***УВАЖАЕМЫЕ ПАЦИЕНТЫ!***

- Не занимайтесь самолечением!

- При появлении первых симптомов заболевания или признаков недомогания незамедлительно обратитесь к врачу!

- Строго выполняйте все назначения врача!

- При подозрении на неэффективность лечения или прогрессирования заболевания срочно обратитесь к врачу!

- Перед началом приема любого препарата внимательно ознакомьтесь с рекомендациями вашего лечащего врача и инструкцией к препарату!

***Помните,* *ВАШЕ ЗДОРОВЬЕ – РЕСУРС для КАЧЕСТВЕННОЙ и ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОЙ ЖИЗНИ!***

***Уважаемые пациенты, позаботьтесь о своем здоровье сейчас, пока оно не стало беспокоить Вас!***

**Вся** **информация по перечисленным лекарственным препаратам носит справочный характер и не может заменить официальную инструкцию к лекарственному препарату и рекомендации лечащего врача.**

**Информация по ЛС представлена из государственного реестра лекарственных препаратов, официальный сайт:**

<https://grls.minzdrav.gov.ru/>

**и из регистра лекарственных средств России, официальный сайт:**

<https://www.rlsnet.ru/products/rls-spravocnik-lekarstv-21>

***Ривароксабан***

- таблетки по 2,5; 10; 15; 20 мг, дозу и кратность определяет лечащий врач, препарат принимают внутрь, 2 раза в день через равные временные промежутки, во время приема пищи.

- Условия хранения: при температуре не выше 25 °C

***- Побочные действия:***

Подобно всем лекарственным препаратам препарат РИВАРОКСАБАН может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех. Прекратите прием препарата РИВАРОКСАБАН и немедленно обратитесь за медицинской помощью в случае возникновения у Вас признаков, тяжелых нежелательных реакций!

*Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующему (классификация Всемирной организации здравоохранения): очень часто — не менее 10%; часто — не менее 1%, но менее 10%; нечасто — не менее 0,1%, но менее 1%; редко — не менее 0,01%, но менее 0,1%; очень редко — менее 0,01%, включая отдельные сообщения.*

***Серьезные нежелательные реакции***, ***которые часто*** ***наблюдались*** при приеме препарата Ривароксабан (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):

- кровоизлияние в глаз (включая слизистую оболочку глаза (конъюнктиву);

- выраженное снижение артериального давления;

- желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение);

- кровотечения в области мочеполовой системы, включая кровь в моче (гематурия) и обильные кровотечения во время менструации (меноррагия);

- нарушения работы почек, включая изменения в показателях крови (повышение

концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины);

- кровоизлияния после медицинских процедур, включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны

***Серьезные нежелательные реакции***, ***которые нечасто наблюдались*** при приеме

препарата Ривароксабан (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):

- аллергия, которая может сопровождаться появлением сыпи на коже, или отёком лица, губ, языка или горла, что может вызвать затруднение дыхания (ангионевротический отёк);

- снижение количества тромбоцитов в крови (тромбоцитопения);

- увеличение количества тромбоцитов в крови, повышающее вероятность образования тромба (тромбоцитоз (включая повышенное содержание тромбоцитов));

- внутримозговые и внутричерепные кровоизлияния, обморок;

- учащенное сердцебиение (тахикардия);

- нарушение функции печени;

- кровоизлияние в полость сустава (гемартроз)

***Серьезные нежелательные реакции, которые редко наблюдались*** при приеме препарата Ривароксабан (могут возникать не более чем у 1 человека из 1000):

- воспалительное заболевание печени (гепатит, включая гепатоцеллюлярное повреждение);

- кровоизлияния в мышцу;

- скопление крови после разрыва стенки сосуда (сосудистая псевдоаневризма)

***Следующие нежелательные реакции*** ***могут проявляться по-разному*** у каждого конкретного пациента и не исключают необходимость консультации с врачом.

**Частые нежелательные реакции** (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):

- малокровие (анемия);

- головокружение, головная боль;

- носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен;

- боль в животе, тошнота, запор, диарея, рвота, диспепсия;

- кожный зуд, кожная сыпь, синяки (экхимоз);

- кожные и подкожные кровоизлияния;

- боль в конечностях;

- лихорадка, отеки рук и ног, потеря мышечной силы и тонуса, включая слабость, астению;

- повышение уровня печеночных ферментов (повышение активности «печеночных» трансаминаз);

- сгусток свернувшейся крови под кожей (гематома)

**Нечастые нежелательные реакции** (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):

- покраснение кожи, зуд, шелушение, отечность кожи (аллергическая реакция, аллергический

дерматит);

- сухость во рту;

- кожное заболевание аллергического происхождения с появлением сильно зудящих, плоско

бледно-розовых волдырей (крапивница);

- ухудшение общего самочувствия (включая недомогание);

- отклонения показателей анализа крови (повышение концентрации билирубина, повышение активности щелочной фосфатазы, повышение активности ЛДГ, повышение активности липазы, повышение активности амилазы, повышение активности);

- выделение жидкости из раны

**Редкие нежелательные реакции** (могут возникать не более чем у 1 человека из 1000):

- уменьшение поступления желчи (холестаз);

- признаки проблем с печенью - пожелтение кожи и глаз (желтуха);

- локальный отек;

- нарушения в работе органов печени, отражающиеся в показателях крови (повышение концентрации конъюгированного билирубина (при сопутствующем повышении активности

АЛТ или без него)

**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ!**

- лечение пациентов с повышенным риском кровотечения (в т.ч. при врожденной или приобретенной склонности к кровоточивости, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и двенадцатиперстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровотечении в анамнезе);

- лечение пациентов со средней степенью нарушения функции почек (30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови (см. «Взаимодействие»);

- лечение пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (Cl креатинина 15–29 мл/мин) (см. «Особые указания»);

- пациенты, получающие одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, в т.ч. нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты или другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН).

**Сообщение о нежелательных реакциях**

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом.

К ним также относятся любые нежелательные реакции, не указанные в листке- вкладыше.

Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую (см. ниже). Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

*Российская Федерация*

*109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1*

*Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)*

*Телефон: +7 800 550-99-03*

*Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru*

Сайт в информационно-телекоммуникационной

сети

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

***Более подробную информацию о ЛС можно узнать по ссылке на сайте ГРЛС:***

[***https://grls.pharm-portal.ru/grls/ee32a6b1-4fc5-4e43-8bd5-4f3df0052bd6***](https://grls.pharm-portal.ru/grls/ee32a6b1-4fc5-4e43-8bd5-4f3df0052bd6)

***и РЛС:***

[***https://www.rlsnet.ru/active-substance/rivaroksaban-2936***](https://www.rlsnet.ru/active-substance/rivaroksaban-2936)

[***https://www.rlsnet.ru/drugs/ksarelto-37544***](https://www.rlsnet.ru/drugs/ksarelto-37544)

***Меры предосторожности***

***Повышение риска* *развития* *тромботических событий после преждевременного прекращения приема* *ЛС***

Преждевременное прекращение приема любого перорального антикоагулянта, включая ривароксабан, при отсутствии адекватной альтернативной антикоагуляции увеличивает риск развития тромботических событий. Повышение частоты развития инсульта наблюдалось во время перехода с ривароксабана на варфарин в клинических испытаниях у пациентов с фибрилляцией предсердий. Если прием ривароксабана прекращается по причине, отличной от патологического кровотечения или завершения курса терапии, необходимо рассмотреть возможность применения другого антикоагулянта (см. **Клинические исследования**).

***Риск кровотечения***

Ривароксабан увеличивает риск развития кровотечения и может вызвать серьезное или фатальное кровотечение. Принимая решение о назначении ривароксабана пациентам с повышенным риском развития кровотечения, следует сопоставить риск развития тромботических событий с риском кровотечения. Необходимо быстро оценивать любые признаки или симптомы кровопотери и рассмотреть необходимость заменного переливания крови. Следует прекратить прием ривароксабана у пациентов с активным патологическим кровотечением. Конечный T1/2 ривароксабана составляет от 5 до 9 ч у здоровых людей в возрасте от 20 до 45 лет.

Одновременное применение других ЛС, нарушающих гемостаз, увеличивает риск развития кровотечения. К ним относятся ацетилсалициловая кислота, ингибиторы P2Y12-рецепторов тромбоцитов, двойная антитромбоцитарная терапия, другие антитромботические ЛС, фибринолитическая терапия, НПВС (см. «Взаимодействие»), СИОЗС и СИОЗСН.

Одновременный прием ЛС, которые известны как комбинированные ингибиторы P-gp и сильные ингибиторы CYP3A, увеличивает экспозицию ривароксабана и может увеличить риск развития кровотечения (см. «Взаимодействие»).

***Риск кровотечения у пациентов с* *острыми заболеваниями с* *высоким риском кровотечения***

Пациенты с острыми заболеваниями со следующими состояниями подвержены повышенному риску кровотечения при использовании ривароксабана для первичной профилактики ВТЭ: бронхоэктазы в анамнезе, легочная кавитация или легочное кровотечение, активный рак (т.е. прохождение неотложного курса лечения рака в стационаре), активная гастродуоденальная язва в течение 3 мес до лечения, кровотечение в анамнезе в течение 3 мес до лечения или двойная антитромбоцитарная терапия. Ривароксабан не предназначен для первичной профилактики ВТЭ у этих госпитализированных пациентов с острыми заболеваниями и высоким риском кровотечения.

***Реверсия антикоагулянтного эффекта***

Имеется фактор, реверсирующий анти-Ха-факторную активность ривароксабана. Из-за высокого связывания с белками плазмы ривароксабан не поддается диализу (см. **Фармакокинетика**). Ожидается, что протамина сульфат и витамин К не оказывают влияние на антикоагулянтную активность ривароксабана. Можно рассмотреть возможность применения прокоагулянтных веществ, таких как концентрат протромбинового комплекса, активированный концентрат факторов протромбинового комплекса или рекомбинантный VIIa фактор, но это не оценивали в исследованиях клинической эффективности и безопасности. Мониторинг антикоагулянтного эффекта ривароксабана с помощью теста на свертываемость (ПВ, МНО или АЧТВ) или анти-Ха-факторную активность не рекомендуется.

***Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция***

При выполнении нейроаксиальной анестезии (спинальная/эпидуральная анестезия) или спинномозговой пункции, у пациентов, получающих антикоагулянты с целью предотвращения тромбоэмболических осложнений, существует риск развития эпидуральной или спинномозговой гематомы, которая может привести к длительному или перманентному параличу.

С целью снижения потенциального риска кровотечения, ассоциированного с одновременным приемом ривароксабана и выполнением эпидуральной или спинальной анестезии/анальгезии или спинномозговой пункции, следует учитывать фармакокинетический профиль ривароксабана (см. **Фармакокинетика**). Установку или удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию лучше всего проводить тогда, когда антикоагулянтный эффект ривароксабана оценивается как слабый; однако точное время для достижения достаточно низкого антикоагулянтного эффекта у каждого пациента неизвестно.

Постоянный эпидуральный или интратекальный катетер не следует удалять до истечения как минимум двукратного T1/2 (т.е. не ранее чем через 18 ч для молодых пациентов в возрасте от 20 до 45 лет и не ранее чем через 26 ч для пожилых пациентов в возрасте от 60 до 76 лет) после последнего приема ривароксабана (см. **Фармакокинетика**). Следующую дозу ривароксабана не следует принимать ранее чем через 6 ч после удаления катетера. В случае травматичной пункции прием ривароксабана следует отложить на 24 ч.

Если врач решит назначить антикоагулянтную терапию при проведении эпидуральной или спинномозговой анестезии/анальгезии или люмбальной пункции, необходим частый мониторинг для выявления любых признаков или симптомов неврологических нарушений, таких как боль по средней линии спины, сенсорные и моторные нарушения (онемение, покалывание или слабость в ногах), дисфункция кишечника и/или мочевого пузыря. Следует проинструктировать пациентов о необходимости немедленно сообщать, если у них возникнут какие-либо из вышеперечисленных признаков или симптомов. При подозрении на признаки или симптомы гематомы позвоночника необходима срочная диагностика и лечение, включая рассмотрение декомпрессии спинного мозга, даже если такое лечение не может предотвратить или обратить вспять неврологические последствия.

***Применение в гериатрии***

Из общего числа пациентов в клинических исследованиях *RECORD 1–3* по оценке ривароксабана около 54% были в возрасте 65 лет и старше, а около 15% — старше 75 лет. В исследовании *ROCKET AF* примерно 77% были старше 65 лет и около 38% — старше 75 лет. В клинических исследованиях *EINSTEIN DVT, PE* и *Extension* примерно 37% пациентов были старше 65 лет и около 16% — старше 75 лет. В исследовании *EINSTEIN CHOICE* примерно 39% были старше 65 лет и около 12% — старше 75 лет. В исследовании *MAGELLAN* примерно 67% были старше 65 лет и около 37% — старше 75 лет. В исследовании *COMPASS* примерно 76% были старше 65 лет и около 17% — старше 75 лет. В клинических испытаниях эффективность ривароксабана у пожилых людей (65 лет и старше) была аналогична эффективности, наблюдаемой у пациентов моложе 65 лет. Как частота тромботических событий, так и кровотечений была выше у этих пожилых пациентов (см**. Клинические исследования**).

***Применение у пациентов с нарушением функции почек***

В фармакокинетических исследованиях в сравнении со здоровыми субъектами с нормальным клиренсом креатинина экспозиция ривароксабана увеличивалась примерно на 44–64% у субъектов с почечной недостаточностью. Также наблюдалось увеличение фармакодинамических эффектов (см. **Фармакокинетика**).

***Неклапанная фибрилляция предсердий***

Рекомендуется периодически оценивать функцию почек по клиническим показаниям (т.е. более часто в ситуациях, когда функция почек может снижаться) и соответствующим образом корректировать терапию. Необходимо рассмотреть возможность корректировки дозы или прекращения приема ривароксабана у пациентов, у которых развивается острая почечная недостаточность во время его приема.

***Пациенты с хронической болезнью почек, не получающие диализ.***

В исследовании *ROCKET AF* пациенты с Cl креатинина 30–50 мл/мин принимали ривароксабан в дозе 15 мг 1 раз в день, что приводило к концентрациям ривароксабана в сыворотке и клиническим исходам, аналогичным таковым у пациентов с лучшей функцией почек, которые принимали ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз в день. Эффекты ривароксабана у пациентов с Cl креатинина <30 мл/мин не изучали, но ожидается, что прием ривароксабана в дозе 15 мг 1 раз в день приведет к концентрациям ривароксабана в сыворотке, аналогичным таковым у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (см**. Клинические исследования**).

***Пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, находящиеся на диализе.***

В исследования клинической эффективности и безопасности ривароксабана не включали пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на прерывистом гемодиализе, прием ривароксабана в дозе 15 мг 1 раз в день приведет к концентрациям ривароксабана и фармакодинамической активности, сходными с теми, которые наблюдались в исследовании *ROCKET AF* (см**. Клинические исследования**). Неизвестно, приведут ли эти концентрации к снижению риска инсульта и кровотечений у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе, как это было в исследовании *ROCKET AF*.

***Лечение ТГВ и/или ТЭЛА и снижение риска рецидива ТГВ и/или ТЭЛА***

У пациентов с Cl креатинина <30 мл/мин экспозиция ривароксабана и фармакодинамические эффекты увеличиваются по сравнению с этими показателями у пациентов с нормальной функцией почек. Имеются ограниченные клинические данные о пациентах с Cl креатинина от 15 до <30 мл/мин. Нет клинических данных у пациентов с Cl креатинина <15 мл/мин (включая пациентов на диализе).

В исследованиях *EINSTEIN* пациенты с Cl креатинина <30 мл/мин при скрининге были исключены из исследований, но ожидается, что прием ривароксабана приведет к концентрациям ривароксабана в сыворотке крови, аналогичным таковым у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (Cl креатинина от 30 до <50 мл/мин) (см. **Клинические исследования**). Необходимо тщательно наблюдать и своевременно оценивать любые признаки или симптомы кровопотери у пациентов с Cl креатинина от 15 до <30 мл/мин. Следует избегать применения ривароксабана у пациентов с Cl креатинина <15 мл/мин.

Необходимо прекратить прием ривароксабана у пациентов, у которых развивается острая почечная недостаточность во время лечения.

***Профилактика ТГВ после операции по замене тазобедренного или коленного сустава***

У пациентов с Cl креатинина <30 мл/мин экспозиция ривароксабана и фармакодинамические эффекты увеличиваются по сравнению с этими показателями у пациентов с нормальной функцией почек. Имеются ограниченные клинические данные относительно пациентов с Cl креатинина от 15 до 30 мл/мин. Нет клинических данных у пациентов с Cl креатинина <15 мл/мин (включая пациентов на диализе).

Объединенный анализ исследований клинической эффективности *RECORD 1–3* не показал увеличения риска развития кровотечений у пациентов с Cl креатинина от 30 до 50 мл/мин, и сообщалось о возможном увеличении общего числа ВТЭ у этой популяции. В исследованиях *RECORD 1–3* пациенты со значениями Cl креатинина <30 мл/мин при скрининге были исключены из исследований, но ожидается, что прием ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз в день приведет к концентрациям ривароксабана в сыворотке, аналогичным таковым у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (Cl креатинина от 30 до 50 мл/мин) (см. **Клинические исследования**). Необходимо тщательно наблюдать и своевременно оценивать любые признаки или симптомы кровопотери у пациентов с Cl креатинина от 15 до 30 мл/мин. Следует избегать использования ривароксабана у пациентов с Cl креатинина <15 мл/мин.

Необходимо прекратить прием ривароксабана у пациентов, у которых развивается острая почечная недостаточность во время лечения.

***Профилактика ВТЭ у пациентов с острыми заболеваниями* *с* *риском тромбоэмболических осложнений* *и невысоким* *риском кровотечения***

У пациентов с Cl креатинина <30 мл/мин экспозиция ривароксабана и фармакодинамические эффекты увеличиваются по сравнению с этими показателями у пациентов с нормальной функцией почек. Имеются ограниченные клинические данные по пациентам с Cl креатинина от 15 до 30 мл/мин. Нет клинических данных у пациентов с Cl креатинина <15 мл/мин (включая пациентов на диализе).

Пациенты со значениями Cl креатинина <30 мл/мин при скрининге были исключены из исследования *MAGELLAN*. Ожидается, что у пациентов с Cl креатинина <30 мл/мин доза ривароксабана 10 мг 1 раз в день приведет к концентрациям ривароксабана в сыворотке, аналогичным таковым у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (Cl креатинина от 30 до 50 мл/мин) (см. **Клинические исследования**). Необходимо тщательно наблюдать и своевременно оценивать любые признаки или симптомы кровопотери у пациентов с Cl креатинина от 15 до 30 мл/мин. Следует избегать приема ривароксабана у пациентов с Cl креатинина <15 мл/мин.

Необходимо прекратить прием ривароксабана у пациентов, у которых развивается острая почечная недостаточность во время лечения.

***Снижение риска серьезных сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической ИБС или заболеванием периферических артерий***

***Пациенты с хронической болезнью почек, не получающие диализ.***

Пациенты с Cl креатинина <15 мл/мин при скрининге были исключены из исследования *COMPASS*, и для пациентов с Cl креатинина от 15 до 30 мл/мин доступны ограниченные данные. Ожидается, что у пациентов с Cl креатинина <30 мл/мин доза ривароксабана 2,5 мг 2 раза в день обеспечит экспозицию, аналогичную таковой у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (Cl креатинина от 30 до 50 мл/мин) (см. **Клинические исследования**), при которой результаты по эффективности и безопасности были аналогичны результатам при сохраненной функции почек.

***Пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, находящиеся на диализе.***

Нет данных о клинических исходах при использовании ривароксабана с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности на диализе, поскольку эти пациенты не были включены в исследование *COMPASS*. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на прерывистом гемодиализе, прием ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день приведет к концентрациям ривароксабана и фармакодинамической активности, аналогичным тем, которые наблюдались у пациентов с умеренной почечной недостаточностью в исследовании *COMPASS* (см. **Клинические исследования**). Неизвестно, приведут ли эти концентрации к аналогичному снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний и риска кровотечений у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности на диализе, как это было показано в исследовании *COMPASS*.

***Применение у пациентов с нарушением функции печени***

В фармакокинетическом исследовании в сравнении со здоровыми субъектами с нормальной функцией печени, увеличение AUC на 127% наблюдалось у субъектов с умеренной печеночной недостаточностью (класс В по классификации Чайлд-Пью).

Безопасность или фармакокинетика ривароксабана у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс C по классификации Чайлд-Пью) не оценивали (см. **Фармакокинетика**).

Следует избегать приема ривароксабана у пациентов с умеренным (класс В по классификации Чайлд-Пью) и тяжелым (класс С по классификации Чайлд-Пью) нарушением функции печени или с любым заболеванием печени, ассоциированным с коагулопатией, т.к. экспозиция ривароксабана и риск кровотечения могут увеличиваться.

***Применение с P-gp и сильными ингибиторами или индукторами*** ***CYP3A***

Необходимо избегать одновременного применения ривароксабана с известными комбинированными P-gp и сильными ингибиторами CYP3А (см. «Взаимодействие»).

Необходимо избегать одновременного применения ривароксабана с известными комбинированными P-gp и сильными индукторами CYP3A (см. «Взаимодействие»).

***Риск кровотечения при беременности***

Беременным женщинам ривароксабан следует применять только в том случае, если потенциальная польза превышает возможный риск для матери и плода. Дозирование ривароксабана при беременности не изучали. Антикоагулянтный эффект ривароксабана невозможно контролировать с помощью стандартных лабораторных исследований. Следует незамедлительно оценить любые признаки или симптомы, указывающие на потерю крови (например, падение Hb и/или гематокрита, гипотензию или дистресс плода).

***Пациенты с*** ***искусственными*** ***клапанами сердца***

Основываясь на данных исследования *GALILEO*, прием ривароксабана не рекомендуется пациентам, перенесшим транскатетерную замену аортального клапана, поскольку пациенты, рандомизированные для приема ривароксабана, имели более высокие показатели смертности и кровотечений по сравнению с пациентами, рандомизированными для лечения антиагрегантами. Безопасность и эффективность ривароксабана не изучали у пациентов с другими искусственными клапанами сердца или у пациентов после иных вмешательств на клапанах. Прием ривароксабана не рекомендуется пациентам с искусственными клапанами сердца.

***Пациенты с острой гемодинамически нестабильной ТЭЛА*** ***или пациенты, которым требуется*** ***проведение*** ***тромболизиса или легочной*** ***эмболэктомии***

Ривароксабан не рекомендуется в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у пациентов с гемодинамически нестабильной ТЭЛА, или у пациентов, которые могут нуждаться в проведении тромболизиса или легочной эмболэктомии.

***Повышенный риск тромбоза у пациентов с тройным*** ***позитивным*** ***антифосфолипидным синдромом***

Применение пероральных антикоагулянтов прямого действия, включая ривароксабан, не рекомендуется у пациентов с тройным позитивным антифосфолипидным синдромом. У таких пациентов (особенно тех, которые имеют тройной позитивный результат (наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину I) лечение пероральными антикоагулянтами было ассоциировано с увеличением частоты рецидивов тромботических событий в сравнении с терапией АВК.

**Побочные действия вещества Ривароксабан**

**Опыт клинических испытаний**

Поскольку клинические испытания проводятся с различным набором условий, частота побочных реакций, наблюдаемая в этих клинических испытаниях, не может напрямую сравниваться с частотой в других клинических испытаниях и может не отражать показатели, наблюдаемые в клинической практике.

В ходе клинических исследований по одобренным показаниям 31691 пациент получал ривароксабан. В их число вошли 7111 пациентов, которые получали ривароксабан в дозе 15 или 20 мг перорально 1 раз в день в среднем в течение 19 мес (5558 в течение 12 мес и 2512 в течение 24 мес) для снижения риска инсульта и системной тромбоэмболии при неклапанной фибрилляции предсердий *(ROCKET AF)*; 6962 пациента, которые получали ривароксабан в дозе 15 мг перорально 2 раза в день в течение 3 нед, а затем в дозе 20 мг перорально 1 раз в день для лечения ТГВ или ТЭЛА *(EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE)*, в дозе 10 или 20 мг перорально 1 раз в день *(EINSTEIN Extension, EINSTEIN CHOICE*) для снижения риска рецидива ТГВ и/или ТЭЛА; 4487 пациентов, которые получали ривароксабан в дозе 10 мг перорально 1 раз в день для профилактики ТГВ после операции по замене тазобедренного или коленного сустава (*RECORD 1–3*); 3997 пациентов, которые получали 10 мг перорально 1 раз в день для профилактики ВТЭ и смерти, связанной с ВТЭ, у пациентов с острыми заболеваниями *(MAGELLAN)* и 9134 пациента, которые получали ривароксабан в дозе 2,5 мг перорально 2 раза в день в комбинации со 100 мг ацетилсалициловой кислоты 1 раз в день, для снижения риска серьезных сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической ИБС или заболеванием периферических артерий *(COMPASS)*.

***Кровотечение***

Наиболее частыми побочными реакциями ривароксабана были кровотечения (см. «Меры предосторожности»).

***Неклапанная фибрилляция предсердий***

В исследовании *ROCKET AF* наиболее частыми побочными реакциями, связанными с перманентным прекращением приема ЛС, были случаи кровотечения, частота которых составила 4,3% в группе ривароксабана по сравнению с 3,1% в группе варфарина. Частота прекращения приема из-за нежелательных явлений, не связанных с кровотечением, была одинаковой в обеих группах лечения.

В таблице показано число пациентов с различными типами кровотечений в исследовании *ROCKET AF*.

Таблица

**Случаи кровотечений при ROCKET AF1 — при лечении плюс 2 дня**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Параметр** | **Ривароксабан, N=7111, n (%/год)** | **Варфарин, N=7125, n (%/год)** | **Ривароксабан vs варфарин, отношение рисков (95% ДИ)** |
| Большое кровотечение2 | 395 (3,6) | 386 (3,5) | 1,04 (0,9; 1,2) |
| Внутричерепное кровоизлияние3 | 55 (0,5) | 84 (0,7) | 0,67 (0,47; 0,93) |
| Геморрагический инсульт4 | 36 (0,3) | 58 (0,5) | 0,63 (0,42; 0,96) |
| Другое внутричерепное кровоизлияние | 19 (0,2) | 26 (0,2) | 0,74 (0,41; 1,34) |
| Желудочно-кишечное кровотечение5 | 221 (2) | 140 (1,2) | 1,61 (1,3; 1,99) |
| Фатальное кровотечение:6  - внутричерепное кровоизлияние;  - невнутричерепное кровотечение | 27 (0,2) | 55 (0,5) | 0,5 (0,31; 0,79) |
| 24 (0,2) | 42 (0,4) | 0,58 (0,35; 0,96) |
| 3 (0) | 13 (0,1) | 0,07 (0,42; 0,82) |

1 Случаи кровотечений в каждой подкатегории подсчитывались 1 раз для каждого пациента, но пациенты могли внести свой вклад в несколько подкатегорий. Эти случаи наблюдались во время лечения или в течение 2 дней после прекращения лечения.

2 Определено как клинически очевидное кровотечение, связанное со снижением Hb на ≥2 г/дл, переливанием ≥2 единиц упакованных эритроцитов или цельной крови, кровотечение в критическом месте или с летальным исходом.

3 Случаи внутричерепного кровоизлияния включали внутрипаренхиматозную, внутрижелудочковую, субдуральную, субарахноидальную и/или эпидуральную гематому.

4 Геморрагический инсульт в этой таблице специально относится к нетравматической внутрипаренхиматозной и/или внутрижелудочковой гематоме у пациентов, получавших лечение плюс 2 дня.

5 Желудочно-кишечные кровотечения включали кровотечение из верхних и нижних отделов ЖКТ и ректальное кровотечение.

6 Фатальным кровотечением считали смерть с основной причиной смерти от кровотечения.

***Лечение ТГВ и/или ТЭЛА***

***Исследования EINSTEIN DVT и EINSTEIN PE***

В объединенном анализе клинических исследований *EINSTEIN DVT* и *EINSTEIN PE* наиболее частыми побочными реакциями, приводившими к перманентному прекращению применения ЛС, были кровотечения, при этом частота встречаемости в группе пациентов, получавших ривароксабан, по сравнению с таковой в группе пациентов, получавших эноксапарин натрия/АВК, составила 1,7 против 1,5% соответственно. Средняя продолжительность лечения составляла 208 дней для пациентов, получавших ривароксабан, и 204 дня для пациентов, получавших эноксапарин натрия/АВК.

В таблице показано число пациентов, у которых наблюдались большие кровотечения, в объединенном анализе исследований *EINSTEIN DVT* и *EINSTEIN PE*.

Таблица

**Случаи кровотечений1 в объединенном анализе исследований *EINSTEIN DVT* и *EINSTEIN PE***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Параметр** | **Ривароксабан2, N=4130, n (%)** | **Эноксапарин натрия/АВК2, N=4116, n (%)** |
| Случаи большого кровотечения | 40 (1) | 72 (1,7) |
| Фатальное кровотечение | 3 (<0,1) | 8 (0,2) |
| Внутричерепное | 2 (<0,1) | 4 (<0,1) |
| Нефатальное кровотечение в критический орган | 10 (0,2) | 29 (0,7) |
| Внутричерепное3 | 3 (<0,1) | 10 (0,2) |
| Забрюшинное3 | 1 (<0,1) | 8 (0,2) |
| Внутриглазное3 | 3 (<0,1) | 2 (<0,1) |
| Внутрисуставное3 | 0 | 4 (<0,1) |
| Нефатальное кровотечение в некритический орган4 | 27 (0,7) | 37 (0,9) |
| Снижение Hb ≥2 г/дл | 28 (0,7) | 42 (1) |
| Переливание ≥2 единиц цельной крови или упакованных эритроцитов | 18 (0,4) | 25 (0,6) |
| Клинически значимое немассивное кровотечение | 357 (8,6) | 357 (8,7) |
| Любое кровотечение | 1169 (28,3) | 1153 (28) |

1 Случаи кровотечений, произошедшие после рандомизации и в течение 2 дней после последней дозы исследуемого ЛС. Хотя у пациента могло быть 2 или более случаев, пациент учитывался в категории только один раз.

2 Схема лечения в исследованиях *EINSTEIN DVT* и *EINSTEIN PE:* ривароксабан 15 мг 2 раза в день в течение 3 нед, затем 20 мг 1 раз в день; эноксапарин натрия/АВК (эноксапарин натрия: 1 мг/кг 2 раза в день, АВК: индивидуально титруемые дозы для достижения целевого МНО 2,5 (диапазон: 2–3).

3 Случаи больших кровотечений, возникших в связи с лечением, у как минимум >2 субъектов в любой объединенной группе лечения.

4 Большое кровотечение, которое не является фатальным или в критический орган, но приводит к снижению Hb ≥2 г/дл и/или переливанию ≥2 единиц цельной крови или упакованных эритроцитов.

***Снижение риска рецидива ТГВ и/или ТЭЛА***

***Исследование EINSTEIN CHOICE***

В клиническом исследовании *EINSTEIN CHOICE* наиболее частыми побочными реакциями, связанными с перманентным прекращением приема ЛС, были кровотечения, частота которых составила 1% для ривароксабана в дозе 10 мг, 2% для ривароксабана в дозе 20 мг и 1% для ацетилсалициловой кислоты (Аспирин) в дозе 100 мг. Средняя продолжительность лечения составляла 293 дня для пациентов, получавших ривароксабан в дозе 10 мг, и 286 дней для пациентов, получавших ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг.

В таблице показано число пациентов, у которых наблюдались кровотечения в исследовании *EINSTEIN CHOICE*.

Таблица

**Случаи кровотечений1 в исследовании *EINSTEIN CHOICE***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Параметр** | **Ривароксабан2 10 мг, N=1127, n (%)** | **Ацетилсалициловая кислота2 100 мг, N=1131, n (%)** |
| Случаи большого кровотечения | 5 (0,4) | 3 (0,3) |
| Фатальное кровотечение | 0 | 1 (<0,1) |
| Нефатальное кровотечение в критический орган | 2 (0,2) | 1 (<0,1) |
| Нефатальное кровотечение в некритический орган3 | 3 (0,3) | 1 (<0,1) |
| Клинически значимое немассивное кровотечение4 | 22 (2) | 20 (1,8) |
| Любое кровотечение | 151 (13,4) | 138 (12,2) |

1 Случаи кровотечений, произошедшие после рандомизации и в течение 2 дней после последней дозы исследуемого ЛС. Хотя у пациента могло быть 2 или более случаев, пациент учитывался в категории только один раз.

2 Схема лечения: ривароксабан 10 мг 1 раз в день или ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз в день.

3 Большое кровотечение, которое не является фатальным или в критический орган, но приводит к снижению Hb ≥2 г/дл и/или переливанию ≥2 единиц цельной крови или упакованных эритроцитов.

4 Кровотечение, которое было клинически явным, не соответствовало критериям большого кровотечения, но было связано с медицинским вмешательством, незапланированным контактом с врачом, временным прекращением лечения, дискомфортом для пациента или нарушением повседневной активности.

В исследовании *EINSTEIN CHOICE* отмечалось увеличение частоты развития кровотечений, включая большие кровотечения и клинически значимые немассивные кровотечения в группе ривароксабана 20 мг по сравнению с группами ривароксабана 10 мг или ацетилсалициловой кислоты 100 мг.

***Профилактика ТГВ после операции по замене тазобедренного или коленного сустава***

В клинических испытаниях *RECORD* общая частота побочных реакций, приведших к перманентному прекращению лечения, составила для ривароксабана 3,7%.

Частота случаев больших кровотечений и любых кровотечений, наблюдаемых у пациентов в клинических испытаниях *RECORD*, показана в таблице.

Таблица

**Случаи кровотечений1 у пациентов, перенесших операцию по замене тазобедренного или коленного сустава (*RECORD 1-3*)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Ривароксабан 10 мг** | **Эноксапарин натрия2** |
| **Всего пролеченных пациентов** | **N=4487, n (%)** | **N=4524, n (%)** |
| Случаи большого кровотечения | 14 (0,3) | 9 (0,2) |
| Фатальное кровотечение | 1 (<0,1) | 0 |
| Кровотечение в критический орган | 2 (<0,1) | 3 (0,1) |
| Кровотечение, потребовавшее повторной операции | 7 (0,2) | 5 (0,1) |
| Внеоперационное кровотечение, потребовавшее переливания >2 единиц цельной крови или концентрата клеток | 4 (0,1) | 1 (<0,1) |
| Случаи любого кровотечения3 | 261 (5,8) | 251 (5,6) |
| **Исследования при хирургии тазобедренного сустава** | **N=3281, n (%)** | **N=3298, n (%)** |
| Случаи большого кровотечения | 7 (0,2) | 3 (0,1) |
| Фатальное кровотечение | 1 (<0,1) | 0 |
| Кровотечение в критический орган | 1 (<0,1) | 1 (<0,1) |
| Кровотечение, потребовавшее повторной операции | 2 (0,1) | 1 (<0,1) |
| Внеоперационное кровотечение, потребовавшее переливания >2 единиц цельной крови или концентрата клеток | 3 (0,1) | 1 (<0,1) |
| Случаи любого кровотечения3 | 201 (6,1) | 191 (5,8) |
| **Исследование при хирургии коленного сустава** | **N=1206, n (%)** | **N=1226, n (%)** |
| Случаи большого кровотечения | 7 (0,6) | 6 (0,5) |
| Фатальное кровотечение | 0 | 0 |
| Кровотечение в критический орган | 1 (0,1) | 2 (0,2) |
| Кровотечение, потребовавшее повторной операции | 5 (0,4) | 4 (0,3) |
| Внеоперационное кровотечение, потребовавшее переливания >2 единиц цельной крови или концентрата клеток | 1 (0,1) | 0 |
| Случаи любого кровотечения3 | 60 (5) | 60 (4,9) |

1 Случаи кровотечений, возникавшие в любое время после первой дозы двойного слепого медикаментозного лечения (которые могли быть до применения активного вещества) до двух дней после последней дозы в двойном слепом исследовании медикаментозного лечения. У пациентов могло быть более одного случая.

2 Включая плацебо-контролируемый период в исследовании *RECORD 2*, доза эноксапарина натрия составляла 40 мг 1 раз в день *(RECORD 1-3).*

3 Включая случаи большого кровотечения.

После лечения ривароксабаном большинство осложнений в виде больших кровотечений (≥60%) отмечалось в течение первой недели после операции.

***Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов с острыми заболеваниями* *с* *риском тромбоэмболических осложнений* *и* *невысоким* *риском кровотечения***

В исследовании *MAGELLAN* наиболее частыми побочными реакциями, ассоциированными с перманентным прекращением приема ЛС, были случаи кровотечений. Наблюдались случаи легочного кровотечения и легочного кровотечения с бронхоэктазией. Пациенты с бронхоэктазией/легочной кавитацией, активным раком (например, проходящие активное лечение рака в стационаре), двойной антитромбоцитарной терапией или активной гастродуоденальной язвой или любым кровотечением в предыдущие 3 мес все имели кровотечения в большей степени при применении ривароксабана по сравнению с эноксапарином натрия /плацебо и эти данные были исключены из всех данных исследования *MAGELLAN*, представленных в таблице 14. Частота кровотечений, приведших к отмене ЛС, составила 2,5% для ривароксабана по сравнению с 1,4% для эноксапарина натрия/плацебо.

В таблице показано количество пациентов, у которых наблюдались различные типы кровотечений в исследовании *MAGELLAN*.

Таблица

**Случаи кровотечения в исследовании *MAGELLAN*1— анализ безопасности — во время лечения плюс 2 дня**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Исследование *MAGELLAN*2** | **Ривароксабан 10 мг, N=3218, n (%)** | **Эноксапарин натрия 40 мг/плацебо, N=3229, n (%)** |
| Большое кровотечение3,4 | 22 (0,7) | 15 (0,5) |
| Кровотечение из критического места | 7 (0,2) | 4 (0,1) |
| Фатальное кровотечение5 | 3 (<0,1) | 1 (<0,1) |
| Клинически значимое немассивное кровотечение | 93 (2,9) | 34 (1,1) |

1 Пациенты с высоким риском кровотечения (т.е. бронхоэктазия/легочная кавитация, активный рак, двойная антитромбоцитарная терапия или активная язва гастродуоденальной зоны или любое кровотечение в предыдущие 3 мес) были исключены.

2 Пациенты получали ривароксабан или плацебо 1 раз в день в течение (35±4) дней, начиная с госпитализации и продолжая после выписки из больницы, или получали эноксапарин натрия или плацебо 1 раз в день в течение (10±4) дней в больнице.

3 Определено как клинически явное кровотечение, ассоциированное с падением Hb на ≥2 г/дл, переливанием ≥2 единиц концентрата эритроцитов или цельной крови, кровотечением в критическом органе или с фатальным исходом.

4 Большое кровотечение в каждой подкатегории подсчитывали 1 раз для каждого пациента, но пациенты могли внести свой вклад в несколько подкатегорий. Эти случаи наблюдались во время лечения или в течение 2 дней после прекращения лечения.

5 Фатальным кровотечением считали смерть с основной причиной смерти от кровотечения.

***Снижение риска серьезных сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической ИБС или заболеванием периферических* *артерий***

В исследовании *COMPASS* наиболее частыми побочными реакциями, ассоциированными с перманентным прекращением приема ЛС, были кровотечения, частота которых составила 2,7% для ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в дозе 100 мг 1 раз в день по сравнению с 1,2% для ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг 1 раз в день.

В таблице показано количество пациентов, у которых наблюдались различные типы случаев большого кровотечения в исследовании *COMPASS*.

Таблица

**Случаи большого кровотечения1 в исследовании *COMPASS —*во время лечения плюс 2 дня**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Параметр | Ривароксабан плюс ацетилсалициловая кислота2, N=9134, n (%) | Ацетилсалициловая кислота одна2, N=9107, n (%) | Ривароксабан плюс ацетилсалициловая кислота vs ацетилсалициловая кислота одна, отношение рисков (95% ДИ) |
| Модифицированное по *ISTH*3 большое кровотечение4 | 263 (1,6) | 144 (0,9) | 1,84 (1,5; 2,26) |
| *Случаи фатального кровотечения* | 12 (<0,1) | 8 (<0,1) | 1,51 (0,62; 3,69) |
| Внутричерепное кровоизлияние | 6 (<0,1) | 3 (<0,1) | 2,01 (0,5; 8,03) |
| Невнутричерепное | 6 (<0,1) | 5 (<0,1) | 1,21 (0,37; 3,96) |
| *Симптоматическое кровотечение из критического органа (нефатальное)* | 58 (0,3) | 43 (0,3) | 1,36 (0,91; 2,01) |
| Внутричерепное кровоизлияние | 23 (0,1) | 21 (0,1) | 1,09 (0,61; 1,98) |
| Геморрагический инсульт | 18 (0,1) | 13 (<0,1) | 1,38 (0,68; 2,82) |
| Другое внутричерепное кровоизлияние | 6 (<0,1) | 9 (<0,1) | 0,67 (0,24; 1,88) |
| *Кровотечение в месте операции, требующее повторной операции (без фатального исхода, не в критическом органе)* | 7 (<0,1) | 6 (<0,1) | 1,17 (0,39; 3,48) |
| *Кровотечение, ведущее к госпитализации (без фатального исхода, не в критическом органе, не требующее повторной операции)* | 188 (1,1) | 91 (0,5) | 2,08 (1,62; 2,67) |
| Большое желудочно-кишечное кровотечение | 117 (0,1) | 49 (0,3) | 2,4 (1,72; 3,35) |

1 Случаи большого кровотечения в каждой подкатегории подсчитывали 1 раз у пациента, но пациенты могли внести свой вклад в несколько подкатегорий. Эти события произошли во время лечения или в течение 2 дней после прекращения лечения.

2 Схема лечения: ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день плюс ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз в день или ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз в день.

3 *ISTH*: Международное общество специалистов по тромбозам и гемостазу.

4 Определено как 1) фатальное кровотечение или 2) симптоматическое кровотечение из критической области или органа, например внутрисуставное, внутримышечное с компартмент-синдромом, внутриспинальное, внутричерепное, внутриглазное, респираторное, перикардиальное, печеночное, поджелудочное, забрюшинное, из надпочечников или почки; или 3) кровотечение в операционном поле, требующее повторной операции, или 4) кровотечение, ведущее к госпитализации.

***Другие побочные реакции***

Негеморрагические побочные реакции, зарегистрированные у ≥1% пациентов, получавших ривароксабан в исследованиях *EINSTEIN DVT* и *EINSTEIN PE*, показаны в таблице.

Таблица

**Другие побочные реакции1, о которых сообщалось у ≥1% пациентов, получавших ривароксабан, в исследованиях *EINSTEIN DVT* и *EINSTEIN PE***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Система организма/неблагоприятная реакция** |  |  |
| **Исследование *EINSTEIN DVT*** | **Ривароксабан 20 мг, N=1718, n (%)** | **Эноксапарин натрия/АВК, N=1711, n (%)** |
| Со стороны ЖКТ | | |
| Боль в животе | 46 (2,7) | 25 (1,5) |
| Общие расстройства и реакции в месте введения | | |
| Усталость | 24 (1,4) | 15 (0,9) |
| Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани | | |
| Боль в спине | 50 (2,9) | 31 (1,8) |
| Мышечный спазм | 23 (1,3) | 13 (0,8) |
| Со стороны нервной системы | | |
| Головокружение | 38 (2,2) | 22 (1,3) |
| Нарушение психики | | |
| Тревога | 24 (1,4) | 11 (0,6) |
| Депрессия | 20 (1,2) | 10 (0,6) |
| Инсомния | 28 (1,6) | 18 (1,1) |
| Исследование *EINSTEIN PE* | Ривароксабан 20 мг, N=2412, n (%) | Эноксапарин натрия/АВК, N=2405, n (%) |
| Со стороны кожи и подкожной клетчатки | | |
| Прурит | 53 (2,2) | 27 (1,1) |

1 Побочная реакция с относительным риском >1,5 для ривароксабана по сравнению с компаратором.

Негеморрагические побочные реакции, зарегистрированные у ≥1% пациентов, получавших ривароксабан в исследованиях *RECORD 1–3*, представлены в таблице.

Таблица

**Другие лекарственные побочные реакции1, отмеченные у ≥1% пациентов, получавших ривароксабан, в исследованиях *RECORD 1–3***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Система организма/неблагоприятная реакция** | **Ривароксабан 10 мг, N=4487, n (%)** | **Эноксапарин натрия2, N=4524, n (%)** |
| Травмы, отравления и осложнения процедур | | |
| Секреция из раны | 125 (2,8) | 89 (2) |
| Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани | | |
| Боль в конечности | 74 (1,7) | 55 (1,2) |
| Мышечный спазм | 52 (1,2) | 32 (0,7) |
| Со стороны нервной системы | | |
| Обморок | 55 (1,2) | 32 (0,7) |
| Со стороны кожи и подкожной клетчатки | | |
| Прурит | 96 (2,1) | 79 (1,8) |
| Волдыри | 63 (1,4) | 40 (0,9) |

1 Побочная реакция, возникавшая в любое время после первой дозы двойного слепого медикаментозного лечения, которая могла быть до применения активного вещества, до двух дней после последней дозы двойного слепого исследования ЛС.

2 Включая плацебо-контролируемый период исследования *RECORD 2*, доза эноксапарина натрия оставляла 40 мг 1 раз в день *(RECORD 1–3).*

**Постмаркетинговый опыт**

Следующие побочные реакции были выявлены во время применения ривароксабана в постмаркетинговый период. Поскольку об этих реакциях сообщается добровольно от популяции неопределенного размера, не всегда возможно надежно оценить их частоту или установить причинную связь с экспозицией ЛС.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* агранулоцитоз, тромбоцитопения.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* желтуха, холестаз, гепатит (включая гепатоцеллюлярное поражение).

*Со стороны иммунной системы:* гиперчувствительность, анафилактическая реакция, анафилактический шок, ангионевротический отек.

*Со стороны нервной системы:* гемипарез.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* синдром Стивенса-Джонсона, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (*DRESS*-синдром).