МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Эликвис®

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 5 мг

Бристол-Майерс Сквибб Мэнюфэкчуринг Компани, США

345, Парк-авеню, г. Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 301116 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА **Фармакодинамика** Апиксабан представляет собой мощный прямой ингибитор FXa, обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента. Препарат предназначен для перорального применения. Для реализации антитромботической активности апиксабана не требуется наличия антитромбина III. Апиксабан ингибирует свободный и связанный FXa, а также активность протромбиназы. Апиксабан не	**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА** **Фармакодинамика** Апиксабан представляет собой мощный прямой ингибитор FXa, обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента. Препарат предназначен для перорального применения. Для реализации антитромботической активности апиксабана не требуется наличия антитромбина III. Апиксабан ингибирует свободный и связанный FXa, а также активность протромбиназы.

100671

ЛП 002007-301116

Старая редакция	Новая редакция
оказывает непосредственного прямого влияния на агрегацию тромбоцитов, но опосредованно ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином. За счет ингибирования активности FXa апиксабан предотвращает образование тромбина и тромбов. В результате подавления FXa изменяются значения показателей системы свертывания крови: удлиняется протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и происходит увеличение международного нормализованного отношения (МНО). Изменения этих показателей при применении препарата в терапевтической дозе незначительны и в большой степени вариабельны. Поэтому использование их с целью оценки фармакодинамической активности апиксабана не рекомендуется. Ингибирование апиксабаном активности FXa доказано с помощью хромогенного теста с использованием гепарина Rotachrom. Изменение анти-FXa активности прямо пропорционально повышению концентрации апиксабана в плазме крови, при этом максимальные значения активности наблюдаются при достижении максимальной концентрации апиксабана в плазме крови. Линейная зависимость между концентрацией и анти-FXa активностью апиксабана регистрируется в широком диапазоне терапевтических доз препарата.	Апиксабан не оказывает непосредственного прямого влияния на агрегацию тромбоцитов, но опосредованно ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином. За счет ингибирования активности FXa апиксабан предотвращает образование тромбина и тромбов. В результате подавления FXa изменяются значения показателей системы свертывания крови: удлиняется протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и происходит увеличение международного нормализованного отношения (МНО). Изменения этих показателей при применении препарата в терапевтической дозе незначительны и в большой степени вариабельны. Поэтому использование их с целью оценки фармакодинамической активности апиксабана не рекомендуется. В тесте генерации тромбина апиксабан снижал эндогенный тромбиновый потенциал — показатель образования тромбина в плазме крови человека. Ингибирование апиксабаном активности FXa доказано с помощью хромогенного теста с использованием гепарина Rotachrom. Изменение анти-FXa активности прямо пропорционально повышению концентрации апиксабана в плазме крови, при этом максимальные значения активности наблюдаются при достижении

100671

ЛП 002007-301116

Старая редакция	Новая редакция
Изменения анти-FXa активности при изменении дозы и концентрации апиксабана более выражены и менее вариабельны, чем показатели свертывания крови. В таблице 1 показаны предполагаемые равновесные концентрации и анти-FXa активность при применении препарата апиксабан по каждому из показаний. У пациентов, получающих апиксабан после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, отношение максимального и минимального уровня анти-FXa активности в интервале между приемом доз препарата не превышает 1,6. У пациентов, получающих апиксабан по поводу профилактики инсульта и системной тромбоэмболии при неклапанной фибрилляции предсердий, данное отношение составляет менее 1,7, а у пациентов, получающих апиксабан по поводу лечения тромбоза глубоких вен и профилактики рецидивов тромбозов глубоких вен - менее 2,2.	максимальной концентрации апиксабана в плазме крови. Линейная зависимость между концентрацией и анти-FXa активностью апиксабана регистрируется в широком диапазоне терапевтических доз препарата. Изменения анти-FXa активности при изменении дозы и концентрации апиксабана более выражены и менее вариабельны, чем показатели свертывания крови. В таблице 1 показаны предполагаемые равновесные концентрации и анти-FXa активность при применении препарата апиксабан по каждому из показаний. У пациентов, получающих апиксабан после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, отношение максимального и минимального уровня анти-FXa активности в интервале между приемом доз препарата не превышает 1,6. У пациентов, получающих апиксабан по поводу профилактики инсульта и системной тромбоэмболии при неклапанной фибрилляции предсердий, данное отношение составляет менее 1,7, а у пациентов, получающих апиксабан по поводу лечения тромбоза глубоких вен и профилактики рецидивов тромбозов глубоких вен - менее 2,2.

100671

ЛП 002007-301116

Старая редакция	Новая редакция

Таблица 1. Предполагаемые равновесные концентрации (нг/мл) и анти-FXa активность (IU/мл)

	Апиксабан Cmax	**Апиксабан Cmin**	**Anti-Xa Активность апиксабана Max**	**Anti-Xa Активность апиксабана Min**
	Медиана [5th, 95th Персентиль]			
Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава				
2,5 мг 2 раза в день	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1.3 [0.67, 2.4]	0.84 [0.37, 1.8]
Профилактика инсультов и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий				
2,5 мг 2 раза в день*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1.8 [1.0, 3.3]	1.2 [0.51, 2.4]

Таблица 1. Предполагаемые равновесные концентрации (нг/мл) и анти-FXa активность (IU/мл)

	Апиксабан Cmax	**Апиксабан Cmin**	**Anti-Xa Активность апиксабана Max**	**Anti-Xa Активность апиксабана Min**
	Медиана [5th, 95th Персентиль]			
Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава				
2,5 мг 2 раза в день	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1.3 [0.67, 2.4]	0.84 [0.37, 1.8]
Профилактика инсультов и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий				
2,5 мг 2 раза в день*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1.8 [1.0, 3.3]	1.2 [0.51, 2.4]

100671

ЛП 002007-301116

Старая редакция					Новая редакция				
5 мг 2 раза в день	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2.6 [1.4, 4.8]	1.5 [0.61, 3.4]	5 мг 2 раза в день	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2.6 [1.4, 4.8]	1.5 [0.61, 3.4]
Лечение тромбоэмболии					Лечение тромбоэмболии				
2,5 мг 2 раза в день	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1.1 [0.47, 2.4]	0.51 [0.17, 1.4]	2,5 мг 2 раза в день	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1.1 [0.47, 2.4]	0.51 [0.17, 1.4]
5 мг 2 раза в день	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2.1 [0.93, 4.8]	1.0 [0.35, 2.8]	5 мг 2 раза в день	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2.1 [0.93, 4.8]	1.0 [0.35, 2.8]
10 мг 2 раза в день	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4.0 [1.8, 9.1]	1.9 [0.65, 5.3]	10 мг 2 раза в день	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4.0 [1.8, 9.1]	1.9 [0.65, 5.3]
* Корректировка дозы согласно критериям снижения дозы в исследовании ARISTOTLE.					* Корректировка дозы согласно критериям снижения дозы в исследовании ARISTOTLE.				
На фоне терапии апиксабаном не требуется проведения рутинного мониторинга его антикоагуляционного эффекта, однако выполнение калиброванного количественного теста анти-FXa активности может быть полезным в ситуациях, когда информация о наличии апиксабана					На фоне терапии апиксабаном не требуется проведения рутинного мониторинга его антикоагуляционного эффекта, однако выполнение калиброванного количественного теста анти-FXa активности может быть полезным в ситуациях, когда информация о наличии				

100677

ЛП 002007-301116

Старая редакция	Новая редакция
в крови может быть полезна для принятия решения о продолжении терапии. В сравнении с варфарином на фоне применения апиксабана отмечается меньшее число кровотечений, включая внутричерепное кровоизлияние.	апиксабана в крови может быть полезна для принятия решения о продолжении терапии. В сравнении с варфарином на фоне применения апиксабана отмечается меньшее число кровотечений, включая внутричерепное кровоизлияние.
Фармакокинетика *Всасывание* Абсолютная биодоступность апиксабана достигает 50 % при его применении в дозах до 10 мг. Апиксабан быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная его концентрация (Cmax) достигается в течение 3 - 4 ч после перорального приема. Прием пищи не оказывает влияния на значения показателей площади под кривой «концентрация-время» (AUC) или Cmax апиксабана. Фармакокинетика апиксабана для доз до 10 мг имеет линейный характер. При приеме апиксабана в дозах выше 25 мг отмечается ограничение всасывания препарата, что сопровождается снижением его биодоступности. Показатели метаболизма апиксабана характеризуются низкой или умеренной меж- и внутрииндивидуальной вариабельностью (соответствующие значения коэффициента вариации составляют ~20 % и ~30 %,	**Фармакокинетика** *Всасывание* Абсолютная биодоступность апиксабана достигает 50 % при его применении в дозах до 10 мг. Апиксабан быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная его концентрация (Cmax) достигается в течение 3 - 4 ч после перорального приема. Прием пищи не оказывает влияния на значения показателей площади под кривой «концентрация-время» (AUC) или Cmax апиксабана. Фармакокинетика апиксабана для доз до 10 мг имеет линейный характер. При приеме апиксабана в дозах выше 25 мг отмечается ограничение всасывания препарата, что сопровождается снижением его биодоступности. Показатели метаболизма апиксабана характеризуются низкой или умеренной меж- и внутрииндивидуальной вариабельностью (соответствующие значения коэффициента вариации составляют ~20 % и ~30 %,

100671

ЛП 002007-301116

Старая редакция	Новая редакция
соответственно). *Распределение* Связь апиксабана с белками плазмы крови человека составляет приблизительно 87 %, объем распределения (Vss) – приблизительно 21 л. *Метаболизм и выведение* Приблизительно 25 % принятой дозы выводится в виде метаболитов. Основной путь выведения – через кишечник. Почечная экскреция апиксабана составляет приблизительно 27 % от его общего клиренса. Общий клиренс апиксабана составляет приблизительно 3,3 л/ч, период полувыведения (T1/2) – около 12 ч. О-деметилирование и гидроксилирование по 3-оксопиперидиниловому остатку являются основными путями биотрансформации апиксабана. Апиксабан преимущественно метаболизируется с участием изофермента CYP3A4/5, в меньшей степени – изоферментов CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 и 2J2. Неизмененный апиксабан является основным веществом, циркулирующим в плазме крови человека, активные циркулирующие в кровотоке метаболиты отсутствуют. Кроме того, апиксабан является субстратом транспортных белков, Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP).	соответственно). После перорального приема апиксабана в дозе 10 мг в виде 2 измельченных таблеток по 5 мг, разведенных в 30 мл воды, экспозиция препарата была сопоставима с таковой после перорального приема 2 целых таблеток апиксабана по 5 мг. После перорального приема апиксабана в дозе 10 мг в виде 2 измельченных таблеток по 5 мг с 30 г яблочного пюре значения Cmax и AUC были на 20 % и 16 % соответственно ниже, чем после приема 2 целых таблеток по 5 мг. После введения через назогастральный зонд измельченной таблетки апиксабана в дозе 5 мг, разведенной в 60 мл 5% водного раствора декстрозы (5ДВ), экспозиция апиксабана была сопоставима с таковой, наблюдавшейся в других клинических исследованиях с участием здоровых добровольцев, получивших однократную дозу апиксабана 5 мг внутрь в виде таблетки. *Распределение* Связь апиксабана с белками плазмы крови человека составляет приблизительно 87 %, объем распределения (Vss) – приблизительно 21 л. *Метаболизм и выведение*

100671

ЛП 002007-301116

Старая редакция	Новая редакция
Нарушение функции почек Нарушение функции почек не оказывает влияния на максимальную концентрацию апиксабана. Однако отмечалось повышение концентрации апиксабана, коррелировавшее со степенью снижения функции почек, оценивавшейся по значениям клиренса креатинина. У лиц с нарушением функции почек легкой (клиренс креатинина – от 51 мл/мин до 80 мл/мин), средней (клиренс креатинина – от 30 мл/мин до 50 мл/мин) и тяжелой степени (клиренс креатинина – от 15 мл/мин до 29 мл/мин), значения AUC апиксабана в плазме крови возрастали на 16 %, 29 % и 44 %, соответственно, по сравнению с лицами, имевшими нормальные значения клиренса креатинина. При этом нарушение функции почек не оказывало очевидного влияния на взаимосвязь между концентрацией апиксабана в плазме крови и его анти-FXa активностью. Исследования апиксабана у пациентов с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин или находящихся на диализе не проводились. *Нарушение функции печени* Исследования апиксабана при тяжелой печеночной недостаточности и активной патологии гепатобилиарной системы не проводились. Не было выявлено значимых изменений параметров	Приблизительно 25 % принятой дозы выводится в виде метаболитов. Основной путь выведения – через кишечник. Почечная экскреция апиксабана составляет приблизительно 27 % от его общего клиренса. Общий клиренс апиксабана составляет приблизительно 3,3 л/ч, период полувыведения (T1/2) – около 12 ч. О-деметилирование и гидроксилирование по 3-оксопиперидиниловому остатку являются основными путями биотрансформации апиксабана. Апиксабан преимущественно метаболизируется с участием изофермента CYP3A4/5, в меньшей степени – изоферментов CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 и 2J2. Неизмененный апиксабан является основным веществом, циркулирующим в плазме крови человека, активные циркулирующие в кровотоке метаболиты отсутствуют. Кроме того, апиксабан является субстратом транспортных белков, Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). *Нарушение функции почек* Нарушение функции почек не оказывает влияния на максимальную концентрацию апиксабана. Однако отмечалось повышение

100671

ЛП 002007-301116

Старая редакция	Новая редакция
фармакокинетики и фармакодинамики при однократном приеме апиксабана в дозе 5 мг у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени выраженности (классы А и В по классификации Чайлд-Пью, соответственно) по сравнению со здоровыми добровольцами. Изменения анти-FXa активности и МНО у больных с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести и здоровых добровольцев были сопоставимы. *Применение у пациентов пожилого возраста* У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) отмечались более высокие значения концентрации препарата в плазме крови, чем у более молодых пациентов: среднее значение AUC было приблизительно на 32 % выше. *Пол* Экспозиция апиксабана у женщин была на 18 % выше, чем у мужчин. *Раса и этническое происхождение* Результаты, полученные в рамках исследований I фазы, свидетельствуют об отсутствии значимых различий фармакокинетики апиксабана между представителями европеоидной, монголоидной и негроидной рас. Результаты анализов фармакокинетики в различных популяциях, выполненных в рамках программы клинических	концентрации апиксабана, коррелировавшее со степенью снижения функции почек, оценивавшейся по значениям клиренса креатинина. У лиц с нарушением функции почек легкой (клиренс креатинина – от 51 мл/мин до 80 мл/мин), средней (клиренс креатинина – от 30 мл/мин до 50 мл/мин) и тяжелой степени (клиренс креатинина – от 15 мл/мин до 29 мл/мин), значения AUC апиксабана в плазме крови возрастали на 16 %, 29 % и 44 %, соответственно, по сравнению с лицами, имевшими нормальные значения клиренса креатинина. При этом нарушение функции почек не оказывало очевидного влияния на взаимосвязь между концентрацией апиксабана в плазме крови и его анти-FXa активностью. Исследования апиксабана у пациентов с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин или находящихся на диализе не проводились. *Нарушение функции печени* Исследования апиксабана при тяжелой печеночной недостаточности и активной патологии гепатобилиарной системы не проводились. Не было выявлено значимых изменений параметров фармакокинетики и фармакодинамики при однократном приеме апиксабана в дозе 5 мг у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени выраженности (классы А и В по

100671

ЛП 002007-301116

Старая редакция	Новая редакция
исследований апиксабана, включавших пациентов, получавших апиксабан после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, в целом соответствуют результатам исследований I фазы. *Масса тела* У пациентов с массой тела более 120 кг концентрация апиксабана в плазме крови была приблизительно на 30 % ниже, чем у пациентов с массой тела от 65 кг до 85 кг; у пациентов с массой тела менее 50 кг данный показатель был приблизительно на 30 % выше. *Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики* Зависимость между параметрами фармакокинетики и фармакодинамики (в том числе анти-FXa активности, МНО, протромбинового времени, АЧТВ) апиксабана и его концентрацией в плазме крови была изучена для широкого диапазона доз препарата (от 0,5 мг до 50 мг). Было показано, что зависимость между концентрацией апиксабана и активностью FXa наилучшим образом описывается с использованием линейной модели. Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики апиксабана, оценивавшаяся у пациентов, получавших апиксабан в клинических исследованиях II и III фазы, соответствовала таковой у здоровых	классификации Чайлд-Пью, соответственно) по сравнению со здоровыми добровольцами. Изменения анти-FXa активности и МНО у больных с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести и здоровых добровольцев были сопоставимы. *Применение у пациентов пожилого возраста* У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) отмечались более высокие значения концентрации препарата в плазме крови, чем у более молодых пациентов: среднее значение AUC было приблизительно на 32 % выше. *Пол* Экспозиция апиксабана у женщин была на 18 % выше, чем у мужчин. *Раса и этническое происхождение* Результаты, полученные в рамках исследований I фазы, свидетельствуют об отсутствии значимых различий фармакокинетики апиксабана между представителями европеоидной, монголоидной и негроидной рас. Результаты анализов фармакокинетики в различных популяциях, выполненных в рамках программы клинических исследований апиксабана, включавших пациентов, получавших апиксабан после планового

100671

ЛП 002007-301116

Старая редакция	Новая редакция
добровольцев.	эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, в целом соответствуют результатам исследований I фазы. *Масса тела* У пациентов с массой тела более 120 кг концентрация апиксабана в плазме крови была приблизительно на 30 % ниже, чем у пациентов с массой тела от 65 кг до 85 кг; у пациентов с массой тела менее 50 кг данный показатель был приблизительно на 30 % выше. *Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики* Зависимость между параметрами фармакокинетики и фармакодинамики (в том числе анти-FXa активности, МНО, протромбинового времени, АЧТВ) апиксабана и его концентрацией в плазме крови была изучена для широкого диапазона доз препарата (от 0,5 мг до 50 мг). Было показано, что зависимость между концентрацией апиксабана и активностью FXa наилучшим образом описывается с использованием линейной модели. Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики апиксабана, оценивавшаяся у пациентов, получавших апиксабан в клинических исследованиях II и III фазы, соответствовала таковой у здоровых добровольцев.

100671

ЛП 002007-301116

Старая редакция	Новая редакция
С ОСТОРОЖНОСТЬЮ Опыт применения препарата с тромболитическими агентами для купирования острого ишемического инсульта ограничен. Апиксабан следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени средней и легкой степени тяжести (классы А или В по классификации Чайлд-Пью). Апиксабан должен применяться с осторожностью при выполнении спинальной/эпидуральной анестезии или спинальной/эпидуральной пункции (см. раздел «Особые указания»), а также у пациентов, получающих системную терапию мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р- гликопротеина, такими как азоловые противогрибковые средства (в частности, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол), ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир). Также следует соблюдать осторожность при применении апиксабана с мощными индукторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина (в частности, рифампицином, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами зверобоя продырявленного). *Риск развития кровотечений* Не рекомендуется применение препарата при заболеваниях печени,	**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** Опыт применения препарата с тромболитическими агентами для купирования острого ишемического инсульта ограничен. Апиксабан следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени средней и легкой степени тяжести (классы А или В по классификации Чайлд-Пью). Апиксабан должен применяться с осторожностью при выполнении спинальной/эпидуральной анестезии или спинальной/эпидуральной пункции (см. раздел «Особые указания»), а также у пациентов, получающих системную терапию мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р- гликопротеина, такими как азоловые противогрибковые средства (в частности, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол), ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир). Также следует соблюдать осторожность при применении апиксабана с мощными индукторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина (в частности, рифампицином, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами зверобоя продырявленного). *Риск развития кровотечений* Не рекомендуется применение препарата при заболеваниях печени,

100671

ЛП 002007-301116

Старая редакция	Новая редакция
сопровождающихся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Необходимо прекратить применение препарата при появлении тяжелого кровотечения. При возникновении осложнения в виде кровотечения, терапия препаратом должна быть остановлена; также необходимо установить источник кровотечения. Среди возможных вариантов остановки кровотечения могут быть рассмотрены хирургический гемостаз или трансфузия свежезамороженной плазмы, при жизнеугрожающих состояниях, которые невозможно контролировать с помощью вышеперечисленных методов, можно рассмотреть возможность введения рекомбинантного фактора свертывания крови VIIa, хотя опыта применения этого фактора свертывания крови у пациентов, получающих терапию апиксабаном, на данный момент нет. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении апиксабана с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) (в том числе с ацетилсалициловой кислотой) в связи с тем, что данные препараты увеличивают риск развития кровотечений. *Оперативные вмешательства, связанные с переломом шейки бедра* В рамках клинических исследований Эликвис® не использовался у	сопровождающихся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Необходимо прекратить применение препарата при появлении тяжелого кровотечения. При возникновении осложнения в виде кровотечения, терапия препаратом должна быть остановлена; также необходимо установить источник кровотечения. Среди возможных вариантов остановки кровотечения могут быть рассмотрены хирургический гемостаз или трансфузия свежезамороженной плазмы, при жизнеугрожающих состояниях, которые невозможно контролировать с помощью вышеперечисленных методов, можно рассмотреть возможность введения концентрата протромбинового комплекса (КПК) или рекомбинантного фактора свертывания крови VIIa. У здоровых добровольцев обратимость фармакодинамических эффектов препарата Эликвис® по результатам теста генерации тромбина наблюдалась после инфузии КПК, содержащего 4 фактора свертывания крови. Однако опыт клинического применения КПК, содержащего 4 фактора свертывания крови, с целью остановки кровотечения у пациентов, получающих Эликвис®, отсутствует. Опыт применения рекомбинантного фактора VIIa у пациентов,

100671

ЛП 002007-301116

Старая редакция	Новая редакция
пациентов, перенесших неотложные оперативные вмешательства по поводу перелома шейки бедра, таким образом, эффективность и безопасность у данной категории пациентов не изучалась.	получающих терапию апиксабаном, на данный момент нет. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении апиксабана с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) (в том числе с ацетилсалициловой кислотой) в связи с тем, что данные препараты увеличивают риск развития кровотечений. *Оперативные вмешательства, связанные с переломом шейки бедра* В рамках клинических исследований Эликвис® не использовался у пациентов, перенесших неотложные оперативные вмешательства по поводу перелома шейки бедра, таким образом, эффективность и безопасность у данной категории пациентов не изучалась.
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. В случае пропуска приема препарат следует принять как можно скорее, а в дальнейшем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с исходной схемой. *1. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава*: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12-24 ч после оперативного вмешательства).	**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. В случае пропуска приема препарат следует принять как можно скорее, а в дальнейшем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с исходной схемой. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, таблетку препарата Эликвис® можно измельчить и развести в воде или 5ДВ или яблочном соке или смешать с яблочным пюре и незамедлительно принять внутрь (см. раздел «Фармакологические

100671

ЛП 002007-301116

Старая редакция	Новая редакция
У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава - от 10 до 14 дней. *2.У пациентов с фибрилляцией предсердий*: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки: - При наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови ≥ 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) *3. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА):* По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Решение о длительности терапии должно основываться на оценке наличия и обратимости факторов, предрасполагающих к рецидивированию (т.е. предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации и т.д.),	свойства»). В качестве альтернативы, таблетку препарата Эликвис® можно измельчить и развести в 60 мл воды или 5ДВ и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд (см. раздел «Фармакологические свойства»). Лекарственное вещество в измельченных таблетках препарата Эликвис® сохраняет стабильность в воде, 5ДВ, яблочном соке и яблочном пюре до 4 часов. *1. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава*: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12-24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава - от 10 до 14 дней. *2.У пациентов с фибрилляцией предсердий*: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки: - При наличии сочетания двух или более из следующих

100671

ЛП 002007-301116

Старая редакция	Новая редакция
а также проявлений ТГВ и/или ТЭЛА, составляя, как минимум, 3 месяца. *4. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА):* По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. *Применение у пациентов с нарушением функции почек* При нарушении функции почек легкой, средней или тяжелой степени со снижением клиренса креатинина до 15 мл/мин коррекции дозы апиксабана не требуется. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также у пациентов, находящихся на диализе, применение препарата Эликвис® не рекомендуется. *Применение у пациентов с нарушением функции печени* Следует соблюдать осторожность при приеме препарата Эликвис® пациентами с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класса А или В по классификации Чайлд-Пью), при этом коррекции дозы не требуется. Применение препарата у больных с тяжелой печеночной	характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови ≥ 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) *3. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА):* По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Решение о длительности терапии должно основываться на оценке наличия и обратимости факторов, предрасполагающих к рецидивированию (т.е. предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации и т.д.), а также проявлений ТГВ и/или ТЭЛА, составляя, как минимум, 3 месяца. *4. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА):* По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА.

100671

ЛП 002007-301116

Старая редакция	Новая редакция
недостаточностью не рекомендуется. *Применение у пожилых пациентов* Коррекции дозы препарата у пациентов пожилого возраста не требуется (исключение составляют пациенты, указанные в п.2 - применение при фибрилляции предсердий). *Масса тела* Коррекции дозы в зависимости от массы тела пациента не требуется (исключение составляют пациенты, указанные в п.2 - применение при фибрилляции предсердий). *Пол* Коррекции дозы препарата в зависимости от пола пациента не требуется. *Раса и этническое происхождение* Коррекции дозы препарата в зависимости от расы или этнического происхождения пациента не требуется. *Переход с или на терапию парентеральными антикоагулянтами* Перевод с парентеральных антикоагулянтов на препарат Эликвис® и наоборот можно проводить в момент следующего запланированного приема отменяемого препарата (при этом очередная доза отменяемого препарата не принимается).	*Применение у пациентов с нарушением функции почек* При нарушении функции почек легкой, средней или тяжелой степени со снижением клиренса креатинина до 15 мл/мин коррекции дозы апиксабана не требуется. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также у пациентов, находящихся на диализе, применение препарата Эликвис® не рекомендуется. *Применение у пациентов с нарушением функции печени* Следует соблюдать осторожность при приеме препарата Эликвис® пациентами с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класса А или В по классификации Чайлд-Пью), при этом коррекции дозы не требуется. Применение препарата у больных с тяжелой печеночной недостаточностью не рекомендуется. *Применение у пожилых пациентов* Коррекции дозы препарата у пациентов пожилого возраста не требуется (исключение составляют пациенты, указанные в п.2 - применение при фибрилляции предсердий). *Масса тела* Коррекции дозы в зависимости от массы тела пациента не требуется

100671

ЛП 002007-301116

Старая редакция	Новая редакция
Переход с или на варфарин или другие антагонисты витамина К Перевод пациентов с терапии варфарином или другими антагонистами витамина К на терапию препаратом Эликвис® следует проводить при значении МНО у пациента ниже 2,0. При переводе пациентов с терапии препаратом Эликвис® на варфарин или другие антагонисты витамина К следует продолжать терапию препаратом Эликвис® в течение 48 ч после приема первой дозы варфарина или других антагонистов витамина К. Через 48 ч следует проконтролировать МНО перед приемом следующей дозы препарата Эликвис®. Совместный прием варфарина (или другого антагониста витамина К) и препарата Эликвис® следует продолжать до достижения МНО ≥ 2,0. При достижении МНО ≥ 2,0 прием препарата Эликвис® следует прекратить. *Хирургические и инвазивные процедуры* Эликвис® следует отменить по крайней мере за 48 ч до плановой операции или инвазивной процедуры с предполагаемым средним или высоким риском развития угрожающего жизни или клинически значимого кровотечения. Эликвис® следует отменить по крайней мере за 24 ч до плановой операции или инвазивной процедуры в случае, если предполагается низкий риск развития кровотечения или	(исключение составляют пациенты, указанные в п.2 - применение при фибрилляции предсердий). *Пол* Коррекции дозы препарата в зависимости от пола пациента не требуется. *Раса и этническое происхождение* Коррекции дозы препарата в зависимости от расы или этнического происхождения пациента не требуется. *Переход с или на терапию парентеральными антикоагулянтами* Перевод с парентеральных антикоагулянтов на препарат Эликвис® и наоборот можно проводить в момент следующего запланированного приема отменяемого препарата (при этом очередная доза отменяемого препарата не принимается). *Переход с или на варфарин или другие антагонисты витамина К* Перевод пациентов с терапии варфарином или другими антагонистами витамина К на терапию препаратом Эликвис® следует проводить при значении МНО у пациента ниже 2,0. При переводе пациентов с терапии препаратом Эликвис® на варфарин или другие антагонисты витамина К следует продолжать терапию препаратом Эликвис® в течение 48 ч после приема первой

100671

ЛП 002007-301116

Старая редакция	Новая редакция
возможно кровотечение некритичной локализации, которое возможно легко контролировать. В случае если отложить процедуры невозможно, следует соблюдать особую осторожность, учитывая повышенный риск кровотечения. Также следует оценить соотношение рисков кровотечения и отдаления сроков операции. При неклапанной фибрилляции предсердий обычно не требуется применение «терапии моста» в течении 24-48 ч после отмены апиксабана перед хирургическими вмешательствами. Терапия апиксабаном после вмешательства должна быть возобновлена немедленно по достижении адекватного гемостаза. Пациенты могут продолжать прием препарата Эликвис® во время проведения кардиоверсии. При временном перерыве в лечении препаратом (случайном или преднамеренном) возрастает риск тромбоза. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости избегать перерывов в лечении препаратом. При временной остановке антикоагуляционной терапии по любым причинам она должна быть возобновлена как можно скорее.	дозы варфарина или других антагонистов витамина К. Через 48 ч следует проконтролировать МНО перед приемом следующей дозы препарата Эликвис®. Совместный прием варфарина (или другого антагониста витамина К) и препарата Эликвис® следует продолжать до достижения МНО ≥ 2,0. При достижении МНО ≥ 2,0 прием препарата Эликвис® следует прекратить. *Хирургические и инвазивные процедуры* Эликвис® следует отменить по крайней мере за 48 ч до плановой операции или инвазивной процедуры с предполагаемым средним или высоким риском развития угрожающего жизни или клинически значимого кровотечения. Эликвис® следует отменить по крайней мере за 24 ч до плановой операции или инвазивной процедуры в случае, если предполагается низкий риск развития кровотечения или возможно кровотечение некритичной локализации, которое возможно легко контролировать. В случае если отложить процедуры невозможно, следует соблюдать особую осторожность, учитывая повышенный риск кровотечения. Также следует оценить соотношение рисков кровотечения и отдаления сроков операции. При неклапанной фибрилляции предсердий обычно не требуется применение «терапии моста» в течении 24-48 ч после отмены

100671

ЛП 002007-301116

Старая редакция	Новая редакция
	апиксабана перед хирургическими вмешательствами. Терапия апиксабаном после вмешательства должна быть возобновлена немедленно по достижении адекватного гемостаза. Пациенты могут продолжать прием препарата Эликвис® во время проведения кардиоверсии. При временном перерыве в лечении препаратом (случайном или преднамеренном) возрастает риск тромбоза. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости избегать перерывов в лечении препаратом. При временной остановке антикоагуляционной терапии по любым причинам она должна быть возобновлена как можно скорее.
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Под частотой побочных реакций понимается: часто - ≥ 1/100, < 1/10, нечасто - ≥ 1/1000, < 1/100, редко - ≥ 1/10000, < 1/1000. *Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава* Нежелательные реакции были отмечены у 11 % пациентов, получавших апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день. Как и при применении других антикоагулянтов, кровотечение может возникнуть	**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** Под частотой побочных реакций понимается: часто - ≥ 1/100, < 1/10, нечасто - ≥ 1/1000, < 1/100, редко - ≥ 1/10000, < 1/1000. *Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава* Нежелательные реакции были отмечены у 11 % пациентов, получавших апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день. Как и при применении других антикоагулянтов, кровотечение может

100671

ЛП 002007-301116

Старая редакция	Новая редакция
у пациентов с факторами риска, такими как органические поражения, которые могут сопровождаться кровотечением. Наиболее частыми побочными эффектами были анемия, кровотечение, гематомы, тошнота. Нежелательные реакции, развившиеся у пациентов, перенесших ортопедическое оперативное вмешательство, на фоне терапии апиксабаном представлены ниже.	возникнуть у пациентов с факторами риска, такими как органические поражения, которые могут сопровождаться кровотечением. Наиболее частыми побочными эффектами были анемия, кровотечение, гематомы, тошнота. Нежелательные реакции, развившиеся у пациентов, перенесших ортопедическое оперативное вмешательство, на фоне терапии апиксабаном представлены ниже.
Со стороны крови и лимфатической системы: *часто* – анемия (в том числе послеоперационная и постгеморрагическая, сопровождающаяся соответствующими изменениями результатов лабораторных исследований), кровотечение (в том числе гематома, вагинальные и уретральные кровотечения); *нечасто* - тромбоцитопения (в том числе снижение количества тромбоцитов).	**Со стороны крови и лимфатической системы:** *часто* – анемия (в том числе послеоперационная и постгеморрагическая, сопровождающаяся соответствующими изменениями результатов лабораторных исследований), кровотечение (в том числе гематома, вагинальные и уретральные кровотечения); *нечасто* - тромбоцитопения (в том числе снижение количества тромбоцитов).
Со стороны иммунной системы: *редко* - гиперчувствительность.	**Со стороны иммунной системы:** *редко* - гиперчувствительность.
Со стороны органа зрения: *редко* - кровоизлияния в ткани глазного яблока (в том числе кровоизлияние в конъюнктиву).	**Со стороны органа зрения:** *редко* - кровоизлияния в ткани глазного яблока (в том числе кровоизлияние в конъюнктиву).
Со стороны сердечно-сосудистой системы: *нечасто* - артериальная гипотензия (в том числе гипотензия во время процедуры).	**Со стороны сердечно-сосудистой системы:** *нечасто* - артериальная гипотензия (в том числе гипотензия во время процедуры).
Со стороны дыхательной системы: *нечасто* – носовое кровотечение; *редко* - кровохарканье.	**Со стороны дыхательной системы:** *нечасто* – носовое кровотечение; *редко* - кровохарканье.
Со стороны желудочно-кишечного тракта: *часто* - тошнота;	**Со стороны желудочно-кишечного тракта:** *часто* - тошнота;

100671

ЛП 002007-301116

Старая редакция	Новая редакция
нечасто - желудочно-кишечное кровотечение (в том числе рвота с примесью крови и мелена), наличие неизмененной крови в кале; *редко* - ректальное кровотечение, кровотечение из десен. **Со стороны печени и желчевыводящих путей:** *нечасто* - повышение активности трансаминаз, в том числе повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы, патологические изменения функциональных проб печени, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение концентрации билирубина в крови. **Со стороны опорно-двигательного аппарата:** *редко* - мышечное кровоизлияние. **Со стороны мочевыделительной системы:** *нечасто* - гематурия (в том числе соответствующие изменения результатов лабораторных исследований). **Прочие реакции:** *часто* - закрытая травма; *нечасто* - кровоизлияния и кровотечение после выполнения инвазивных процедур (в том числе гематома после процедуры, кровотечение из послеоперационной раны, гематома в области пункции сосуда и в месте установки катетера), наличие отделяемого из раны, кровоизлияние в области	*нечасто* - желудочно-кишечное кровотечение (в том числе рвота с примесью крови и мелена), наличие неизмененной крови в кале; *редко* - ректальное кровотечение, кровотечение из десен. **Со стороны печени и желчевыводящих путей:** *нечасто* - повышение активности трансаминаз, в том числе повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы, патологические изменения функциональных проб печени, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение концентрации билирубина в крови. **Со стороны опорно-двигательного аппарата:** *редко* - мышечное кровоизлияние. **Со стороны мочевыделительной системы:** *нечасто* - гематурия (в том числе соответствующие изменения результатов лабораторных исследований). **Прочие реакции:** *часто* - закрытая травма; *нечасто* - кровоизлияния и кровотечение после выполнения инвазивных процедур (в том числе гематома после процедуры, кровотечение из послеоперационной раны, гематома в области пункции сосуда и в месте установки катетера), наличие отделяемого из раны,

100671

ЛП 002007-301116

Старая редакция	Новая редакция
разреза (в том числе гематома в области разреза), кровотечение во время оперативного вмешательства. *Профилактика инсультов и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий* **Со стороны иммунной системы:** *нечасто* - гиперчувствительность (включая реакции лекарственной гиперчувствительности, такие как кожная сыпь и анафилактические реакции, такие как аллергический отек). **Со стороны нервной системы:** *нечасто* – внутричерепные кровоизлияния, субарахноидальные кровоизлияния, субдуральные гематомы, кровоизлияния в спинномозговой канал, спинальная гематома. **Со стороны органа зрения:** *часто* - кровоизлияния в ткани глазного яблока (в том числе кровоизлияние в конъюнктиву). **Со стороны сердечно-сосудистой системы:** *часто* – другие виды кровотечений, гематомы; *нечасто* - кровотечение в брюшную полость. **Со стороны дыхательной системы:** *часто* – носовое кровотечение; нечасто - кровохарканье; *редко* - кровотечения в органы дыхательной	кровоизлияние в области разреза (в том числе гематома в области разреза), кровотечение во время оперативного вмешательства. *Профилактика инсультов и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий* **Со стороны иммунной системы:** *нечасто* - гиперчувствительность (включая реакции лекарственной гиперчувствительности, такие как кожная сыпь и анафилактические реакции, такие как аллергический отек). **Со стороны нервной системы:** *нечасто* – внутричерепные кровоизлияния, субарахноидальные кровоизлияния, субдуральные гематомы, кровоизлияния в спинномозговой канал, спинальная гематома. **Со стороны органа зрения:** *часто* - кровоизлияния в ткани глазного яблока (в том числе кровоизлияние в конъюнктиву). **Со стороны сердечно-сосудистой системы:** *часто* – другие виды кровотечений, гематомы; *нечасто* - кровотечение в брюшную полость. **Со стороны дыхательной системы:** *часто* – носовое кровотечение; нечасто - кровохарканье; *редко* - кровотечения в органы

100671

ЛП 002007-301116

Старая редакция	Новая редакция
системы (в том числе легочное альвеолярное кровотечение, гортанное и глоточное кровотечение). **Со стороны желудочно-кишечного тракта:** *часто* - желудочно-кишечное кровотечение (в том числе рвота с примесью крови и мелена), ректальное кровотечение, кровотечение из десен; *нечасто* – геморроидальное кровотечение, наличие неизмененной крови в кале, кровотечение в ротовую полость; *редко* - ретроперитонеальное кровоизлияние. **Со стороны мочевыделительной системы:** *часто* - гематурия. **Со стороны репродуктивной системы:** *нечасто* - межменструальные вагинальные кровотечения, урогенитальные кровотечения. **Реакции в месте введения:** *нечасто* - кровотечение в месте введения. **Лабораторные показатели:** *нечасто* - положительная реакция при анализе кала на скрытую кровь. **Прочие реакции:** *часто* - закрытая травма; нечасто – травматическое кровотечение, кровотечение после проведения процедуры, кровоизлияние в области разреза.	дыхательной системы (в том числе легочное альвеолярное кровотечение, гортанное и глоточное кровотечение). **Со стороны желудочно-кишечного тракта:** *часто* - желудочно-кишечное кровотечение (в том числе рвота с примесью крови и мелена), ректальное кровотечение, кровотечение из десен; *нечасто* – геморроидальное кровотечение, наличие неизмененной крови в кале, кровотечение в ротовую полость; *редко* - ретроперитонеальное кровоизлияние. **Со стороны мочевыделительной системы:** *часто* - гематурия. **Со стороны репродуктивной системы:** *нечасто* - межменструальные вагинальные кровотечения, урогенитальные кровотечения. **Реакции в месте введения:** *нечасто* - кровотечение в месте введения. **Лабораторные показатели:** *нечасто* - положительная реакция при анализе кала на скрытую кровь. **Прочие реакции:** *часто* - закрытая травма; нечасто – травматическое кровотечение, кровотечение после проведения процедуры, кровоизлияние в области разреза.

100671

ЛП 002007-301116

Старая редакция	Новая редакция
Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии **Со стороны крови и лимфатической системы:** *редко* – геморрагическая анемия, геморрагический диатез, спонтанное возникновение гематом. **Со стороны нервной системы:** *редко* – черепно-мозговые кровоизлияния, геморрагический инсульт. **Со стороны органа зрения:** *нечасто* - кровоизлияние в конъюнктиву; *редко* - кровоизлияния в ткани глазного яблока, кровоизлияния в сетчатку, склеру, стекловидное тело. **Со стороны органов слуха:** *редко* – ушные кровотечения. **Со стороны сердечно-сосудистой системы:** *часто* – гематомы; *редко* – перикардиальное кровотечение, другие виды кровотечений, кровотечение в брюшную полость, геморрагический шок. **Со стороны дыхательной системы:** *часто* – носовое кровотечение; *нечасто* - кровохарканье; *редко* - легочное альвеолярное кровотечение. **Со стороны желудочно-кишечного тракта:** *часто* - кровотечение из десен, *нечасто* - ректальное кровотечение, наличие неизмененной крови в кале, геморроидальное кровотечение, желудочно- кишечное кровотечение, кровая рвота; *редко* – мелена, анальное кровотечение,	*Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии* **Со стороны крови и лимфатической системы:** *редко* – геморрагическая анемия, геморрагический диатез, спонтанное возникновение гематом. **Со стороны нервной системы:** *редко* – черепно-мозговые кровоизлияния, геморрагический инсульт. **Со стороны органа зрения:** *нечасто* - кровоизлияние в конъюнктиву; *редко* - кровоизлияния в ткани глазного яблока, кровоизлияния в сетчатку, склеру, стекловидное тело. **Со стороны органов слуха:** *редко* – ушные кровотечения. **Со стороны сердечно-сосудистой системы:** *часто* – гематомы; *редко* – перикардиальное кровотечение, другие виды кровотечений, кровотечение в брюшную полость, геморрагический шок. **Со стороны дыхательной системы:** *часто* – носовое кровотечение; *нечасто* - кровохарканье; *редко* - легочное альвеолярное кровотечение. **Со стороны желудочно-кишечного тракта:** *часто* - кровотечение из десен, *нечасто* - ректальное кровотечение, наличие неизмененной крови в кале, геморроидальное кровотечение, желудочно- кишечное кровотечение, кровавая рвота; *редко* – мелена,

100671

ЛП 002007-301116

Старая редакция	Новая редакция
кровотечение из язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечение в ротовую полость, гематомы брюшной стенки, синдром Мэлори-Вейса, желудочное кровотечение, кровотечение в тонком кишечнике. **Со стороны кожных покровов:** *нечасто* – кровоподтек, кровотечение из кожных покровов, *редко* – петехия, пурпура, повышенная склонность к кровотечениям, кровяная мозоль, кровотечение из кожных язв. **Со стороны опорно-двигательной системы:** *редко* – кровоизлияние в мышцы. **Со стороны мочевыделительной системы:** *часто* – гематурия, *редко* – кровотечения мочевыводящей системы. **Со стороны репродуктивной системы:** *часто* – гиперменорея, *нечасто* – вагинальные кровотечения, метроррагия, *редко* - менометроррагия, маточное кровотечение, генитальные кровотечения, кровоизлияния в молочную железу, гематоспермия, маточные кровотечения после наступления менопаузы. **Реакции в месте введения и прочие реакции:** *нечасто* – гематома в месте проведения инъекции, гематома в месте проведения пункции сосуда, кровотечение из раны, травматическая гематома, *редко* -	анальное кровотечение, кровотечение из язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечение в ротовую полость, гематомы брюшной стенки, синдром Мэлори-Вейса, желудочное кровотечение, кровотечение в тонком кишечнике. **Со стороны кожных покровов:** *нечасто* – кровоподтек, кровотечение из кожных покровов, *редко* – петехия, пурпура, повышенная склонность к кровотечениям, кровяная мозоль, кровотечение из кожных язв. **Со стороны опорно-двигательной системы:** *редко* – кровоизлияние в мышцы. **Со стороны мочевыделительной системы:** *часто* – гематурия, *редко* – кровотечения мочевыводящей системы. **Со стороны репродуктивной системы:** *часто* – гиперменорея, *нечасто* – вагинальные кровотечения, метроррагия, *редко* - менометроррагия, маточное кровотечение, генитальные кровотечения, кровоизлияния в молочную железу, гематоспермия, маточные кровотечения после наступления менопаузы. **Реакции в месте введения и прочие реакции:** *нечасто* – гематома в месте проведения инъекции, гематома в месте проведения пункции сосуда, кровотечение из раны, травматическая гематома, *редко* -

100671

ЛП 002007-301116

Старая редакция	Новая редакция
кровотечение в месте инъекции, гематома в месте проведения инфузии, периорбитальная гематома, сосудистая псевдоаневризма, подкожная гематома, гематома во время и после проведения процедуры, гематурия после проведения процедуры, экстрадуральная гематома, субдуральное кровотечение, гематома почки. **Лабораторные показатели:** *нечасто* – наличие крови в моче, положительная реакция при анализе кала на скрытую кровь, *редко* – скрытая кровь, наличие эритроцитов в моче.	кровотечение в месте инъекции, гематома в месте проведения инфузии, периорбитальная гематома, сосудистая псевдоаневризма, подкожная гематома, гематома во время и после проведения процедуры, гематурия после проведения процедуры, экстрадуральная гематома, субдуральное кровотечение, гематома почки. **Лабораторные показатели:** *нечасто* – наличие крови в моче, положительная реакция при анализе кала на скрытую кровь, *редко* – скрытая кровь, наличие эритроцитов в моче.
ФОРМА ВЫПУСКА *(Информация указывается только при упаковке на предприятии Бристол-Майерс Сквибб С.р.Л., Италия):* Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг. По 10 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги. По 1, 2 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. По 10 таблеток в перфорированном блистере из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги.	**ФОРМА ВЫПУСКА** **Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг.** По 10 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги. По 1, 2 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. По 10 таблеток в перфорированном блистере из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги. По 6 или 10 перфорированных блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

100671

ЛП 002007-301116

Старая редакция	Новая редакция
По 6 или 10 перфорированных блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. **Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 5 мг.** По 10 или 14 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги. По 2, 6 или 10 блистеров по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. По 4 блистера по 14 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. По 10 таблеток в перфорированном блистере из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги. По 2, 6 или 10 перфорированных блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. *Или* *(информация указывается только при упаковке на предприятии ОАО «АКРИХИН», Россия):* **Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг.** По 10 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги.	**Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 5 мг.** По 10 или 14 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги. По 2, 6 или 10 блистеров по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. По 4 блистера по 14 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. По 10 таблеток в перфорированном блистере из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги. По 2, 6 или 10 перфорированных блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

100671

ЛП 002007-301116

Старая редакция	Новая редакция
По 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. По 10 таблеток в перфорированном блистере из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги. По 6 перфорированных блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. **Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 5 мг.** По 10 таблеток в перфорированном блистере из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги. По 2 или 6 перфорированных блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.	

Директор отдела регистрации С.А. Осипова

Общество с ограниченной ответственностью «Пфайзер Фармасьютикалс» Отдел регистрации для документов МОСКВА

МЗ РФ ФГБУ НЦЭСМП ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1

100671