как и при применении других антикоагулянтов, на фоне приема Ксарелто® необходимо тщательно наблюдать за пациентами для выявления признаков кровотечения. Рекомендуется использовать Ксарелто® с осторожностью при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения. При развитии тяжелого кровотечения прием Ксарелто® должен быть прекращен.

Кровотечения из слизистых оболочек (например, носовое, десневое, желудочно-кишечное и из мочеполового тракта, включая патологическое вагинальное и более обильное менструальное кровотечение) и анемия часто отмечались при длительном лечении препаратом Ксарелто® 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.

Несколько подгрупп пациентов, описанных ниже, имеют повышенный риск развития кровотечения. Эти пациенты с момента начала лечения должны

находиться под тщательным наблюдением врача для выявления признаков и симптомов кровотечения и анемии.

При необъяснимом падении уровня гемоглобина или артериального давления необходимо искать источник кровотечения.

Несмотря на то, что лечение препаратом Ксарелто® 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.

Дети и подростки

Имеются ограниченные данные о детях с тромбозом церебральных вен и синусов, у которых имеется инфекция ЦНС. Следует тщательно оценивать риск развития кровотечения до и во время терапии ривароксабаном.

Почечная недостаточность

У взрослых пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) концентрации ривароксабана в плазме крови могут быть значительно повышены (в среднем в 1,6 раза), что может привести к повышенному риску кровотечений.

Необходимо с осторожностью применять Ксарелто® при лечении больных с тяжелой почечной недостаточностью с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин. Применение Ксарелто® не рекомендуется у больных с клиренсом креатинина <15 мл/мин.

Необходимо с осторожностью применять Ксарелто® при лечении больных с почечной недостаточностью, получающих сопутствующее лечение другими препаратами, повышающими концентрацию ривароксабана в плазме крови.

Применение препарата Ксарелто® не рекомендуется у детей и подростков с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <50 мл/мин/1.73 м²), поскольку клинические данные отсутствуют.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты являются сильными ингибиторами CYP3A4 и гликопротеина P. Как следствие, эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечений.

Необходимо соблюдать осторожность при назначении Ксарелто® пациентам, получающим лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетилсалициловую кислоту (АСК) и ингибиторы агрегации тромбоцитов или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Пациентам, имеющим риск развития язвенной болезни желудочно-кишечного

тракта, следует рассмотреть вопрос о проведении соответствующего профилактического лечения.

Другие факторы риска развития кровотечения

Как и другие антитромботические препараты, Ксарелто® 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
- бронхоэктазы или легочное кровотечение в анамнезе

Пациенты со злокачественными новообразованиями

Пациенты со злокачественными новообразованиями могут одновременно иметь более высокий риск кровотечения и тромбоза. Индивидуальную пользу антитромботического лечения следует сопоставить 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 ривароксабана противопоказано.

Пациенты с искусственным клапаном сердца

Ксарелто® не следует использовать для тромбопрофилактики у пациентов, недавно перенесших транскатетерную замену аортального клапана (TAVR). Безопасность и эффективность применения Ксарелто® у пациентов с искусственным клапаном сердца не изучалась, следовательно, данные об адекватном антикоагулянтном действии Ксарелто® у такой популяции пациентов отсутствуют.

Не рекомендуется лечение препаратом Ксарелто® у таких пациентов.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом (АФС).

Пациентам с тромбозом в анамнезе, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром, не рекомендуется назначать пероральные антикоагулянты прямого действия, включая ривароксабан. Лечение пероральными антикоагулянтами прямого действия может быть связано с повышением частоты рецидивирующих тромботических событий по сравнению с терапией антагонистами витамина К (АВК), в особенности у пациентов с позитивностью всех трех типов антифосфолипидных антител (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и антитела к бета-2-гликопротеину -1).

Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий и перенесшие ЧКВ со стентированием

Доступны клинические данные интервенционного исследования, основной целью которого является оценка безопасности у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и перенесших ЧКВ со стентированием. Данные об эффективности у данной популяции ограничены. Данные для таких пациентов с историей инсульта/транзиторной ишемической атаки не доступны.

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

Ксарелто® не рекомендуется применять в качестве альтернативы НФГ у пациентов с ТЭЛА и нестабильностью гемодинамики или у которых возможно проведение тромболитика или легочной эмболэктомии, поскольку безопасность и эффективность Ксарелто® при данных клинических ситуациях не была установлена.

Нейроаксиальная (эпидуральная/спинальная) анестезия или пункция

При проведении нейроаксиальной (спинальной/эпидуральной) анестезии или спинальной/эпидуральной пункции пациенты, принимающие антитромботические средства для профилактики тромбоэмболических осложнений, подвергаются риску развития эпидуральной или спинальной гематомы, которая может вызвать длительный или стойкий паралич.

Риск развития таких явлений повышается еще больше при использовании постоянных эпидуральных катетеров или при совместном приеме препаратов, влияющих на гемостаз. Риск может так же повышаться после травматичной или повторной эпидуральной или спинальной пункции.

Пациентов следует часто контролировать для выявления признаков или симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость в ногах, дисфункция толстого 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, получающих антикоагулянты или пациентов, которым предстоит антикоагулянтная терапия для тромбопрофилактики. Клинический опыт применения ривароксабана 15 мг в таких ситуациях отсутствует.

С целью снижения потенциального риска кровотечения, ассоциированного с проведением эпидуральной/спинальной анестезии и или спинальной пункции на фоне одновременного применения ривароксабана, следует учитывать фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку или удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию лучше проводить тогда, когда антикоагулянтный эффект ривароксабана оценивается как слабый. Однако точное время достижения достаточно слабого антикоагулянтного эффекта у каждого пациента неизвестно. Удаление эпидурального катетера с учетом общих фармакокинетических характеристик препарата осуществляется по достижению не менее двух периодов полувыведения, то

есть, не ранее чем через 18 часов у молодых пациентов и 26 часов у пожилых пациентов после последнего приема Ксарелто®.

Ксарелто® следует принимать не ранее чем через 6 часов после удаления катетера. В случае травматичной пункции прием Ксарелто® должен быть отложен на 24 часа.

Нет данных о сроках установки или удаления нейроаксиального катетера у детей во время приема Ксарелто®. В таких случаях следует прекратить прием ривароксабана и рассмотреть возможность назначения парентерального антикоагулянта короткого действия.

Рекомендации по дозировке при инвазивных процедурах и хирургических вмешательствах

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием Ксарелто® 15 мг следует, по возможности, прекратить минимум за 24 часа до вмешательства и на основании клинического заключения врача.

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

Прием Ксарелто® следует возобновить как можно скорее после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, если по оценке лечащего врача позволяет клиническая ситуация и достигнут адекватный гемостаз.

Пожилые пациенты

С увеличением возраста пациента возрастает риск развития кровотечения.

Кожные реакции

Серьезные кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз и DRESS-синдром, сообщались в ходе постмаркетингового наблюдения во временной взаимосвязи с применением ривароксабана. По-видимому, наиболее высокий риск проявления таких реакций у пациентов приходится на начало лечения: в большинстве случаев такие реакции проявляются в течение первых недель лечения. При появлении первых признаков тяжелой кожной сыпи (т.е. распространение, усиление сыпи и/или образование волдырей) или любых признаков гиперчувствительности со стороны слизистых оболочек прием ривароксабана следует отменить.

Информация о вспомогательных веществах

Препарат Ксарелто® содержит лактозу. Пациенты с наследственной непереносимостью галактозы, полной лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать этот лекарственный препарат.

Препарат Ксарелто® содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, т.е. можно считать, что препарат «без натрия».

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Степень взаимодействия у детей и подростков не известна. Приведенные ниже данные о взаимодействиях были получены у взрослых. Предупреждения, указанные в разделе «Необходимые меры предосторожности при применении», следует принимать во внимание для детской популяции.

Взаимодействие с ингибиторами СYP3A4 и гликопротеина Р

Совместное применение Ксарелто® и кетоконазола (400 мг 1 раз в сутки) или ритонавира (600 мг два раза в сутки) приводило к повышению средней равновесной АUC Ксарелто® в 2,6/2,5 раза и увеличению средней $C_{\text{макс}}$ Ксарелто® в 1,7/1,6 раза, сопровождающимся значимым усилением фармакодинамических эффектов препарата, способных привести к повышенному риску развития кровотечений. Следовательно, применение Ксарелто® 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 СYP3A4 и гликопротеина Р. Ожидается, что лекарственные вещества, сильно угнетающие только один из путей выведения ривароксабана – с участием СYP3A4 или гликопротеина Р – в меньшей степени будут повышать концентрацию ривароксабана в плазме.

К примеру, кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки), который считается сильным ингибитором СYP3A4 и умеренным ингибитором гликопротеина Р, вызывал увеличение средней АUC в 1,5 раза и $C_{\text{макс}}$ ривароксабана в 1,4 раза. Взаимодействие с кларитромицином, вероятно, не является клинически значимым у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов высокого риска (для пациентов с почечной недостаточностью).

Эритромицин (500 мг 3 раза в сутки), умеренно подавляющий СYP3A4 и гликопротеин Р, вызывал увеличение средней АUC и $C_{\text{макс}}$ ривароксабана в 1,3 раза. Взаимодействие с эритромицином, вероятно, не является клинически значимым у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов высокого риска.

У пациентов с легкой почечной недостаточностью прием эритромицина (500 мг три раза в сутки) вызывал повышение средней АUC ривароксабана в 1,8 раз и $C_{\text{макс}}$ в 1,6 раз по сравнению с лицами с нормальной функцией почек.

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью применение эритромицина вызывало повышение средней АUC в 2,0 раза и $C_{\text{макс}}$ в 1,6 раз по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Эффект эритромицина дополняет влияние почечной недостаточности.

Флуконазол (400 мг один раз в сутки), считающийся умеренным ингибитором СYP3A4, приводит к увеличению средней АUC ривароксабана в 1,4 раза и увеличению средней $C_{\text{макс}}$ в 1,3 раза. Взаимодействие с флуконазолом, вероятно, не является клинически значимым у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов высокого риска (для пациентов с почечной недостаточностью).

Имеющиеся клинические данные по применению дронедафона ограничены, поэтому следует избегать его совместного применения с Ксарелто®.

Антикоагулянты

После комбинированного применения эноксапарина (однократной дозы 40 мг) и Ксарелто® (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 Ксарелто® совместно с другими антикоагулянтами.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) / ингибиторы агрегации тромбоцитов

После совместного назначения Ксарелто® 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 Ксарелто® и АСК в дозе 500 мг клинически значимых фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий не наблюдалось.

Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между Ксарелто® 15 мг и клопидогрелом (ударная доза 300 мг, затем поддерживающая доза 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 одновременном назначении НПВП (включая АСК) и ингибиторов агрегации тромбоцитов, поскольку 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 больших или небольших клинически значимых кровотечений.

Варфарин

Переход пациентов с АВК варфарина (МНО от 2,0 до 3,0) на Ксарелто® (20 мг) или с Ксарелто® (20 мг) на варфарин увеличивал протромбиновое время/МНО (реагент Неопластин) 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 ривароксабана 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 Ксарелто®.

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 Ксарелто®), поскольку ривароксабан оказывает минимальное влияние на этот показатель в данный период.

Между варфарином и Ксарелто® не отмечено фармакокинетических взаимодействий.

Индукторы CYP3A4

Совместное назначение Ксарелто® и сильного индуктора CYP3A4 рифампицина приводило к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50% и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное применение Ксарелто® с другими сильными индукторами CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или зверобоем продырявленным) так же может привести к снижению концентраций ривароксабана в плазме.

Поэтому следует избегать назначения Ксарелто® совместно с сильными индукторами CYP3A4 без тщательного наблюдения пациента в отношении признаков и симптомов тромбоза.

Другое сопутствующее лечение

Не отмечалось клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий между ривароксабаном и мидазоломом (субстрат CYP3A4), дигоксином (субстрат гликопротеина P) или аторвастатином (субстрат CYP3A4 и гликопротеина P) или омепразолом (ингибитор протонной помпы). Ксарелто® не ингибирует и не индуцирует основные изоферменты цитохрома CYP, такие как CYP3A4.

Лабораторные параметры

Ожидается, что Ксарелто® влияет на параметры свертываемости крови (ПВ, АЧТВ, НерТест) благодаря его механизму действия.

Специальные предупреждения

Применение в педиатрии

Безопасность и эффективность Ксарелто® у детей в возрасте от 0 до <18 лет не установлены для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Доступных данных нет. Следовательно, Ксарелто® не рекомендуется применять детям младше 18 лет по показаниям, отличным от лечения ВТЭ и профилактики рецидивов ВТЭ.

Во время беременности или лактации

Безопасность и эффективность Ксарелто® при лечении беременных женщин не установлены. Учитывая потенциальную репродуктивную токсичность, риск кровотечения и доказательства прохождения ривароксабана через гематоплацентарный барьер, беременным женщинам ривароксабан противопоказан.

Женщинам с сохраненной репродуктивной способностью следует использовать эффективные методы контрацепции в период лечения препаратом Ксарелто®.

Безопасность и эффективность Ксарелто® у женщин в период грудного вскармливания не установлены. Ривароксабан противопоказан во время кормления грудью. Должно быть принято решение о прерывании грудного вскармливания либо о прекращении/воздержании от лечения.

Фертильность

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

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Ксарелто® обладает незначительным влиянием на способность управлять автотранспортом и механизмами. Сообщалось о случаях головокружения или обморочного состояния. Пациентам, у которых наблюдались подобные реакции, следует воздержаться от управления автотранспортом или механизмами.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых

Рекомендованная доза составляет 20 мг (1 таблетка) один раз в сутки, ежедневно, которая также является максимальной рекомендуемой дозой.

Лечение препаратом Ксарелто® следует продолжать длительно при условии, что преимущество профилактики инсульта и системной эмболии преобладает над риском кровотечения.

Если прием очередной дозы пропущен, пациент должен немедленно принять Ксарелто® и на следующий день продолжать регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом. Не следует удваивать принимаемую дозу для компенсации пропущенной ранее дозы.

Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА), профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА у взрослых

Рекомендованная доза Ксарелто® для начального лечения острого ТГВ или ТЭЛА составляет 15 мг *два раза в сутки* в течение первых 3 недель, с последующим приемом Ксарелто® 20 мг *один раз в сутки* 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 обширные 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.

При наличии показаний к длительной профилактике рецидива ТГВ и ТЭЛА (после лечения ТГВ или ТЭЛА в течение как минимум 6 месяцев) рекомендованная доза составляет 10 мг один раз в сутки. Пациенты с высоким риском рецидива ТГВ или ТЭЛА, таким как наличие осложненных сопутствующих заболеваний или рецидив ТГВ или ТЭЛА на фоне продленной

терапии Ксарелто® в профилактической дозе 10 мг один раз в сутки, следует рассмотреть прием дозы Ксарелто® 20 мг один раз в сутки.

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	С 1 по 21 дни	15 мг два раза в сутки	30 мг
	С 22 дня и далее	20 мг один раз в сутки	20 мг
Профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА	После завершения терапии ТГВ или ТЭЛА длительностью как минимум 6 месяцев	10 мг или 20 мг один раз в сутки	10 мг или 20 мг

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

Если прием препарата пропущен в фазу приема дозы 20 мг 1 раз в сутки, пациент должен немедленно принять Ксарелто® для того, чтобы обеспечить достижение суточной дозы 20 мг. На следующий день следует продолжить регулярный прием препарата в дозе 20 мг один раз в сутки в соответствии с рекомендованным режимом. Не следует удваивать принимаемую дозу для компенсирования пропущенной ранее дозы.

Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у детей и подростков

У детей и подростков младше 18 лет лечение препаратом Ксарелто® следует начинать по истечению по меньшей мере 5 дней после начала парентеральной антикоагулянтной терапии.

Дозировка для детей и подростков рассчитывается в зависимости от массы тела:

- при массе тела от 30 до 50 кг: рекомендуется прием 15 мг ривароксабана один раз в день, что также является максимальной рекомендуемой дозой.
- при массе тела 50 кг и более: рекомендуется прием 20 мг ривароксабана один раз в день, что также является максимальной рекомендуемой дозой.
- при массе тела менее 30 кг рекомендуется прием препарата Ксарелто®, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь в соответствующей дозировке.

Следует регулярно контролировать вес ребенка и пересматривать дозу препарата. Это необходимо для поддержания терапевтической дозы. Корректировку дозы следует производить только на основании изменений массы тела.

У детей и подростков длительность лечения должна составлять, по меньшей мере, 3 месяца. В случае клинической необходимости лечение может быть продлено до 12 месяцев. Нет данных в пользу снижения дозы у детей после 6 месяцев лечения. Соотношение «риск-польза» для продолжения терапии после 3 месяцев лечения следует оценивать индивидуально, принимая во внимание риск повторного тромбоза по сравнению с потенциальным риском кровотечения.

Если прием препарата пропущен, пациент должен принять Ксарелто® как можно скорее после того, как вспомнил о пропущенной дозе, но только в этот же день. Если это невозможно, пациенту следует пропустить прием и продолжить прием следующей дозы в соответствии с назначенной схемой лечения. Не следует удваивать принимаемую дозу для компенсации пропущенной ранее дозы.

Переход с антагонистов витамина К на Ксарелто®

- Профилактика инсульта и системной эмболии:

прием АВК следует прекратить, и при снижении международного нормализованного отношения (МНО) до $\leq 3,0$ следует начать лечение препаратом Ксарелто®.

- Лечение ТГВ и ТЭЛА, профилактика рецидива ТГВ и ТЭЛА у взрослых пациентов, а также лечение ВТЭ и профилактика рецидива у детей и подростков:

прием АВК следует прекратить, и при снижении МНО до $\leq 2,5$ следует начать лечение препаратом Ксарелто®.

При переходе пациентов с АВК на Ксарелто®, после приема Ксарелто® значения МНО будут ложно повышенными. МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности Ксарелто® и поэтому не должно использоваться с этой целью.

Переход с Ксарелто® на антагонисты витамина К

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

При переходе с Ксарелто® на АВК, Ксарелто® следует принимать одновременно с АВК до тех пор, пока МНО не достигнет показателя $\geq 2,0$.

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 Ксарелто® и АВК, МНО следует определять не ранее чем через 24 часа после приема предыдущей дозы и перед приемом следующей дозы Ксарелто®. После

прекращения применения Ксарелто® достоверное определение МНО можно проводить минимум через 24 часа после приема последней дозы препарата.

Переход с Ксарелто на антагонисты витамина К у детей и подростков:

Детям, которые перешли с Ксарелто® на АВК, необходимо продолжать прием Ксарелто® в течение 48 часов после приема первой дозы АВК. После 2 дней совместного введения необходимо получить результат МНО до следующей запланированной дозы Ксарелто®. Рекомендуется продолжать совместный прием Ксарелто и АВК до тех пор, пока показатель МНО не станет $\geq 2,0$. После прекращения применения Ксарелто® достоверное определение МНО можно проводить не менее чем через 24 ч после приема последней дозы препарата.

Переход с парентеральных антикоагулянтов на Ксарелто®

Для взрослых пациентов и детей, получающих парентеральные антикоагулянты, следует отменить парентеральный антикоагулянт и начать прием Ксарелто® 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 НФГ).

Переход с Ксарелто® на парентеральные антикоагулянты

Отменить Ксарелто® и первую дозу парентерального антикоагулянта следует ввести в момент следующего планового приема Ксарелто®.

Дополнительная информация по отдельным популяциям пациентов

Почечная недостаточность

Взрослые:

Ограниченные клинические данные о применении Ксарелто® у больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) указывают на значительное повышение концентраций ривароксабана у этих больных. Для лечения этой категории пациентов Ксарелто® следует применять с осторожностью. Не рекомендуется применять препарат у пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин.

Для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) или с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) рекомендованная доза составляет:

- при профилактике инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в сутки.

- для лечения ТГВ или ТЭЛА, профилактики повторного ТГВ и ТЭЛА пациенты должны принимать 15 мг два раза в сутки в течение первых 3 недель. Затем рекомендованная доза составляет 20 мг один раз в сутки. Снижение дозы с 20 мг один раз в сутки до 15 мг один раз в сутки следует рассматривать, когда оцениваемый риск кровотечения у пациента преобладает над риском повторного ТГВ и ТЭЛА. Рекомендация использования 15 мг один раз в сутки

основана на фармакокинетическом моделировании и не изучена в клинических условиях при данном состоянии.

При назначении Ксарелто® пациентам с легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) коррекции дозы не требуется.

Если рекомендуемая доза составляет 10 мг один раз в сутки, коррекции дозы по сравнению с рекомендуемой не требуется.

Дети:

- Дети и подростки с легкой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации 50-80 мл/мин/1,73 м²): коррекции дозы не требуется (на основании данных у взрослых и ограниченных данных у пациентов детского возраста).

- Дети и подростки с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин/1,73 м²): применение препарата Ксарелто не рекомендуется в связи с отсутствием клинических данных.

Печеночная недостаточность

Применение Ксарелто® противопоказано у больных с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатией и риском развития клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью.

Данные по детям с печеночной недостаточностью отсутствуют.

Пожилые пациенты

Не требуется коррекции дозы.

Кардиоверсия при профилактике инсульта и системной эмболии

Лечение Ксарелто® может быть начато или продолжено у пациентов, которым может потребоваться кардиоверсия. При кардиоверсии под контролем чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхо-КГ) у пациентов, которые ранее не получали антикоагулянтной терапии, для обеспечения адекватной антикоагуляции лечение Ксарелто® следует начинать минимум за 4 часа до кардиоверсии. Для всех пациентов до начала проведения кардиоверсии следует убедиться о надлежащем применении Ксарелто® этими пациентами. В решении вопроса о начале и продолжительности лечения следует учитывать действующие руководства по антикоагулянтной терапии у пациентов с запланированной кардиоверсией.

Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий и перенесшие ЧКВ (чрескожное коронарное вмешательство) со стентированием

Существует ограниченный опыт сниженной дозы Ксарелто® 15 мг один раз в сутки (или Ксарелто® 10 мг один раз в сутки у пациентов с умеренной почечной недостаточностью [клиренс креатинина 30 - 49 мл/мин]) в дополнение к ингибитору P2Y₁₂ в течение максимум 12 месяцев у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, перенесших ЧКВ со стентированием, которые нуждаются в пероральной антикоагуляции.

Масса тела

Не требуется коррекции дозы у взрослых.

Для детей дозировка препарата определяется на основании массы тела.

Пол

Не требуется коррекции дозы.

Метод и путь введения

Взрослые

Для приема внутрь

Ксарелто® следует принимать во время еды.

Таблетки Ксарелто® не следует делить с целью приема сниженной дозы.

Измельчение таблеток

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, можно измельчить таблетку и употребить её, размешав непосредственно перед приемом с водой или пищей мягкой консистенции, например, яблочным пюре, после чего следует сразу принять пищу.

Таблетки ривароксабана можно измельчить и суспендировать в 50 мл воды и ввести через назогастральный зонд или желудочный зонд для кормления после подтверждения введения зонда в желудок. После этого зонд следует промыть водой. Поскольку абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения активного вещества, следует избегать введения ривароксабана дистальнее желудка, поскольку это может привести к снижению абсорбции и, следовательно, к уменьшению воздействия активного вещества. Сразу после приема измельченных таблеток Ксарелто 15 мг или 20 мг следует ввести энтеральное питание.

Измельченные таблетки ривароксабана стабильны в воде и яблочном пюре до 4 часов.

Дети и подростки с массой тела от 30 кг до 50 кг

Для приема внутрь.

Пациенту следует предложить проглотить таблетку, запивая жидкостью. Ксарелто® следует принимать во время еды. Таблетки следует принимать с интервалом примерно в 24 часа.

В случае, если у пациента возникает рвота немедленно или в течение 30 минут после приема таблетки, следует принять новую дозу. Однако, если у пациента возникает рвота более чем через 30 минут после приема таблетки, не следует повторно принимать препарат, следует принять следующую дозу в соответствии с графиком.

Таблетки Ксарелто® не следует делить с целью приема сниженной дозы.

Измельчение таблеток

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, следует использовать препарат Ксарелто®, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь.

Если препарат Ксарелто®, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь недоступен, и назначена дозировка ривароксабана 15 мг или 20 мг, можно измельчить таблетку и употребить её внутрь, размешав непосредственно перед приемом с водой или пищей мягкой консистенции, например, яблочным пюре.

Таблетки ривароксабана можно измельчить и суспендировать в 50 мл воды и ввести через назогастральный зонд или желудочный зонд для кормления после подтверждения введения зонда в желудок. После этого зонд следует промыть водой. Поскольку абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения активного вещества, следует избегать введения ривароксабана дистальнее желудка, поскольку это может привести к снижению абсорбции и, следовательно, к уменьшению воздействия активного вещества. Сразу после приема измельченных таблеток Ксарелто 15 мг или 20 мг следует ввести энтеральное питание.

Измельченные таблетки ривароксабана стабильны в воде и яблочном пюре до 4 часов.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Были зарегистрированы редкие случаи передозировки при приеме ривароксабана до 1960 мг. В случае передозировки пациенты подлежат тщательному наблюдению на предмет развития кровотечений или других нежелательных реакций. Данные о передозировке у детей ограничены. В связи с ограниченным всасыванием ожидается развитие низкоуровневого плато концентрации препарата без дальнейшего увеличения его экспозиции в плазме крови при применении доз, превышающих терапевтические, равных 50 мг и выше, однако, данные о применении у детей доз, превышающих терапевтические, отсутствуют.

Андексанет альфа является специфическим агентом (или препаратом обратного действия), нейтрализующим фармакодинамические эффекты ривароксабана, применяемым у взрослых, но его действие не установлено у детей (см. информацию в общей характеристике лекарственного средства на андексанет альфа).

В случае передозировки для снижения всасывания ривароксабана можно использовать активированный уголь.

Тактика при кровотечениях

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием препарата следует отложить или, при необходимости, отменить. Период полувыведения ривароксабана составляет приблизительно 5-13 часов. Период полувыведения у детей, оцененный с использованием подходов популяционного фармакокинетического моделирования, короче. 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 процедурами для остановки кровотечения, восполнение жидкости и гемодинамическую поддержку, переливание препаратов крови (эритроцитарной массы или свежзамороженной плазмы, в зависимости от наличия сопутствующей анемии или коагулопатии) или тромбоцитов.

Если перечисленные выше мероприятия не приводят к устранению кровотечения, следует рассмотреть назначение специфического препарата

обратного действия, ингибирующего действие Ха фактора (андексанет альфа), который нейтрализует фармакодинамические эффекты ривароксабана или назначение специфических прокоагулянтных препаратов, таких, как концентрат протромбинового комплекса (КПК), концентрат активированного протромбинового комплекса (КАПК) или рекомбинантный VIIa фактор (рФVIIa). Однако в настоящее время опыт применения данных препаратов у пациентов, получающих Ксарелто[®], ограничен. Рекомендация также основана на ограниченных неклинических данных. Повторное введение рекомбинантного фактора VIIa и титрование должно быть рассмотрено в зависимости от положительной динамики кровотечения. В зависимости от доступности на местном уровне, в случае большого кровотечения следует решить вопрос о консультации специалиста-коагулолога.

Ожидаемо, протамина сульфат и витамин К не будут оказывать влияние на противосвертывающую активность Ксарелто[®].

Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты, и нет опыта применения аминокaproновой кислоты и аprotинина у пациентов, получающих Ксарелто[®].

Научное обоснование целесообразности или опыт использования системных гемостатических препаратов, таких как десмопрессин, у пациентов, получающих Ксарелто[®], отсутствует. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы крови, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться при проведении диализа.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

В случае возникновения вопросов по приему препарата свяжитесь с вашим врачом.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Обобщенные данные о частоте нежелательных реакций, зарегистрированных при использовании Ксарелто[®], приведены ниже по классам систем органов (MedDRA) и частоте.

Часто

- анемия (включая соответствующие лабораторные показатели)
- головокружение, головная боль
- кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)
- артериальная гипотензия, гематома
- эпистаксис (носовое кровотечение), кровохаркание
- кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор^A, диарея, рвота^A.
- повышение уровня трансаминаз
- зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния

- боль в конечностях^A
- кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию^B), почечная недостаточность (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины)
- лихорадка (повышение температуры)^A, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению)
- кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), кровоподтек, выделения из раны^A

Нечасто

- тромбоцитоз (включая увеличение количества тромбоцитов)^A, тромбоцитопения
- аллергическая реакция, аллергический дерматит, ангионевротический отек и аллергический отек
- внутримозговое и внутричерепное кровоизлияние, обморок
- тахикардия
- сухость во рту
- нарушение функции печени, повышение уровней билирубина, щелочной фосфатазы^A, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)^A в крови
- крапивница
- гемартроз
- ухудшение общего самочувствия (включая недомогание)
- повышенный уровень ЛДГ^A, повышенный уровень липазы^A, повышенный уровень амилазы^A

Редко

- желтуха, повышение уровня конъюгированного билирубина (при сопутствующем повышении аланинаминотрансферазы (АЛТ) или без него), холестаз, гепатит (включая гепатоцеллюлярное повреждение)
- кровоизлияние в мышцы
- местный отек^A
- сосудистая псевдоаневризма^C

Очень редко

- анафилактические реакции, включая анафилактический шок
- эозинофильная пневмония
- синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром

С неизвестной частотой

- компартмент- синдром вследствие кровотечения
- почечная недостаточность/
- острая почечная недостаточность вследствие кровотечения, достаточного для развития гипоперфузии, антикоагулянт-ассоциированная нефропатия
 - A: регистрировались при профилактике ВТЭ у взрослых пациентов после планового протезирования коленного или тазобедренного сустава
 - B: регистрировались при лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов как очень частые у женщин < 55 лет

С: регистрировались как нечастые при профилактике внезапной смерти и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (после проведения чрескожных вмешательств).

Описание некоторых нежелательных реакций

Учитывая фармакологический механизм действия Ксарелто[®], применение его может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, 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.

Кровотечения из слизистых оболочек (например, носовое, десневое, желудочно-кишечное, из мочеполового тракта включая патологическое вагинальное и усиленное менструальное кровотечение) и анемия часто отмечались при длительном лечении Ксарелто[®] в сравнении с лечением 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 кровотечения может быть повышен у некоторых групп пациентов, например, с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией и/или получающих сопутствующее лечение препаратами, влияющими на гемостаз. 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 за грудиной или стенокардия.

При применении Ксарелто[®] вследствие тяжелого кровотечения регистрировались и такие известные осложнения как компартмент-синдром и почечная недостаточность в результате гипоперфузии или антикоагулянт-ассоциированная нефропатия. Поэтому при оценке состояния любого пациента, получающего антикоагулянты, следует рассматривать возможность кровоизлияния.

Дети

Лечение ВТЭ и профилактика рецидива ВТЭ

Оценка безопасности у детей и подростков основана на данных по безопасности из двух исследований фазы II и одного открытого активно контролируемого исследования фазы III у пациентов в возрасте от рождения до 18 лет. Результаты по безопасности ривароксабана и препарата сравнения в разных возрастных группах детей были сопоставимыми. В целом профиль безопасности у 412 детей и подростков, получавших ривароксабан, был аналогичен профилю безопасности, наблюдаемому у взрослых пациентов, и соответствовал во всех возрастных подгруппах, хотя оценка ограничена небольшим количеством пациентов.

У пациентов детского возраста по сравнению со взрослыми пациентами чаще регистрировались: головная боль (очень часто, 16,7%), лихорадка (очень часто, 11,7%), носовые кровотечения (очень часто, 11,2%), рвота (очень часто, 10,7%), тахикардия (часто, 1,5%), повышение уровня билирубина (часто, 1,5%) и конъюгированного билирубина (нечасто, 0,7%). В соответствии с данными по взрослой популяции, меноррагия наблюдалась у 6,6% (часто) девочек-подростков после наступления менархе. Тромбоцитопения, наблюдаемая в пострегистрационном периоде во взрослой популяции, регистрировалась часто (4,6%) в педиатрических клинических исследованиях. Неблагоприятные побочные реакции у педиатрических пациентов были в основном легкой или средней степени тяжести.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит:

активное вещество - ривароксабан микронизированный 15 мг,

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, гипромеллоза 5 сР (гидроксипропилметилцеллюлоза 2910), лактозы моногидрат, магния стеарат, натрия лаурилсульфат,

состав оболочки: железа оксид красный (Е 172), гипромеллоза 5 сР (гидроксипропилметилцеллюлоза 2910), макрогол 3350 (полиэтиленгликоль (3350)), титана диоксид (Е 171).

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой красного цвета круглой формы, с двояковыпуклыми поверхностями, с гравировкой «15» и треугольником на одной стороне и фирменным байеровским крестом – на другой.

Форма выпуска и упаковка

По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из Ал/ПП или Ал/ПВХ/ПВДХ.

По 2, 3, 7 контурных ячейковых упаковок, содержащих 14 таблеток, вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Байер АГ,

Кайзер-Вильгельм Аллее

D-51368 Леверкузен, Германия

тел.: 0214/30 51 348

факс: 0214/30 51 603

e-mail: medical-information@bayer.com

Держатель регистрационного удостоверения

Байер АГ,

Кайзер-Вильгельм Аллее

D-51368 Леверкузен, Германия

тел.: 0214/30 51 348

факс: 0214/30 51 603

e-mail: medical-information@bayer.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей

ТОО «Байер КАЗ»

ул. Тимирязева, 42, павильон 15, офис 301

050057, Алматы, Республика Казахстан,

тел. +7 727 258 80 40, факс: +7 727 258 80 39

e-mail: kz.claims@bayer.com

Код поля изменен

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Байер КАЗ»

ул. Тимирязева 42, павильон 15, офис 301

050057, Алматы, Республика Казахстан

тел: +7 701 715 78 46 (круглосуточно)

тел: +7 727 258 80 40, вн. 106 (в рабочие часы)
факс: +7 727 2588 039
e-mail: pv.centralasia@bayer.com