

## Керівництво для лікарів, які призначають ривароксабан\*

Дані матеріали для спеціалістів системи охорони здоров'я є навчальними і не є рекламою.

\*ФЕНІКС<sup>®</sup>, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 2,5 мг або по 10 мг, або по 15 мг, або по 20 мг

## **Зміст**

<b>Керівництво для лікарів, які призначають ривароксабан</b> .....	4
<b>Пам'ятка для пацієнта</b> .....	4
<b>Рекомендації щодо дозування</b> .....	4
<b>Профілактика інсульту у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь</b> .....	4
Пацієнти з порушенням функції нирок .....	5
Тривалість лікування .....	5
Пропущена доза ривароксабану .....	5
Пацієнти з неклапанною формою фібриляції передсердь, яким проводять перкутанне коронарне втручання (ПКВ) зі встановленням стента .....	5
Пацієнти, які проходять процедуру кардіоверсії .....	6
<b>Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) і тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) та профілактика рецидивів ТГВ і ТЕЛА у дорослих і педіатричних пацієнтів</b> .....	6
<b>Оцінка індивідуального ризику</b> .....	7
Пацієнти з порушенням функції нирок .....	8
Тривалість лікування .....	9
Пропущена доза ривароксабану .....	9
<b>Профілактика атеротромботичних явищ у дорослих пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) або симптомним захворюванням периферичних артерій (ЗПА) з високим ризиком ішемічних подій</b> .....	10
Пацієнти з порушенням функції нирок .....	10
Тривалість лікування .....	11
Однчасне застосування з антитромбоцитарною терапією .....	11
Інші особливості застосування у пацієнтів з ІХС/ЗПА .....	11
Пропущена доза ривароксабану .....	12
<b>Профілактика атеротромботичних явищ у дорослих пацієнтів після гострого коронарного синдрому (ГКС) з підвищеними серцевими біомаркерами</b> .....	13
Пацієнти з порушенням функції нирок .....	13

Тривалість лікування .....	13
Одночасне застосування з антитромбоцитарною терапією .....	14
Інші особливості застосування у пацієнтів із ГКС .....	14
Пропущена доза ривароксабану .....	14
<b>Профілактика венозної тромбоемболії (ВТЕ) у дорослих пацієнтів, яким проводяться планові оперативні втручання з приводу заміни кульшового або колінного суглоба .....</b>	<b>15</b>
Тривалість лікування .....	15
Пропущена доза ривароксабану .....	15
<b>Пероральне застосування .....</b>	<b>15</b>
<b>Періопераційне ведення пацієнтів .....</b>	<b>16</b>
<b>Спинномозкова / епідуральна анестезія або пункція .....</b>	<b>16</b>
<b>Перехід з антагоністів вітаміну К (АВК) на ривароксабан .....</b>	<b>19</b>
<b>Перехід із ривароксабану на АВК .....</b>	<b>20</b>
<b>Перехід із парентеральних антикоагулянтів на ривароксабан .....</b>	<b>21</b>
<b>Перехід із ривароксабану на парентеральні антикоагулянти .....</b>	<b>21</b>
<b>Групи пацієнтів з потенційно вищим ризиком кровотечі .....</b>	<b>21</b>
Пацієнти з порушенням функції нирок .....	22
Пацієнти, які одночасно застосовують інші лікарські засоби .....	23
Пацієнти з іншими факторами ризику розвитку кровотечі .....	23
Пацієнти зі злоякісними новоутвореннями .....	24
<b>Інші протипоказання .....</b>	<b>24</b>
<b>Передозування .....</b>	<b>24</b>
<b>Дослідження показників згортання крові .....</b>	<b>25</b>
<b>Огляд дозування для дорослих* .....</b>	<b>26</b>

## Керівництво для лікарів, які призначають ривароксабан

У Керівництві для лікарів, які призначають ривароксабан (далі – Керівництво для лікарів) містяться рекомендації щодо застосування ривароксабану, щоб звести до мінімуму ризик кровотечі під час лікування ривароксабаном.

Керівництво для лікарів не замінює інструкції для медичного застосування лікарських засобів, що містять ривароксабан. Перед призначенням лікарського засобу, будь ласка, також ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування, затвердженою в Україні (інструкція для медичного застосування лікарського засобу ФЕНІКС<sup>®</sup>, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 2,5 мг або по 10 мг, або по 15 мг, або по 20 мг доступна за посиланням <http://www.drlz.com.ua>).

## Пам'ятка для пацієнта

Пам'ятка для пацієнта містить інформацію, яка стосується лікування антикоагулянтами. Також необхідно обговорити з пацієнтом або особами, які здійснюють догляд за пацієнтом, важливість дотримання режиму, ознаки кровотечі і коли слід звертатися за медичною допомогою.

Пам'ятка для пацієнта містить інформацію для лікарів, у тому числі стоматологів, про лікування пацієнта антикоагулянтом, а також містить контактні дані особи для екстреного зв'язку. Пацієнт повинен бути проінструктований про те, що він повинен постійно носити з собою Пам'ятку для пацієнта і пред'являти її у кожному випадку, коли він звертається за медичною допомогою.

## Рекомендації щодо дозування

### Профілактика інсульту у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь

Рекомендована доза для профілактики інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь становить 20 мг один раз на добу.

## Схема дозування\*

### Безперервне лікування

	Ривароксабан 20 мг один раз на добу*	Приймати з їжею
---	--------------------------------------	-----------------

\*Рекомендовану схему дозування для пацієнтів з фібриляцією передсердь та помірною або тяжкою нирковою недостатністю див. нижче.

### Пацієнти з порушенням функції нирок

Для пацієнтів з помірною (кліренс креатиніну [КлКр] 30-49 мл/хв) або тяжкою (КлКр 15-29 мл/хв) нирковою недостатністю рекомендована доза становить 15 мг 1 раз на добу. Ривароксабан слід з обережністю застосовувати пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (КлКр 15-29 мл/хв) і не рекомендується пацієнтам з КлКр <15 мл/хв.

Ривароксабан слід з обережністю застосовувати пацієнтам з нирковою недостатністю, які одночасно приймають інші лікарські засоби, що підвищують концентрацію ривароксабану в плазмі крові.

### Тривалість лікування

Застосування ривароксабану слід продовжувати протягом тривалого часу, за умови що користь від терапії для запобігання інсульту переважає потенційний ризик кровотечі.

### Пропущена доза ривароксабану

У разі пропуску дози пацієнту слід негайно прийняти ривароксабан та наступного дня продовжити застосування у рекомендованій дозі 1 раз на добу. Не слід приймати подвійну дозу в один і той самий день з метою компенсації пропущеної дози.

### Пацієнти з неклапанною формою фібриляції передсердь, яким проводять перкутанне коронарне втручання (ПКВ) зі встановленням стента

Існує обмежений досвід застосування зниженої дози 15 мг ривароксабану один раз на добу (або 10 мг ривароксабану один раз на добу для пацієнтів з помірною нирковою недостатністю [КлКр 30-49

5

мл/хв]) на додаток до інгібітора P2Y12 протягом максимум 12 місяців у пацієнтів з неклапанною формою фібриляції передсердь, які потребують пероральної антикоагулянтної терапії і проходять ПКВ з установкою стента.

### Пацієнти, які проходять процедуру кардіоверсії

Дозволяється розпочинати або продовжувати застосування ривароксабану у пацієнтів, які можуть потребувати кардіоверсії. При проведенні кардіоверсії під контролем черезстравохідної ехокардіографії (ЧСЕхоКГ) у пацієнтів, яких попередньо не лікували антикоагулянтами, застосування ривароксабану слід розпочинати принаймні за 4 години до проведення кардіоверсії для забезпечення адекватного рівня антикоагуляції. Для всіх пацієнтів перед проведенням кардіоверсії слід отримати підтвердження того, що вони приймали ривароксабан відповідно до призначення. Рішення про початок і тривалість лікування повинне прийматися з урахуванням настанов або затверджених інструкцій для медичного застосування стосовно антикоагулянтної терапії у пацієнтів, які проходять процедуру кардіоверсії.








### Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) і тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) та профілактика рецидивів ТГВ і ТЕЛА у дорослих і педіатричних пацієнтів

#### Дорослі

Дорослим пацієнтам спершу призначають ривароксабан у дозі 15 мг двічі на добу упродовж перших 3 тижнів. Після цього початкового курсу лікування застосовується доза 20 мг один раз на добу упродовж тривалого періоду лікування. Якщо показана тривала профілактика рецидивів ТГВ і ТЕЛА (після завершення принаймні 6-місячної терапії ТГВ або ТЕЛА), рекомендується застосування дози 10 мг один раз на добу. У пацієнтів, в яких ризик рецидиву ТГВ або ТЕЛА вважається високим, наприклад, у пацієнтів із ускладненими супутніми захворюваннями, або тих, у кого виник рецидив ТГВ або ТЕЛА під час подовженої профілактики на фоні застосування ривароксабану 10 мг один раз на добу, слід розглянути необхідність застосування таблеток ривароксабану у дозі 20 мг один раз на добу.

Ривароксабан у дозі 10 мг не рекомендується застосовувати для перших 6 місяців лікування ТГВ або ТЕЛА.

## Схема дозування\*

Початкове лікування	Продовження лікування	Подальше лікування
 Дні 1–21	 З 22 дня і далі	 Через 6 місяців
<b>Ривароксабан 15 мг двічі на добу*</b>	<b>Ривароксабан 20 мг один раз на добу *</b>	<b>Ривароксабан 10 мг один раз на добу*</b>
		
		<b>АБО</b>
		<b>Ривароксабан 20 мг один раз на добу*</b>
		
		Може бути доцільним застосування 20 мг ривароксабану з метою профілактики для пацієнтів з високим ризиком рецидиву ТГВ або ТЕЛА, з ускладненими супутніми захворюваннями, а також для пацієнтів, які перенесли рецидив ТГВ чи ТЕЛА на тлі застосування 10 мг ривароксабану 1 раз на добу.

Оцінка індивідуального ризику

Ривароксабан 10 мг: застосовувати незалежно від прийому їжі.

Ривароксабан 15 мг та 20 мг: НЕОБХІДНО ПРИЙМАТИ З ЇЖЕЮ 

\*Рекомендовану схему дозування для пацієнтів з ТГВ/ТЕЛА та помірною або тяжкою нирковою недостатністю див. на відповідній сторінці

### Педіатричні пацієнти

Лікування ривароксабаном слід розпочинати після  $\geq 5$  днів початкової антикоагулянтної терапії парентеральними гепаринами.

Педіатричним пацієнтам з масою тіла  $\geq 30$  кг можна призначати таблетки ривароксабану (15 мг для дітей з масою тіла від 30 до 50 кг, 20 мг для дітей з масою тіла понад 50 кг) один раз на добу. Доза визначається залежно від маси тіла (див. таблицю на відповідній сторінці)

Рекомендована доза ривароксабану дітям та підліткам з вагою  $\geq 30$  кг

Лікарська форма	Маса тіла (кг)		Режим (мг)	Загальна добова доза (мг)
	Мін	Макс	1 раз на добу	
Таблетки для перорального застосування	30	< 50	15	15
	≥ 50		20	20

Слід контролювати масу тіла дитини і регулярно переглядати дозу. Це робиться для забезпечення підтримки терапевтичної дози.

### Пацієнти з порушенням функції нирок

#### Дорослі

Пацієнти з нирковою недостатністю помірного (кліренс креатиніну 30-49 мл/хв) або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну 15-29 мл/хв), які лікуються з приводу гострого ТГВ, гострої ТЕЛА та профілактики рецидивів ТГВ і ТЕЛА, повинні застосовувати таблетки ривароксабану 15 мг двічі на добу упродовж перших 3 тижнів.

Після цього рекомендована доза ривароксабану становить 20 мг один раз на добу. Слід знизити дозу з 20 мг один раз на добу до 15 мг один раз на добу, якщо за оцінкою ризик кровотечі у пацієнта переважає ризик рецидиву ТГВ і ТЕЛА. Рекомендація щодо застосування ривароксабану 15 мг ґрунтується на фармакокінетичному моделюванні і не вивчалась у цих клінічних умовах. Ривароксабан слід застосовувати з обережністю пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 15-29 мл/хв), і не рекомендується пацієнтам із кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв.

Коли рекомендована доза становить 10 мг один раз на добу (після  $\geq 6$  місяців терапії), корекція дози не потрібна. Ривароксабан слід застосовувати з обережністю у пацієнтів із нирковою недостатністю\*, які одночасно приймають інші лікарські засоби, що підвищують концентрацію ривароксабану в плазмі.

\*З помірною нирковою недостатністю (КлКр 30-49 мл/хв) при застосуванні Ривароксабану у дозі 10 мг.

#### Педіатричні пацієнти

Корекція дози не потрібна для дітей з легкою нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації [ШКФ]: 50 мл - 80 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), на основі даних для дорослих і обмежених даних для дітей. Ривароксабан не рекомендується призначати дітям з помірною або тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ < 50 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), оскільки відсутні клінічні дані.

## Тривалість лікування

### Дорослі

Короткострокову терапію (принаймні протягом 3 місяців) слід призначати пацієнтам із ТГВ/ТЕЛА, які викликані серйозними тимчасовими факторами ризику (наприклад, нещодавнє об'ємне хірургічне втручання або травма). Довгострокову терапію слід призначати пацієнтам зі спровокованими ТГВ/ТЕЛА, не пов'язаними із серйозними тимчасовими факторами ризику, ідіопатичними ТГВ/ТЕЛА або рецидивом ТГВ/ТЕЛА в анамнезі.

### Педіатричні пацієнти

Терапію ривароксабаном слід продовжувати не менше 3 місяців. За клінічної необхідності лікування може бути продовжено до 12 місяців. Співвідношення користь/ризик від продовження терапії через 3 місяці слід оцінювати індивідуально, беручи до уваги ризик повторного тромбозу в порівнянні з потенційним ризиком кровотечі.

## Пропущена доза ривароксабану

### Дорослі

#### ❖ **Період лікування із застосуванням двічі на добу (15 мг двічі на добу протягом перших 3 тижнів)**

У разі пропуску дози ривароксабану 15 мг пацієнт повинен негайно прийняти пропущену дозу, щоб забезпечити загальну добову дозу 30 мг. У цьому випадку допускається одночасне застосування двох таблеток по 15 мг. Наступного дня слід продовжити застосування у звичайному режимі — по 15 мг двічі на добу, як рекомендовано.

#### ❖ **Період лікування із застосуванням один раз на добу (більше 3 тижнів)**

У разі пропуску дози пацієнт повинен негайно прийняти ривароксабан та наступного дня продовжити застосування у рекомендованому

режимі — один раз на добу. Не слід приймати подвійну дозу в один і той самий день з метою компенсації пропущеної дози.

## Педіатричні пацієнти

### Режим застосування лікарського засобу один раз на добу

Пропущену дозу слід прийняти якомога швидше після того, як це було помічено, але лише в той самий день. Якщо це неможливо, пацієнт має пропустити дозу та продовжити застосування з наступної запланованої дози згідно з призначенням. Не слід приймати подвійну дозу з метою компенсації пропущеної дози.

## Профілактика атеротромботичних явищ у дорослих пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) або симптомним захворюванням периферичних артерій (ЗПА) з високим ризиком ішемічних подій

### Схема дозування

Індивідуальна тривалість лікування



Ривароксабан 2,5 мг два рази на добу

Ривароксабан 2,5 мг: застосовувати незалежно від прийому їжі

**Пацієнти, які застосовують ривароксабан по 2,5 мг два рази на добу, також мають застосовувати ацетилсаліцилову кислоту (АСК) у добовій дозі 75–100 мг.**

У пацієнтів, які перенесли успішну процедуру ревазуляризації нижньої кінцівки (хірургічну або ендovasкулярну, включаючи гібридні процедури) у зв'язку із симптомним ЗПА, лікування не слід розпочинати до досягнення гемостазу (див. також відповідний розділ інструкції для медичного застосування).

### Пацієнти з порушенням функції нирок

Пацієнтам з помірною нирковою недостатністю (КлКр 30-49 мл/хв) корекція дози не потрібна. Ривароксабан слід з обережністю застосовувати пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (КлКр 15-

29 мл/хв) і не рекомендується пацієнтам з КлКр <15 мл/хв.

Пацієнтам з помірною нирковою недостатністю (КлКр 30-49 мл/хв), які одночасно отримують інші лікарські засоби, що підвищують концентрацію ривароксабану в плазмі крові, ривароксабан слід застосовувати з обережністю.

### Тривалість лікування

Тривалість лікування повинна визначатися для кожного окремого пацієнта на основі регулярних обстежень і повинна враховувати ризик розвитку тромботичних подій порівняно з ризиком кровотечі.

### Одночасне застосування з антитромбоцитарною терапією

У пацієнтів з гострою тромботичною подією або процедурою на судинах, яким потрібна подвійна антитромбоцитарна терапія, слід оцінити доцільність продовження застосування ривароксабану у дозі 2,5 мг два рази на добу залежно від типу події або процедури та режиму прийому антитромбоцитарних лікарських засобів.

### Інші особливості застосування у пацієнтів з ІХС/ЗПА

У пацієнтів з високим ризиком ішемічних подій при ІХС/ЗПА були досліджені ефективність та безпека застосування ривароксабану у дозі 2,5 мг два рази на добу у комбінації з АСК.

У пацієнтів, які нещодавно перенесли процедуру реваскуляризації нижніх кінцівок у зв'язку із симптоматичним ЗПА, були досліджені ефективність та безпека застосування ривароксабану у дозі 2,5 мг два рази на добу у комбінації з антитромбоцитарним засобом АСК окремо або АСК плюс короточасне застосування клопідогрелю. За необхідності подвійна антитромбоцитарна терапія АСК та клопідогрелем повинна бути короточасною; слід уникати тривалої подвійної антитромбоцитарної терапії. Пацієнтам, які перенесли недавню успішну процедуру реваскуляризації нижніх кінцівок (хірургічну або ендоваскулярну, включаючи гібридні процедури) у зв'язку з симптомним ЗПА, у дослідженні було дозволено додатково отримувати стандартну дозу клопідогрелю один раз на добу протягом 6 місяців (див. також відповідний розділ інструкції для медичного застосування).

Лікування в комбінації з іншими антитромбоцитарними засобами, наприклад прасугрелем або тикагрелором, не вивчалось і не рекомендується.

Одночасне застосування ривароксабану в дозі 2,5 мг два рази на добу і АСК протипоказано пацієнтам з перенесеним раніше геморагічним або лакунарним інсультом або будь-яким інсультом протягом попереднього місяця. Слід уникати лікування ривароксабаном 2,5 мг у пацієнтів з інсультом або ТІА в анамнезі, які отримують подвійну антитромбоцитарну терапію.

Ривароксабан разом з АСК слід з обережністю застосовувати у пацієнтів з ІХС/ЗПА:

- ❖ віком  $\geq 75$  років. Співвідношення користь / ризик лікування слід регулярно оцінювати індивідуально
- ❖ з низькою масою тіла ( $< 60$  кг)
- ❖ у пацієнтів з ІХС з тяжкою симптомною серцевою недостатністю. Дані досліджень вказують на те, що такі пацієнти можуть отримати меншу користь від лікування ривароксабаном (див. також відповідний розділ інструкції для медичного застосування).

### Пропущена доза ривароксабану

У разі пропуску дози пацієнт повинен продовжити застосування ривароксабану у звичайній дозі 2,5 мг у наступний запланований час відповідно до рекомендацій. Не слід приймати подвійну дозу з метою компенсації пропущеної дози.

## Профілактика атеротромботичних явищ у дорослих пацієнтів після гострого коронарного синдрому (ГКС) з підвищеними серцевими біомаркерами

### Схема дозування



Індивідуальна тривалість лікування

 Ривароксабан 2,5 мг двічі на добу

Ривароксабан 2,5 мг застосовується з їжею або незалежно від прийому їжі

**На додаток до ривароксабану у дозі 2,5 мг пацієнти також мають застосовувати ацетилсаліцилову кислоту (АСК) у добовій дозі 75-100 мг або АСК у добовій дозі 75-100 мг разом із клопідогрелем у добовій дозі 75 мг або стандартною добовою дозою тиклопідину.**

Рекомендована доза ривароксабану становить 2,5 мг двічі на добу. Застосування слід розпочинати якомога швидше після стабілізації стану після ГКС, але не раніше, ніж через 24 години після госпіталізації і в той час, коли парентеральна антикоагуляна терапія зазвичай припиняється.

### Пацієнти з порушенням функції нирок

Корекція дози пацієнтам з помірною нирковою недостатністю (КлКр 30-49 мл/хв) непотрібна. Ривароксабан слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 15-29 мл/хв), і не рекомендується застосування ривароксабану у пацієнтів з кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв.

Ривароксабан слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 30-49 мл/хв), які одночасно застосовують інші лікарські засоби, що підвищують концентрацію ривароксабану в плазмі.

### Тривалість лікування

Слід регулярно проводити оцінку лікування у кожного окремого пацієнта, зважуючи ризик ішемічних подій та ризик виникнення

кровотечі. Продовження лікування після 12 місяців повинно проводитися індивідуально для кожного пацієнта, оскільки наявний досвід застосування лікарського засобу до 24 місяців є обмеженим.

### Одночасне застосування з антитромбоцитарною терапією

У пацієнтів з гострою тромботичною подією або процедурою на судинах, яким потрібна подвійна антитромбоцитарна терапія, слід оцінити доцільність продовження застосування ривароксабану у дозі 2,5 мг два рази на добу залежно від типу події або процедури та режиму застосування антитромбоцитарних засобів.

### Інші особливості застосування у пацієнтів із ГКС

У пацієнтів з нещодавно перенесеним ГКС досліджували ефективність та безпеку застосування ривароксабану 2,5 мг два рази на добу в комбінації тільки з антитромбоцитарними засобами АСК або АСК плюс клопідогрель / тиклопідин.

Лікування в комбінації з іншими антитромбоцитарними засобами, наприклад, прасугрелем або тикагрелором, не вивчалось і не рекомендується.

Ривароксабан, при одночасному застосуванні з АСК або з АСК плюс клопідогрель чи тиклопідин, слід застосовувати з обережністю пацієнтам із ГКС:

- ❖ віком  $\geq 75$  років. Співвідношення користь/ризик лікування слід регулярно оцінювати індивідуально;
- ❖ з низькою масою тіла ( $< 60$  кг).

Одночасне лікування ГКС ривароксабаном та антитромбоцитарною терапією протипоказане пацієнтам із перенесеним інсультом або транзиторною ішемічною атакою (ТІА).

### Пропущена доза ривароксабану

У разі пропуску дози пацієнт повинен продовжити застосування ривароксабану у дозі 2,5 мг у наступний запланований час. Не слід приймати подвійну дозу в той самий день з метою компенсації пропущеної дози.

## Профілактика венозної тромбоемболії (ВТЕ) у дорослих пацієнтів, яким проводяться планові оперативні втручання з приводу заміни кульшового або колінного суглоба

Рекомендована доза – 10 мг ривароксабану один раз на добу. Початкову дозу слід прийняти через 6-10 годин після операції, якщо був досягнутий гемостаз.

### Тривалість лікування

Тривалість лікування залежить від індивідуального ризику венозної тромбоемболії у пацієнта та типу ортопедичного оперативного втручання.

- ❖ Для пацієнтів, які перенесли травматичну операцію на кульшовому суглобі, рекомендована тривалість лікування становить 5 тижнів.
- ❖ Для пацієнтів, які перенесли травматичну операцію на колінному суглобі, рекомендована тривалість лікування становить 2 тижні.

### Пропущена доза ривароксабану

У разі пропуску дози пацієнт повинен негайно прийняти ривароксабан та наступного дня продовжити застосування у звичайному режимі — один раз на добу.

### Пероральне застосування

Таблетки ривароксабану 2,5 мг і 10 мг можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

Ривароксабан у дозах 15 мг та 20 мг слід застосовувати під час прийому їжі. Одночасне застосування цих доз з їжею забезпечує належну абсорбцію лікарського засобу та, відповідно, високу пероральну біодоступність.

### Дорослі

Для пацієнтів, які не можуть проковтнути таблетку цілою, таблетку ривароксабану слід подрібнити і перемішати з водою або яблучним пюре одразу перед застосуванням і потім приймати перорально. Після прийому подрібнених таблеток ривароксабану у дозуванні 15 мг або

20 мг необхідно негайно вжити їжу.

Подрібнені таблетки ривароксабану можна також давати через шлунковий зонд після підтвердження правильного шлункового розташування зонду. Подрібнену таблетку слід ввести разом із невеликою кількістю води через шлунковий зонд, після чого зонд слід промити водою. Після прийому подрібнених таблеток ривароксабану 15 мг або 20 мг через шлунковий зонд необхідно негайно провести ентеральне харчування.

## **Педіатричні пацієнти**

При призначенні дози ривароксабану 15 мг або 20 мг дітям з масою тіла  $\geq 30$  кг, які не можуть ковтати таблетки цілими, можна подрібнити таблетку 15 мг або 20 мг, змішавши її з водою або з яблучним пюре безпосередньо перед пероральним застосуванням.

Подрібнену таблетку ривароксабану можна вводити через назогастральний або шлунковий зонд для годування. Перед введенням ривароксабану слід підтвердити розміщення зонда в шлунку. Уникайте введення ривароксабану дистальніше шлунку.

## **Періопераційне ведення пацієнтів**

Якщо необхідно провести інвазивну процедуру або хірургічне втручання необхідне наступне (якщо це можливо і базується на клінічному висновку лікаря):

- ❖ застосування ривароксабану 10/15/20 мг слід припинити принаймні за 24 години до втручання;
- ❖ застосування ривароксабану 2,5 мг слід припинити принаймні за 12 годин до втручання.
- ❖

Якщо процедуру не можна відкласти, слід оцінити підвищений ризик кровотечі порівняно з терміновістю втручання.

Після інвазивної процедури або хірургічного втручання застосування ривароксабану слід відновити якомога швидше, якщо дозволяє клінічна ситуація і був досягнутий адекватний гемостаз.

## **Спинномозкова / епідуральна анестезія або пункція**

При нейроаксіальній анестезії (спинномозковій / епідуральній анестезії) або виконанні спинномозкової / епідуральної пункції у пацієнтів, які застосовують антитромботичні засоби для профілактики тромбоемболічних ускладнень, існує ризик розвитку епідуральної або спинномозкової гематоми, що може призвести до тривалого чи необоротного паралічу.

Ризик цих ускладнень підвищується при післяопераційному використанні постійних епідуральних катетерів або супутньому застосуванні лікарських засобів, що впливають на гемостаз. Травматична або повторна епідуральна або спинномозкова пункції також можуть сприяти підвищенню ризику зазначених ускладнень. Пацієнти повинні перебувати під постійним наглядом на предмет наявності ознак і симптомів неврологічних розладів (наприклад оніміння або відчуття слабкості у ногах, дисфункції кишечника або сечового міхура). При виявленні неврологічних порушень необхідні термінова діагностика та лікування. Лікар повинен оцінити потенційне співвідношення користь / ризик перед проведенням такого втручання у пацієнтів, які отримують антикоагулянти, або у пацієнтів, яким призначають антикоагулянти для тромбопрофілактики.

### **Рекомендації щодо конкретних показань**

- ❖ Профілактика інсульту і системної емболії у дорослих пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь.
- ❖ Лікування ТГВ й ТЕЛА та профілактика рецидивів ТГВ і ТЕЛА у дорослих пацієнтів.
- ❖ Лікування ВТЕ та профілактика рецидивів ВТЕ у педіатричних пацієнтів

Клінічний досвід застосування таблеток ривароксабану по 15 мг і 20 мг у дорослих, а також у педіатричних пацієнтів у подібних ситуаціях відсутній. Щоб зменшити потенційний ризик кровотечі, пов'язаної з одночасним застосуванням ривароксабану та нейроаксіальної (епідуральної/спинномозкової) анестезії або спинномозкової пункції, слід враховувати фармакокінетичний профіль ривароксабану. Встановлення або видалення епідурального катетера або люмбальну пункцію найкраще проводити у той час, коли антикоагулянтний ефект ривароксабану оцінюється як низький. Однак точні терміни досягнення достатньо низького антикоагулянтного ефекту у кожного пацієнта невідомі і повинні бути зіставлені з терміновістю діагностичної процедури.

Для видалення епідурального катетера, виходячи із загальних фармакокінетичних характеристик, після останнього введення ривароксабану повинно пройти не менше 2-х періодів напіввиведення, тобто не менше 18 годин у молодих дорослих пацієнтів і 26 годин у пацієнтів літнього віку (див. також відповідний розділ інструкції для медичного застосування). Після видалення катетера повинно пройти не менше 6 годин, перш ніж буде введена наступна доза ривароксабану. У разі травматичної пункції введення ривароксабану слід відкласти на 24 години.

- ❖ Профілактика ВТЕ у дорослих пацієнтів, яким проводяться планові оперативні втручання з приводу заміни кульшового або колінного суглоба.

Щоб зменшити потенційний ризик кровотечі, пов'язаної з одночасним застосуванням ривароксабану та нейроаксіальної (епідуральної/спинномозкової) анестезії або спинномозкової пункції, слід враховувати фармакокінетичний профіль ривароксабану.

Встановлення або видалення епідурального катетера або люмбальну пункцію найкраще проводити в тих випадках, коли антикоагулянтний ефект ривароксабану оцінюється як низький (див. також відповідний розділ інструкції для медичного застосування).

Після останнього застосування ривароксабану перед видаленням епідурального катетера повинно пройти не менше 18 годин. Після видалення катетера повинно пройти не менше 6 годин, перш ніж буде введена наступна доза ривароксабану. У разі травматичної пункції введення ривароксабану слід відкласти на 24 години.

- ❖ Профілактика атеротромботичних явищ у дорослих пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) або симптомним захворюванням периферичних артерій (ЗПА) з високим ризиком ішемічних подій.
- ❖ Профілактика атеротромботичних явищ у дорослих пацієнтів після гострого коронарного синдрому (ГКС) з підвищеними серцевими біомаркерами.

Клінічний досвід застосування ривароксабану у дозі 2,5 мг та антитромбоцитарних засобів у таких ситуаціях відсутній. Застосування інгібіторів агрегації тромбоцитів слід припинити відповідно до інструкції для медичного застосування виробника.

Для зниження потенційного ризику кровотечі, пов'язаної з одночасним

застосуванням ривароксабану та спинномозковою (епідуральною / спінальною) анестезією або пункцією, необхідно брати до уваги фармакокінетичний профіль ривароксабану.

Встановлення або видалення епідурального катетера або люмбальну пункцію найкраще проводити, коли очікується низький антикоагулянтний ефект ривароксабану. Однак точні терміни досягнення досить низького антикоагулянтного ефекту у кожного пацієнта невідомі.

## Перехід з антагоністів вітаміну К (АВК) на ривароксабан

### Перехід АВК на ривароксабан



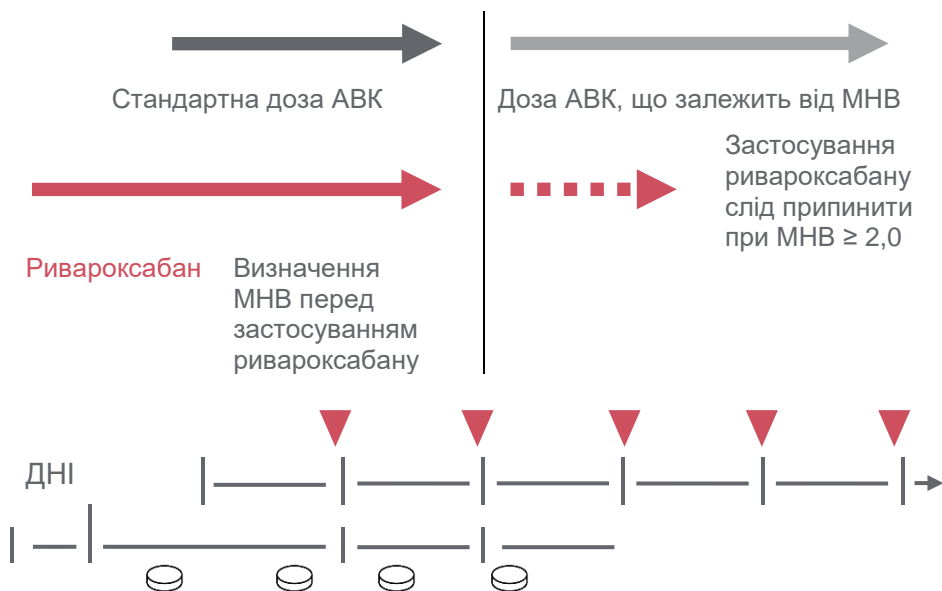
\* Необхідну добову дозу дивіться в рекомендаціях щодо дозування

Для пацієнтів із НФП, які отримують профілактичне лікування **інсульту та системної емболії**, застосування АВК слід припинити та розпочати терапію ривароксабаном, коли **МНВ  $\leq 3,0$** .

Для пацієнтів, які проходять лікування **ТГВ і ТЕЛА**, а також отримують терапію з метою **профілактики рецидивів ТГВ і ТЕЛА**, застосування АВК слід припинити та розпочати терапію ривароксабаном, коли **МНВ  $\leq 2,5$** .

Визначення МНВ не підходить для визначення антикоагулянтної активності ривароксабану і, отже, не повинно використовуватися з цією метою. Лікування лише ривароксабаном не вимагає рутинного контролю показників згортання крові.

## Перехід із ривароксабану на АВК



\* Необхідну добову дозу дивіться в рекомендаціях щодо дозування

При зміні терапії важливо забезпечити адекватну антикоагулянтну терапію, мінімізуючи ризик кровотечі.

## Дорослі та педіатричні пацієнти

При переході на АВК, обидва лікарські засоби ривароксабан і АВК слід застосовувати одночасно, до досягнення значення **МНВ  $\geq 2,0$** . Упродовж перших 2 днів перехідного періоду слід використовувати стандартну початкову дозу АВК, після якої – дозування АВК підбирають на основі значень МНВ.

**Визначення МНВ не підходить для визначення антикоагулянтної активності ривароксабану.** Поки пацієнти приймають разом

ривароксабан і АВК, **МНВ слід визначати не раніше, ніж через 24 години після попередньої дози, але до прийому наступної дози ривароксабану.** Після припинення прийому ривароксабану значення МНВ, отримані принаймні через 24 години після останньої дози, вірогідно відображають дозування АВК.

## **Педіатричні пацієнти**

Дітям, які переходять з ривароксабану на АВК, необхідно продовжувати застосування ривароксабану протягом 48 годин після застосування першої дози АВК. Після 2 днів одночасного застосування слід визначити МНВ перед призначенням наступної запланованої дози ривароксабану. Сумісне застосування ривароксабану та АВК рекомендується продовжувати до тих пір, поки МНВ не стане  $\geq 2,0$ .

## **Перехід із парентеральних антикоагулянтів на ривароксабан**

Пацієнтам, які застосовують парентеральний лікарський засіб за фіксованою схемою дозування, наприклад, низькомолекулярний гепарин (НМГ), необхідно припинити застосування парентерального лікарського засобу і розпочати застосування ривароксабану за 0-2 години до наступного запланованого введення лікарського засобу.

- ❖ Пацієнти, яким постійно вводять парентерально лікарські засоби, такі як нефракціонований гепарин для внутрішньовенного застосування прийом ривароксабану слід розпочати в момент припинення.

## **Перехід із ривароксабану на парентеральні антикоагулянти**

Ввести першу дозу парентерального антикоагулянту в той час, коли слід було б прийняти наступну дозу ривароксабану.

## **Групи пацієнтів з потенційно вищим ризиком кровотечі**

Як всі антикоагулянти, ривароксабан може підвищувати ризик кровотечі.

Тому застосування ривароксабану протипоказане пацієнтам:

- ❖ з активною клінічно значущою кровотечею;

❖ з патологією або станами, якщо вони вважаються значним фактором ризику розвитку масивної кровотечі. Як наприклад, наявна на даний час або нещодавно діагностована виразка шлунково-кишкового тракту, наявність злоякісних новоутворень з високим ризиком кровотеч, нещодавня травма мозку або хребта, нещодавня операція на мозку, хребті або органі зору, нещодавній внутрішньочерепний крововилив, варикозне розширення вен стравоходу (виявлене чи підозрюване), артеріовенозні мальформації, аневризма судин або значні за розміром внутрішньоспинальні або внутрішньоцеребральні судинні патології;

❖ супутнє лікування будь-якими іншими антикоагулянтами, наприклад, нефракціонований гепарин (НФГ), НМГ (еноксапарин, далтепарин тощо), похідні гепарину (фондапаринукс тощо), пероральні антикоагулянти (варфарин, дабігатрану етексилат, апіксабан тощо), за винятком випадків зміни антикоагулянтної терапії або коли НФГ вводять у дозах, необхідних для підтримки відкритим центральним венозним або артеріальним катетерами;

❖ із захворюваннями печінки, що супроводжуються коагулопатією і клінічно значущим ризиком кровотечі, зокрема пацієнти з цирозом печінки класу В та С за класифікацією Чайлда-П'ю.

Люди літнього віку: ризик кровотечі зростає зі збільшенням віку.

Деякі підгрупи пацієнтів мають підвищений ризик і за ними необхідне ретельне спостереження на предмет виявлення ознак і симптомів розвитку геморагічних ускладнень.

Рішення про лікування цих пацієнтів слід приймати після оцінки співвідношення користі від лікування та ризику кровотечі.

### Пацієнти з порушенням функції нирок

Для дорослих див. рекомендації щодо дозування для пацієнтів з помірною (КлКр 30-49 мл/хв) або тяжкою (КлКр 15-29 мл/хв) нирковою недостатністю. Ривароксабан слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з кліренсом креатиніну 15-29 мл/хв та у пацієнтів із нирковою недостатністю, які одночасно отримують інші лікарські засоби, що підвищують концентрацію ривароксабану в плазмі крові. Не рекомендується застосування ривароксабану у пацієнтів з кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв.

## Пацієнти, які одночасно застосовують інші лікарські засоби

- ❖ Не рекомендується одночасне застосування ривароксабану та системних протигрибкових лікарських засобів азольної групи (таких як кетоконазол, ітраконазол, вориконазол, посаконазол) або інгібіторів ВІЛ-протеази (наприклад, ритонавір).
- ❖ Необхідно дотримуватися обережності при призначенні ривароксабану пацієнтам, які застосовують лікарські засоби, що впливають на гемостаз, наприклад, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), інгібітори агрегації тромбоцитів або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) або інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норепінефрину (ІЗЗСН).
- ❖ Пацієнти з ГКС і пацієнти з ІХС/ЗПА: пацієнти, які отримують антитромбоцитарні засоби, мають отримувати супутнє лікування НПЗЗ тільки в тому випадку, якщо користь перевищує ризик кровотечі.
- ❖ Взаємодія з еритроміцином, кларитроміцином або флуконазолом, ймовірно, не має клінічного значення у більшості пацієнтів, але може бути потенційно значущою у пацієнтів з високим ризиком (про пацієнтів з порушенням функції нирок див. вище).

Дослідження взаємодії проводилися лише серед дорослих пацієнтів. Ступінь взаємодії у педіатричній популяції невідома. Наведені вище попередження слід брати до уваги і при роботі з педіатричними популяціями.

## Пацієнти з іншими факторами ризику розвитку кровотечі

Як й у випадку з іншими антитромботичними лікарськими засобами, ривароксабан не рекомендується пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі, зокрема, якщо присутні:

- ❖ вроджені або набуті порушення згортання крові;
- ❖ неконтрольована тяжка артеріальна гіпертензія;
- ❖ інші захворювання шлунково-кишкового тракту без наявності виразок в активній стадії, які можуть потенційно призводити до геморагічних ускладнень (наприклад запальні захворювання кишечника, езофагіт, гастрит та гастроєзофагеальна рефлюксна

хвороба);

❖ судинна ретинопатія;

❖ бронхоектатична хвороба або легенева кровотеча в анамнезі.

## Пацієнти зі злякисними новоутвореннями

Пацієнти зі злякисними захворюваннями можуть одночасно мати більш високий ризик кровотечі та тромбозу. Індивідуальна користь антитромботичної терапії має бути зважена з ризиком кровотечі у пацієнтів з активним злякисним новоутворенням залежно від розташування пухлини, протипухлинної терапії та стадії захворювання. Пухлини, розташовані в шлунково-кишковому або сечостатевому тракті, були пов'язані з підвищеним ризиком кровотечі під час терапії ривароксабаном.

Пацієнтам зі злякисними новоутвореннями з високим ризиком кровотечі застосування ривароксабану протипоказано (див. вище).

## Інші протипоказання

Ривароксабан протипоказаний протягом періоду вагітності та годування груддю. Жінки з репродуктивним потенціалом повинні уникати вагітності під час лікування ривароксабаном. Ривароксабан також протипоказаний у випадку підвищеної чутливості до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин.

## Передозування

Через обмежену абсорбцію, при застосуванні супратерапевтичних доз (50 мг ривароксабану і вище) очікується ефект насичення, без подальшого збільшення середньої концентрації у плазмі крові; однак дані про застосування ривароксабану у супратерапевтичних дозах у дітей відсутні. У дітей було виявлено зниження відносної біодоступності при збільшенні дози (у мг/кг маси тіла), що свідчить про обмеження всмоктування при більш високих дозах, навіть при прийомі разом з їжею. Існує специфічний лікарський засіб, що нейтралізує фармакодинамічний ефект ривароксабану (див. інформацію щодо лікарського засобу андексанет альфа), однак недостатньо відомостей щодо його застосування у дітей. У разі передозування може бути розглянуто застосування активованого вугілля для зменшення всмоктування.

Якщо у пацієнта, який застосовує ривароксабан, виникає ускладнення у вигляді кровотечі, слід відкласти наступне застосування ривароксабану або припинити лікування, залежно від ситуації. Індивідуальні заходи з усунення кровотечі можуть включати наступне:

- ❖ Симптоматичне лікування, таке як механічна компресія, хірургічне втручання, відновлення водно-електролітного балансу;
- ❖ Гемодинамічна підтримка, переливання препаратів крові або її компонентів;
- ❖ Якщо кровотечу не вдається зупинити за допомогою вищевказаних заходів, слід розглянути можливість застосування специфічного інгібітора фактора Ха (андексанет альфа) або специфічного прокоагулянту, такого як концентрат протромбінового комплексу (PCC), концентрат активованого протромбінового комплексу (APCC) або рекомбінантний фактор VIIa (r-FVIIa). Однак в даний час досвід застосування цих лікарських засобів у пацієнтів, які приймають ривароксабан, є дуже обмежений.

Через високий ступінь зв'язування з протеїнами очікується, що ривароксабан не виводитиметься з організму шляхом діалізу.

## Дослідження показників згортання крові

Ривароксабан не потребує рутинного моніторингу показників коагуляції. Однак визначення концентрації ривароксабану може бути корисним у виняткових клінічних ситуаціях, коли інформація про рівень експозиції може вплинути на прийняття клінічних рішень (наприклад, у разі передозування або необхідності невідкладного хірургічного втручання).

Для вимірювання концентрації ривароксабану можуть застосовуватися тести анти-Ха активності з використанням калібраторів, специфічних для ривароксабану. За клінічними показаннями стан гемостазу також може бути оцінений за допомогою визначення протромбінового часу (ПЧ) з використанням реагенту Neoplastin, як описано в інструкції для медичного застосування.

Під впливом ривароксабану збільшуються показники наступних досліджень згортання крові: ПЧ, активованій частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) і розраховане за ПЧ МНВ. Оскільки МНВ було розроблене для оцінки впливу АВК на ПЧ, використовувати

його для вимірювання активності ривароксабану недоцільно.

Рішення щодо дозування або лікування не повинні ґрунтуватися на показниках МНВ, за винятком випадків переведення з ривароксабану на АВК, як описано вище.

### Огляд дозування для дорослих\*

Показання <sup>1</sup>	Дозування <sup>1</sup>	Особливі популяції <sup>1</sup>
Профілактика інсульту у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь†	<b>Ривароксабан 20 мг один раз на добу</b>	У пацієнтів з порушенням функції нирок з КлКр 15-49 мл/хв † <b>ривароксабан 15 мг один раз на добу</b> ПКВ зі встановленням стента на термін не більше 12 місяців <b>ривароксабан 15 мг один раз на добу</b> плюс інгібітор P2Y12 (наприклад, клопідогрель) ПКВі зі встановленням стента у пацієнтів з порушенням функції нирок при кліренсі креатиніну 30-49 мл/хв† <b>ривароксабан 10 мг один раз на добу</b> плюс інгібітор P2Y12 (наприклад, клопідогрель)
Лікування ТГВ і ТЕЛА, <sup>§</sup> та профілактика рецидивів ТГВ й ТЕЛА у дорослих пацієнтів	Лікування та профілактика рецидиву, дні 1-21 <b>ривароксабан 15 мг два рази на добу</b> Профілактика рецидиву з 22-го дня і далі <b>ривароксабан 20 мг один раз на добу</b> Пролонгована профілактика рецидивів, починаючи з 7-го місяця <b>ривароксабан 10 мг один раз на добу</b> Пролонгована	У пацієнтів з порушенням функції нирок з КлКр 15-49 мл/хв † Лікування та профілактика рецидиву, дні 1-21 <b>ривароксабан по 15 мг два рази на добу</b> Після цього <b>ривароксабан 15 мг один раз на добу</b> замість ривароксабану 20 мг один раз на добу, якщо передбачуваний ризик кровотечі у пацієнта перевищує ризик рецидиву Якщо рекомендована доза ривароксабану становить 10 мг один раз на добу,

Показання <sup>1</sup>	Дозування <sup>1</sup>	Особливі популяції <sup>1</sup>
	профілактика рецидивів, починаючи з 7-го місяця ривароксабан 20 мг один раз на добу у пацієнтів з високим ризиком рецидиву ТГВ або ТЕЛА, таких як: з ускладненими супутніми захворюваннями з рецидивом ТГВ або ТЕЛА при пролонгованій профілактичній терапії ривароксабаном 10 мг	корекція дози не потрібна
Профілактика ВТЕ у дорослих пацієнтів, яким проводять планові операції з протезування кульшового або колінного суглобів	<b>Ривароксабан 10 мг один раз на добу</b>	
Профілактика атеротромботичних явищ у дорослих пацієнтів з ІХС або симптомним ЗПА, які мають високий ризик ішемічних подій	<b>Ривароксабан по 2,5 мг два рази на добу у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою 75–100 мг/добу</b>	
Профілактика атеротромботичних явищ у дорослих пацієнтів після ГКС з підвищеними серцевими біомаркерами	<b>Ривароксабан 2,5 мг два рази на добу у поєднанні зі стандартною антитромбоцитарною терапією</b> (ацетилсаліцилова кислота 75-100 мг/добу окремо або ацетилсаліцилова кислота 75-100 мг/добу плюс клопідогрель 75	

Показання <sup>1</sup>	Дозування <sup>1</sup>	Особливі популяції <sup>1</sup>
	мг/добу або стандартна доза тиклопідину)	

**<sup>1</sup> Ривароксабан в дозах 15 і 20 мг слід застосовувати з їжею**

Пацієнтам, які не можуть ковтати таблетки цілими, таблетку ривароксабану можна подрібнити і змішати з водою або яблучним пюре безпосередньо перед застосуванням, після чого прийняти перорально.

\* Для отримання інформації про дозування для лікування ВТЕ і профілактики рецидивів у дітей, будь ласка, ознайомтеся з таблицею дозування ривароксабану з урахуванням маси тіла на відповідній сторінці.

† З одним або декількома факторами ризику, такими як застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік >75 років, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі.

‡ З обережністю застосовуйте у пацієнтів з кліренсом креатиніну 15-29 мл/хв і у пацієнтів з порушенням функції нирок при одночасному застосуванні інших лікарських засобів, що підвищують концентрацію ривароксабану в плазмі крові.

§ Не рекомендується застосовувати як альтернативу нефракціонованому гепарину у пацієнтів з ТЕЛА, які є гемодинамічно нестабільними або яким може знадобитися тромболізис або емболектомія з легеневої артерії

Повна інформація про лікарський засіб міститься в чинній інструкції для медичного застосування.

#### Скорочення

ГКС – гострий коронарний синдром; АСК – ацетилсаліцилова кислота; 2 р/д – два рази на добу; ІХС – ішемічна хвороба серця; КЛкр – кліренс креатиніну; ТГВ – тромбоз глибоких вен; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; ВІЛ – вірус імунодефіциту людини; МНВ – міжнародне нормалізоване відношення; НМГ – низькомолекулярний гепарин; НПЗП – нестероїдний протизапальний препарат; нФП – неклапанна фібриляція передсердь; 1 р/д – один раз на добу; ЗПА – захворювання периферичних артерій; ПКВ – перкутанне коронарне втручання; ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії; 3 р/д – три рази на добу; АВК – антагоніст вітаміну К; ВТЕ – венозна тромбоемболія; НФГ – нефракціонований гепарин.

Відповідно до вимог Порядку здійснення фармаконагляду, затвердженого наказом МОЗ України від 27 грудня 2006 року №898 (у редакції наказу МОЗ України від 26 вересня 2016 року №996) слід повідомляти про усі підозрювані побічні реакції до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>. Просимо Вас повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції до АТ «Фармак», що знаходиться за адресою: 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63 та на електронну адресу [vigilance@farmak.ua](mailto:vigilance@farmak.ua) або за телефоном call-центру +38 044 496 87 87.