

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

ЭЛИКВИС® (ELIQUIS®)

Регистрационное удостоверение: ЛП-002007

Торговое наименование: Эликвис®

Международное непатентованное наименование: Апиксабан

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующее вещество:

апиксабан 5,0 мг.

Вспомогательные вещества:

Лактоза безводная 100,50 мг, целлюлоза микрокристаллическая 82,00 мг, кроскармеллоза натрия 8,00 мг, натрия лаурилсульфат 2,00 мг, магния стеарат 2,50 мг.

Пленочная оболочка:

Опадрай II Розовый 8,0 мг (гипромеллоза 15 cps 2,96 мг, лактозы моногидрат 2,48 мг, титана диоксид 1,87 мг, триацетин 0,64 мг, краситель железа оксид красный 0,046 мг).

Описание

Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, розового цвета с гравировкой «894» на одной стороне и «5» на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Антитромботические средства; прямые ингибиторы фактора Ха.

Код АТХ: B01AF02

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 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 у взрослых пациентов 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 максимальной концентрации апиксабана в плазме крови. Линейная зависимость между концентрацией и анти-FXa активностью апиксабана регистрируется в широком диапазоне терапевтических доз препарата. Исследования применения апиксабана с участием пациентов детского возраста показали, что линейная зависимость между концентрацией апиксабана и анти-Xa-факторной активностью соответствует зависимости, которая ранее отмечалась в исследованиях у взрослых пациентов. Это подтверждает задокументированный механизм действия апиксабана как селективного ингибитора фактора Xa. 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 для взрослых пациентов. 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.

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

	Апиксабан C _{max}	Апиксабан C _{min}	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]
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				
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]
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.

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 в крови может быть полезна для принятия решения о продолжении терапии. В сравнении с варфарином на фоне применения апиксабана отмечается меньшее число кровотечений, включая внутримозговое кровоизлияние.

Пациенты детского возраста

В исследованиях апиксабана с участием пациентов детского возраста для определения анти-Xa-факторной активности апиксабана использовался набор STA[®] Liquid Anti-Xa. Результаты этих исследований показали, что линейная зависимость между концентрацией апиксабана и анти-Xa-факторной активностью соответствует зависимости, которая ранее отмечалась в исследованиях у взрослых пациентов. Это подтверждает задокументированный механизм действия апиксабана как селективного ингибитора фактора Xa.

В исследовании CV185155 у детей с массой тела от 9 до ≥ 35 кг среднее геометрическое значение минимальной и максимальной анти-Xa-факторной активности (с КВ в %) находилось в диапазоне от 27,1 нг/мл (22,2) до 71,9 нг/мл (17,3), что соответствует среднему геометрическому значению минимальной ($C_{\min ss}$) и максимальной ($C_{\max ss}$) равновесной концентрации (с КВ в %), составившему 30,3 нг/мл (22) и 80,8 нг/мл (16,8). Значения концентрации, достигнутой в этих диапазонах анти-Xa-факторной активности при режиме дозирования для пациентов детского возраста, были сопоставимы со значениями у взрослых, получавших апиксабан в дозе 2,5 мг два раза в сутки.

В исследовании CV185362 у детей с массой тела от 6 до ≥ 35 кг среднее геометрическое значение минимальной и максимальной анти-Xa-факторной активности (с КВ в %) находилось в диапазоне от 67,1 нг/мл (30,2) до 213 нг/мл (41,7), что соответствует среднему геометрическому значению $C_{\min ss}$ и $C_{\max ss}$ (с КВ в %), составившему 71,3 нг/мл (61,3) и 230 нг/мл (39,5). Значения концентрации, достигнутой в этих диапазонах анти-Xa-факторной активности при режиме дозирования для пациентов детского возраста, были сопоставимы со значениями у взрослых, получавших апиксабан в дозе 5 мг два раза в сутки.

В исследовании CV185325 у детей с массой тела от 6 до ≥ 35 кг среднее геометрическое значение (КВ, %) минимальной и максимальной анти-Xa-факторной активности (с КВ в %) находилось в диапазоне от 47,1 нг/мл (57,2) до 146 нг/мл (40,2), что соответствовало среднему геометрическому значению $C_{\min ss}$ и $C_{\max ss}$ (с КВ в %), составившему 50 нг/мл (54,5) и 144 нг/мл (36,9). Значения концентрации, достигнутой в этих диапазонах анти-Xa-факторной

активности при режиме дозирования для пациентов детского возраста, были сопоставимы со значениями у взрослых, получавших апиксабан в дозе 5 мг два раза в сутки.

Прогнозируемые значения равновесной концентрации и анти-Ха-факторной активности в исследованиях с участием пациентов детского возраста позволяют предположить, что в общей популяции максимальное и минимальное значения равновесной концентрации апиксабана и значения анти-Ха-факторной активности между приемами препарата отличались приблизительно в 3 раза (мин.: 2,65; макс.: 3,22).

Фармакокинетика

Всасывание

У взрослых абсолютная биодоступность апиксабана достигает 50% при его применении в дозах до 10 мг. Апиксабан быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная его концентрация (C_{max}) достигается в течение 3 - 4 ч после перорального приема. Прием пищи не оказывает влияния на значения показателей площади под кривой «концентрация-время» (AUC) или C_{max} 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 %, 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 C_{max} и AUC были на 21% 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.

Пациенты детского возраста

Апиксабан быстро всасывается, его концентрация достигает максимального значения (C_{max}) приблизительно через 2 часа после приема одной дозы.

Распределение

Связь апиксабана с белками плазмы крови взрослого человека составляет приблизительно 87%, объем распределения (V_{ss}) – приблизительно 21 л.

Метаболизм и выведение

У взрослых приблизительно 25% принятой дозы выводится в виде метаболитов. Основной путь выведения – через кишечник. Почечная экскреция апиксабана у взрослых составляет приблизительно 27% от его общего клиренса.

Общий клиренс апиксабана у взрослых составляет приблизительно 3,3 л/ч, период полувыведения ($T_{1/2}$) – около 12 ч.

У пациентов детского возраста общий кажущийся клиренс апиксабана составляет около 3,0 л/ч.

О-деметилование 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).

Данные о связывании апиксабана с белками плазмы для популяции пациентов детского возраста отсутствуют.

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.

Тяжелое нарушение функции почек у детей в возрасте ≥ 2 лет определяется по расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) — она должна составлять менее 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ площади поверхности тела (ППТ). В таблице 2 ниже приведены пороговые значения, которые использовались в исследовании CV185325 для определения тяжелого нарушения функции почек у пациентов младше 2 лет в зависимости от пола и возраста; каждое из них соответствует рСКФ < 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ ППТ для пациентов в возрасте ≥ 2 лет.

Таблица 2. Пороговые значения рСКФ для включения в исследование CV185325

Постнатальный возраст (пол)	Диапазон нормальных значений СКФ (мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$)	Пороговое значение рСКФ для включения в исследование*
1 неделя (мужской и женский пол)	41 ± 15	≥ 8
2–8 недель (мужской и женский пол)	66 ± 25	≥ 12
> 8 недель и < 2 лет (мужской и женский пол)	96 ± 22	≥ 22
2–12 лет (мужской и женский пол)	133 ± 27	≥ 30
13–17 лет (мужской пол)	140 ± 30	≥ 30
13–17 лет (женский пол)	126 ± 22	≥ 30

* Пороговое значение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) для включения в исследование CV185325, которое вычисляли по обновленной формуле Шварца (Schwartz, GJ с соавт., CJASN 2009). Если рСКФ у потенциального участника была ниже этого порогового значения, указанного в протоколе, считалось, что у этого участника «недостаточная функция почек», исключающая возможность участия в исследовании CV185325. В качестве порогового было выбрано значение рСКФ, которое было меньше нижнего порога нормального диапазона для пола и возраста на величину 30 % от 1 стандартного отклонения (СО). Пороговые значения для пациентов младше 2 лет соответствуют значению рСКФ < 30 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, традиционно характеризующему тяжелую почечную недостаточность у пациентов старше 2 лет.

Пациенты детского возраста, скорость клубочковой фильтрации у которых составляла ≤ 55 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, не принимали участие в исследовании CV185325, хотя пациенты с легким или умеренным нарушением функции почек (с рСКФ от ≥ 30 до < 60 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ ППТ) для участия подходили. Согласно данным о взрослых пациентах и ограниченным данным обо всех пациентах детского возраста, получавших аписабан, коррекция дозы для пациентов детского

возраста с легким или умеренным нарушением функции почек не требуется. Апиксабан не рекомендуется принимать пациентам детского возраста с тяжелым нарушением функции почек (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

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 классификации Чайлд-Пью, соответственно) по сравнению со здоровыми добровольцами. Изменения анти-FXa активности и МНО у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести и здоровых добровольцев были сопоставимы.

Применение апиксабана в популяции пациентов детского возраста с нарушением функции печени не изучалось.

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.

Гендерные различия фармакокинетических свойств у пациентов детского возраста не изучались.

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 эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, в целом соответствуют результатам исследований I фазы.

Различия фармакокинетических свойств, связанные с этническим происхождением и расой, в популяции пациентов детского возраста не изучались.

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.

В популяции пациентов детского возраста апиксабан применяется в фиксированной дозе, зависящей от массы тела.

Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики

У взрослых 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 (ФК) и фармакодинамики (ФД) апиксабана, оценивавшаяся у пациентов, получавших апиксабан в клинических исследованиях II и III фазы, соответствовала таковой у здоровых добровольцев.

Аналогичным образом результаты оценки параметров ФК и ФД апиксабана в популяции пациентов детского возраста указывают на линейную зависимость между концентрацией апиксабана и ингибированием активности фактора Ха. Выявленная зависимость соответствует той, что была ранее задокументирована для взрослых.

Показания к применению

Взрослые пациенты

- Профилактика венозной тромбоземболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава.
- Профилактика инсульта и системной тромбоземболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс II и выше по классификации NYHA)).
- Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Пациенты детского возраста

- Лечение венозной тромбоэмболии и профилактика рецидивирующей венозной тромбоэмболии у детей в возрасте от 28 дней до 18 лет с массой тела от 35 кг.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата.
- Активное клинически значимое кровотечение.
- Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений.
- Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов.
- Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе.
- Дети с массой тела менее 35 кг.
- Беременность (данные о применении препарата отсутствуют).
- Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют).
- Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатрана этексилат и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном, когда нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера или когда нефракционированный гепарин применяется при катетерной абляции

фибрилляции предсердий (см. раздел «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

- Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

- При состояниях с высоким риском развития кровотечений.
- При одновременном применении препарата Эликвис® с ингибиторами P2Y₁₂, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и ингибиторами обратного захвата серотонина и норэпинефрина (норадреналина) или нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту (АСК).
- У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) для лечения ТГВ, лечения ТЭЛА и профилактики рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА (лВТЭ).
- При одновременном применении препарата Эликвис® и АСК у пожилых пациентов.
- У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести (стадия А или В по классификации Чайлда — Пью).
- У пациентов с повышенной активностью печеночных ферментов АЛТ/АСТ $> 2 \times$ ВГН или общего билирубина $\geq 1,5 \times$ ВГН.
- У пациентов, получающих системную терапию мощными индукторами изофермента CYP3A4 и P-gp, с целью профилактики венозной тромбоэмболии после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, профилактики инсульта и системной тромбоэмболии при неклапанной фибрилляции предсердий, а также для профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение при беременности

Данных о применении апиксабана у беременных женщин нет. Во время доклинических исследований не обнаружено прямых или косвенных отрицательных эффектов в отношении репродуктивной функции. Применение апиксабана при беременности противопоказано.

Применение в период грудного вскармливания

Нет сведений о выведении апиксабана или его метаболитов с грудным молоком у человека. Согласно имеющимся данным исследований на животных апиксабан выделяется в грудное молоко. В исследованиях на крысах, концентрация препарата в грудном молоке была во много раз выше таковой в плазме крови (С_{max} примерно в 8 раз выше, АUC примерно в 30 раз выше), что может свидетельствовать об активном транспорте препарата в грудное молоко. Риск для младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не может быть исключен. При необходимости применения препарата Эликвис® следует принять решение об отмене приема препарата или прекращении грудного вскармливания.

Влияние на фертильность

Апиксабан не влиял на фертильность в исследованиях на животных.

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 5% водной декстрозе (5ДВ) или яблочном соке или смешать с яблочным пюре и незамедлительно принять внутрь (см. раздел «Фармакологические 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.

У взрослых пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава:

2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12-24 ч после оперативного вмешательства).

При принятии решения о времени начала терапии врачам следует принять во внимание потенциальный положительный эффект от ранней антикоагулянтной терапии в профилактике венозной тромбоэмболии наравне с риском развития постоперационного кровотечения.

У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава - от 10 до 14 дней.

У взрослых 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 $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л).

Терапию следует продолжать длительное время.

Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у взрослых пациентов:

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.

Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у взрослых пациентов:

По 2,5 мг два раза в сутки после, как минимум, 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА апиксабаном в дозе 5 мг два раза в сутки или другим антикоагулянтом, как указано в таблице 3.

Таблица 3

	Дозировки	Максимальная суточная доза
<i>Лечение тромбоза глубоких вен, ТЭЛА</i>	10 мг два раза в сутки в течение первых 7 дней	20 мг
	Далее 5 мг два раза в сутки	10 мг
<i>Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, ТЭЛА после 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА.</i>	2,5 мг два раза в сутки	5 мг

Общую длительность терапии следует подбирать индивидуально после тщательной оценки соотношения пользы от приема препарата и риска развития кровотечения (см. раздел «Особые указания»).

Лечение венозной тромбоэмболии и профилактика рецидивирующей венозной тромбоэмболии у детей с массой тела от 35 кг

Применение апиксабана для лечения детей с массой тела от 35 кг следует начинать по прошествии как минимум 5 дней после начала применения парентеральных антикоагулянтов (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Доза апиксабана при лечении детей рассчитывается с учетом массы тела. В таблице 4 представлены рекомендуемые дозы апиксабана для пациентов детского возраста с массой тела ≥ 35 кг.

Таблица 4. Рекомендации по дозированию при лечении венозной тромбоэмболии и профилактике рецидивирующей венозной тромбоэмболии у детей с массой тела ≥ 35 кг

	Дни 1–7		День 8 и далее	
Масса тела (кг)	Режим дозирования	Максимальная суточная доза	Режим дозирования	Максимальная суточная доза
≥ 35	10 мг два раза в сутки	20 мг	5 мг два раза в сутки	10 мг

Согласно рекомендациям по лечению венозной тромбоэмболии у пациентов детского возраста продолжительность терапии в целом должна быть персонализирована после тщательной оценки пользы лечения и риска возникновения кровотечения (см. раздел «Особые указания»).

Применение у пациентов с нарушением функции почек

Взрослые пациенты

Для взрослых пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени применимы следующие рекомендации:

- не требуется коррекции дозы при применении апиксабана для профилактики тромбоза глубоких вен у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного

сустава, для лечения тромбоза глубоких вен, для лечения ТЭЛА и профилактики рецидивов тромбоза глубоких вен, ТЭЛА (см. раздел «Фармакологические свойства»).

- при применении апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и концентрацией креатинина $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) в плазме крови, в сочетании с возрастом ≥ 80 лет или массой тела ≤ 60 кг требуется снижение дозы препарата (см. раздел о снижении дозы выше). При отсутствии соответствия другим критериям для снижения дозы (возраст, масса тела) коррекции терапии не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»).

У взрослых пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин) применимы следующие рекомендации (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»):

- апиксабан следует применять с осторожностью для профилактики тромбоза глубоких вен у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, для лечения тромбоза глубоких вен, для лечения ТЭЛА и профилактики рецидивов тромбоза глубоких вен, ТЭЛА;

- у пациентов с фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана 2,5 мг два раза в сутки.

Нет данных о применении апиксабана у пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин, а также у пациентов, находящихся на диализе. В связи с этим применение препарата Эликвис® у таких пациентов противопоказано (см. раздел «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).

Пациенты детского возраста

Согласно данным о взрослых пациентах и ограниченным данным о пациентах детского возраста (см. раздел «Фармакологические свойства») коррекция дозы для пациентов детского возраста с нарушением функции почек легкой или средней степени не требуется. Апиксабан не рекомендуется принимать детям с нарушением функции почек тяжелой степени (см. раздел «Особые указания»).

Применение у пациентов с нарушением функции печени

Препарат Эликвис® противопоказан у взрослых пациентов с заболеваниями печени, сопровождающимися нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений (см. раздел «Противопоказания»). Применение препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

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 (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).

Из клинических исследований были исключены пациенты, у которых отмечали повышение активности печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ) в два раза выше верхней границы нормы или общего билирубина в полтора и более раз выше верхней границы нормы. В связи с этим следует с осторожностью применять апиксабан у пациентов этой группы (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»). Следует оценить функцию печени до начала терапии препаратом Эликвис®.

Применение апиксабана в популяции пациентов детского возраста с нарушением функции печени не изучалось.

Применение у пожилых пациентов

Коррекции дозы препарата у пациентов пожилого возраста не требуется (исключение составляют пациенты с фибрилляцией предсердий 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 $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л)).

Масса тела

Коррекции дозы в зависимости от массы тела для взрослых пациентов не требуется (исключение составляют пациенты с фибрилляцией предсердий 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 $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л)).

При лечении детей используется фиксированная доза апиксабана, зависящая от массы тела (см. раздел «Способ применения и дозы»).

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.

Пропуск дозы у взрослых пациентов и пациентов детского возраста

Пропущенную утреннюю дозу следует принять сразу же, как только пациент заметил, что пропустил прием препарата; утреннюю дозу можно принять вместе с вечерней. Пропущенную

вечернюю дозу можно принять только вечером того же дня: пациент не должен принимать две дозы утром следующего дня. На следующий день пациенту следует продолжить прием обычной дозы два раза в сутки в соответствии с рекомендациями.

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 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 $\text{МНО} \geq 2,0$. При достижении $\text{МНО} \geq 2,0$ прием препарата Эликвис® следует прекратить.

Кардиоверсия

Взрослые пациенты с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, могут начать или продолжить применение препарата Эликвис®.

У пациентов, ранее не получавших лечение антикоагулянтами, следует обдумать исключение тромбоза левого предсердия с помощью визуализационного подхода (например, чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) или компьютерной томографии (КТ)) перед выполнением кардиоверсии в соответствии с общепринятыми медицинскими руководствами.

Пациентам, не проходившим лечение антикоагулянтами, перед проведением кардиоверсии необходимо назначить, по крайней мере, 5 доз препарата Эликвис® по 5 мг два раза в сутки (по 2,5 мг два раза в сутки для пациентов, которым требуется уменьшение дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»)) для достижения адекватной антикоагуляции.

В случае если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис®, необходимо принять нагрузочную дозу в 10 мг с последующим приемом 5 мг два раза в сутки. Следует уменьшить нагрузочную дозу до 5 мг с последующим приемом 2,5 мг два раза в сутки, если пациент подходит под категорию для снижения дозы (см. раздел «Способ применения и

дозы»). Необходимо принять нагрузочную дозу, по крайней мере, за 2 часа до проведения кардиоверсии.

Перед проведением кардиоверсии необходимо получить подтверждение о надлежащем приеме препарата Эликвис®. При принятии решения о назначении и продолжительности лечения необходимо опираться на установленные рекомендации по применению антикоагулянтов у пациентов, которым требуется проведение 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 временном прекращении антикоагулянтной терапии по любым причинам она должна быть возобновлена как можно скорее.

Пациенты с НКФП и острым коронарным синдромом (ОКС) и/или которым выполняют чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ)

Опыт применения апиксабана в рекомендуемой дозе в комбинации с антитромбоцитарными средствами у пациентов с НКФП и ОКС и/или которым выполняют ЧКВ после достижения гемостаза ограничен.

Пациенты детского возраста

Безопасность и эффективность применения препарата Эликвис® у детей в возрасте от 28 дней до 18 лет с массой тела от 35 кг по показаниям, не включающим лечение венозной тромбоэмболии и профилактику рецидивирующей венозной тромбоэмболии, не установлены. Данные о применении препарата для лечения новорожденных и по другим показаниям отсутствуют (см. также раздел «Фармакологические свойства»). Таким образом, препарат Эликвис® не рекомендуется применять для лечения детей в возрасте от 28 дней до 18 лет с массой тела от 35 кг по другим показаниям, кроме лечения венозной тромбоэмболии и профилактики рецидивов венозной тромбоэмболии.

Безопасность и эффективность применения препарата Эликвис® у детей и подростков младше 18 лет по показанию «профилактика тромбоэмболии» не установлена. Имеющиеся на настоящий момент данные по профилактике тромбоэмболии представлены в разделе «Фармакологические свойства», однако дать рекомендации по дозированию на их основании невозможно.

Побочное действие

Безопасность апиксабана в популяции взрослых пациентов исследовали в 4 клинических исследованиях фазы III, охватывавших более 15 000 пациентов: более 11 000 пациентов в исследованиях НКФП и более 4000 пациентов в исследованиях лечения ВТЭ (лВТЭ), и среднее время применения составило соответственно 1,7 года и 221 день.

Частыми нежелательными реакциями были кровотечения, кровоподтек, носовое кровотечение и гематома (см. профиль нежелательных реакций и их частоту по показаниям в таблице 5 ниже).

В исследованиях НКФП общая частота возникновения нежелательных реакций, связанных с кровотечением при применении апиксабана, составляла 24,3 % в исследовании апиксабана в сравнении с варфарином и 9,6 % в исследовании апиксабана в сравнении с ацетилсалициловой кислотой. В исследовании апиксабана в сравнении с варфарином частота возникновения тяжелых желудочно-кишечных кровотечений по критериям ISTH (включая кровотечения в верхнем и нижнем отделах ЖКТ и ректальное кровотечение) при применении апиксабана составляла 0,76 % в год. Частота возникновения тяжелого внутриглазного кровотечения по критериям ISTH при применении апиксабана составляла 0,18 % в год.

В исследованиях лВТЭ общая частота возникновения нежелательных реакций, связанных с кровотечением при применении апиксабана, составляла 15,6 % в исследовании апиксабана в сравнении с эноксапарин/варфарином и 13,3 % в исследовании апиксабана в сравнении с плацебо.

В таблице 5 приведены нежелательные реакции, которые классифицированы по категориям системно-органных классов и частоте возникновения следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и неизвестно (невозможно определить на основании имеющихся данных) для профилактики венозной тромбоэмболии, неклапанной фибрилляцией предсердий и лечения венозной тромбоэмболии у взрослых пациентов, а также для лечения венозной тромбоэмболии и профилактики рецидивирующей венозной тромбоэмболии у детей в возрасте от 28 дней до 18 лет с массой тела от 35 кг.

Данные о частоте возникновения нежелательных реакций, указанных в таблице ниже, у пациентов детского возраста были получены в клиническом исследовании, в котором эти пациенты получали апиксабан для лечения венозной тромбоэмболии и профилактики рецидивирующей венозной тромбоэмболии.

Таблица 5. Табличный перечень нежелательных реакций

Системно-органный класс	Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава (пВТЭ)	Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с НКФП с одним или более факторами риска (НКФП)	Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивировших ТГВ и ТЭЛА (лВТЭ) у взрослых	Лечение ВТЭ и профилактика рецидивировшей ВТЭ у детей в возрасте от 28 дней до 18 лет
<i>Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы</i>				
Анемия	Часто	Часто	Часто	Часто
Тромбоцитопения	Нечасто	Нечасто	Часто	Часто
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>				
Гиперчувствительность, аллергический отек и анафилаксия	Редко	Нечасто	Нечасто	Часто [†]
Кожный зуд	Нечасто	Нечасто	Нечасто*	Часто
Ангioneвротический отек	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>				
Внутричерепные кровоизлияния [†]	Неизвестно	Нечасто	Редко	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>				
Кровоизлияния в ткани глазного яблока (в том числе кровоизлияние в конъюнктиву)	Редко	Часто	Нечасто	Неизвестно

Системно-органный класс	Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава (пВТЭ)	Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с НКФП с одним или более факторами риска (НКФП)	Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивирования ТГВ и ТЭЛА (лВТЭ) у взрослых	Лечение ВТЭ и профилактика рецидивирования ВТЭ у детей в возрасте от 28 дней до 18 лет
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>				
Кровотечения, гематомы	Часто	Часто	Часто	Часто
Артериальная гипотензия (включая гипотензию во время процедуры)	Нечасто	Часто	Нечасто	Часто
Внутрибрюшное кровотечение	Неизвестно	Нечасто	Неизвестно	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>				
Носовое кровотечение	Нечасто	Часто	Часто	Очень часто
Кровохарканье	Редко	Нечасто	Нечасто	Неизвестно
Кровотечение из дыхательных путей	Неизвестно	Редко	Редко	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>				
Тошнота	Часто	Часто	Часто	Часто
Желудочно-кишечное кровотечение	Нечасто	Часто	Часто	Неизвестно
Геморроидальное кровотечение	Неизвестно	Нечасто	Нечасто	Неизвестно

Системно-органный класс	Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава (пВТЭ)	Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с НКФП с одним или более факторами риска (НКФП)	Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА (лВТЭ) у взрослых	Лечение ВТЭ и профилактика рецидивирующей ВТЭ у детей в возрасте от 28 дней до 18 лет
Кровотечение в ротовой полости	Неизвестно	Нечасто	Часто	Неизвестно
Наличие неизменной крови в кале	Нечасто	Нечасто	Нечасто	Часто
Ректальное кровотечение, кровотечение из десен	Редко	Часто	Часто	Часто
Забрюшинное кровотечение	Неизвестно	Редко	Неизвестно	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>				
Отклонение от нормы биохимических показателей функции печени, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение концентрации билирубина в крови	Нечасто	Нечасто	Нечасто	Часто

Системно-органный класс	Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава (пВТЭ)	Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с НКФП с одним или более факторами риска (НКФП)	Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивировующих ТГВ и ТЭЛА (лВТЭ) у взрослых	Лечение ВТЭ и профилактика рецидивировующей ВТЭ у детей в возрасте от 28 дней до 18 лет
Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы	Нечасто	Часто	Часто	Неизвестно
Повышение активности аланинаминотрансферазы	Нечасто	Нечасто	Часто	Часто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>				
Кожная сыпь	Неизвестно	Нечасто	Часто	Часто
Алопеция	Редко	Нечасто	Нечасто	Часто
Многоформная эритема	Неизвестно	Очень редко	Неизвестно	Неизвестно
Кожный васкулит	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани</i>				
Мышечное кровоизлияние	Редко	Редко	Нечасто	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>				
Гематурия	Нечасто	Часто	Часто	Часто
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>				

Системно-органный класс	Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава (пВТЭ)	Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с НКФП с одним или более факторами риска (НКФП)	Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА (лВТЭ) у взрослых	Лечение ВТЭ и профилактика рецидивирующих ВТЭ у детей в возрасте от 28 дней до 18 лет
Межменструальные вагинальные кровотечения, урогенитальные кровотечения	Нечасто	Нечасто	Часто	Очень часто [§]
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>				
Кровотечение в месте введения	Неизвестно	Нечасто	Нечасто	Неизвестно
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>				
Положительная реакция при анализе кала на скрытую кровь	Неизвестно	Нечасто	Нечасто	Неизвестно
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>				
Закрытая травма	Часто	Часто	Часто	Часто

Системно-органный класс	Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава (пВТЭ)	Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с НКФП с одним или более факторами риска (НКФП)	Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивировующих ТГВ и ТЭЛА (лВТЭ) у взрослых	Лечение ВТЭ и профилактика рецидивировующей ВТЭ у детей в возрасте от 28 дней до 18 лет
Кровоизлияния и кровотечения 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 разреза (в том числе гематома в области разреза), кровотечение во время оперативного вмешательства	Нечасто	Нечасто	Нечасто	Часто
Травматическое кровотечение, кровотечение после проведения процедуры, кровоизлияние в области разреза	Неизвестно	Нечасто	Нечасто	Неизвестно

* не отмечали случаев генерализованного кожного зуда в исследовании CV185057 (длительная профилактика ВТЭ).

[†] Включает все внутричерепные или внутриспинальные кровотечения (т. е. геморрагический инсульт или кровоизлияние в скорлупу мозга, мозжечок, желудочки мозга или субдуральное пространство).

[‡] Включает анафилактическую реакцию, гиперчувствительность к препарату и гиперчувствительность.

[§] Включает обильное менструальное кровотечение, межменструальное кровотечение и вагинальное кровотечение.

Применение препарата Эликвис® может быть связано с повышенным риском развития кровотечений (в том числе скрытых) из любого органа или ткани, что в свою очередь может приводить к развитию постгеморрагической анемии. Симптомы, признаки и тяжесть будут варьироваться в зависимости от источника кровотечения и степени или распространенности кровотечения.

Пациенты детского возраста

Безопасность апиксабана изучалась в одном клиническом исследовании фазы I и трех клинических исследованиях фаз II и III, в которых участвовало 970 пациентов. Из них 568 пациентов получили одну или более доз апиксабана за период применения, составивший в среднем 1, 24, 331 и 80 дней соответственно (см. раздел «Фармакологические свойства»). Пациенты получали дозу апиксабана в зависимости от массы тела в той форме, которая подходила им по возрасту.

Профиль безопасности апиксабана у детей в возрасте от 28 дней до 18 лет был в основном аналогичен профилю у взрослых и в целом был сопоставимым у детей из разных возрастных групп.

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями у пациентов детского возраста были носовое кровотечение и патологическое вагинальное кровотечение (профиль нежелательных реакций и их частота с разбивкой по показаниям приводятся в таблице 5 выше). У пациентов детского возраста носовое кровотечение (очень часто), патологическое вагинальное кровотечение (очень часто), гиперчувствительность и анафилаксия (часто), зуд (часто), гипотензия (часто), наличие неизменной крови в кале (часто), повышение активности аспаратаминотрансферазы (часто), алоpecia (часто) и кровотечение после процедуры (часто) регистрировались чаще, чем у взрослых пациентов, получавших апиксабан, а категория частоты этих явлений была такой же, как и у пациентов детского возраста в группе стандартного лечения (СЛ), за исключением патологического вагинального кровотечения, которое в группе СЛ было зарегистрировано как частое явление. Во всех случаях, кроме

одного, повышение активности печеночных трансаминаз было зарегистрировано у пациентов детского возраста, получавших сопутствующую химиотерапию по поводу основного заболевания (злокачественного новообразования).

Передозировка

При передозировке апиксабана возрастает риск кровотечений. В случае геморрагических осложнений необходимо прекратить лечение и установить источник кровотечения. Следует рассмотреть возможность начала соответствующего лечения, например, хирургического гемостаза, переливания свежей замороженной плазмы или применения средства, устраняющего антикоагулянтное действие ингибиторов фактора Ха. Не ожидается, что применение гемодиализа при передозировке апиксабана будет эффективной мерой.

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН) при пероральном приеме однократной дозы апиксабана 5 мг гемодиализ снижал AUC апиксабана на 14 %. Поэтому маловероятно, что гемодиализ является эффективным методом лечения при передозировке апиксабана.

В рамках контролируемых клинических исследований апиксабан принимался перорально взрослыми здоровыми добровольцами в дозах до 50 мг/сутки в течение от 3 до 7 дней (25 мг, 2 раза в сутки, в течение 7 дней или 50 мг, 1 раз в сутки, в течение 3 дней); клинически значимых нежелательных эффектов при этом не отмечалось.

В случае передозировки данного препарата можно рассмотреть вопрос о применении активированного угля.

При введении взрослым здоровым добровольцам активированного угля через 2 и 6 часов после приема апиксабана в дозе 20 мг, площадь под кривой концентрация-время (AUC) для апиксабана уменьшалась на 50 % и 27 % соответственно (C_{max} не изменялось). Период полувыведения апиксабана уменьшался с 13,4 до 5,3 и 4,9 часа соответственно, когда через 2 и 6 часов после приема апиксабана принимался активированный уголь.

Для ситуаций, при которых необходимо устранение антикоагулянтного действия по причине угрожающего жизни или неконтролируемого кровотечения, для взрослых можно рассмотреть введение концентратов протромбинового комплекса (КПК) или рекомбинантного фактора VIIa. Как показывают изменения результатов анализа образования тромбина, у здоровых добровольцев обращение фармакодинамических эффектов, связанных с апиксабаном, было заметно в конце инфузии и достигало значений на исходном уровне в течение 4 часов после начала 30-минутной инфузии КПК с содержанием 4 факторов. Однако клинический опыт

применения КПК с содержанием 4 факторов для остановки кровотечения у лиц, получающих аликсабан, отсутствует. Опыт применения рекомбинантного фактора VIIa у лиц, получающих аликсабан, в настоящее время отсутствует. Возможно повторное введение рекомбинантного фактора VIIa с изменением дозы при ослаблении кровотечения.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других препаратов на фармакокинетику аликсабана

Ингибиторы изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина

Комбинация аликсабана с кетоконазолом (в дозе 400 мг, 1 раз в сутки), являющимся мощным ингибитором как изофермента CYP3A4, так и P-гликопротеина, приводила к повышению среднего значения AUC аликсабана в 2 раза и среднего значения C_{max} – в 1,6 раза.

Не рекомендуется применение препарата Эликвис® у пациентов, получающих одновременно системное лечение мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина, такими как антимикотики группы азолов (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) и ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир) (см. раздел «Особые указания»).

Препараты, не относящиеся к мощным ингибиторам изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина (например, дилтиазем, напроксен, кларитромицин, амиодарон, верапамил, хинидин), по-видимому, приведут к повышению концентрации аликсабана в плазме крови в меньшей степени. Коррекция дозы аликсабана при его комбинации с другими препаратами, не являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина, не требуется. Например, дилтиазем (умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и слабый ингибитор P-гликопротеина) в дозе 360 мг 1 раз в сутки, приводил к повышению средних значений AUC аликсабана в 1,4 раза и средних значений C_{max} – в 1,3 раза. Напроксен (является ингибитором P-гликопротеина, но не изофермента CYP3A4) при применении в дозе 500 мг вызывал повышение средних значений AUC и C_{max} аликсабана в 1,5 и 1,6 раза, соответственно. Кларитромицин (ингибитор P-гликопротеина и мощный ингибитор изофермента CYP3A4) в дозе 500 мг 2 раза в сутки приводил к повышению средних значений AUC и C_{max} аликсабана в 1,6 и 1,3 раза, соответственно.

Индукторы изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина

Сочетание аликсабана с рифампицином (мощным индуктором изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина) приводило к снижению средних значений AUC и C_{max} аликсабана приблизительно на 54 % и 42 %, соответственно. По-видимому, сочетание аликсабана с другими мощными индукторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина (в частности,

фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами зверобоя продырявленного) может также приводить к снижению концентрации апиксабана в плазме крови (примерно на 50 %). Коррекции дозы апиксабана при его комбинировании со средствами данной группы не требуется при назначении по показаниям: профилактика тромбоэмболии после эндопротезирования суставов, профилактика инсультов и системной тромбоэмболии при неклапанной фибрилляции предсердий и профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, однако комбинировать данные средства следует с осторожностью. Во время применения для лечения тромбоза глубоких вен и ТЭЛА совместное применение апиксабана и мощных индукторов изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина не рекомендуется, так как при этом эффективность может быть снижена (см. раздел «Особые указания»).

Антикоагулянты, ингибиторы агрегации тромбоцитов и НПВП

В связи с высоким риском возникновения кровотечения одновременное применение с любыми другими антикоагулянтами противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). После совместного введения эноксапарина (однократно, в дозе 40 мг) и апиксабана (однократно, в дозе 5 мг) отмечался аддитивный эффект данных лекарственных средств на активность FXa.

Признаков фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия апиксабана с ацетилсалициловой кислотой (в дозе 325 мг, 1 раз в сутки) у здоровых людей отмечено не было. Комбинирование апиксабана с клопидогрелом (в дозе 75 мг, 1 раз в сутки) или сочетанием клопидогрела (75 мг) и ацетилсалициловой кислоты (162 мг, 1 раз в сутки) или прасугреля (60 мг с последующей дозой 10 мг один раз в день) в I фазе клинического исследования не приводило к увеличению времени кровотечения или более выраженному угнетению агрегации тромбоцитов по сравнению с применением этих антиагрегантов в монотерапии. Повышение показателей системы свертывания крови (протромбинового времени, МНО и АЧТВ) соответствовало эффектам апиксабана при применении в монотерапии.

У пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НФП) с острым коронарным синдромом (ОКС) и/или перенесшим чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) терапию препаратом Эликвис® можно назначать в сочетании с антиагрегантами (см. раздел «Особые указания»).

Напроксен (500 мг), который является ингибитором Р- гликопротеина, увеличивает средние значения AUC и C_{max} апиксабана в 1,5 и 1,6 раза соответственно. При приеме апиксабана наблюдалось соответствующее повышение показателей свертываемости крови. Не наблюдалось никаких изменений влияния напроксена на агрегацию тромбоцитов,

индуцированную арахидоновой кислотой, а также не отмечено клинически значимого увеличения длительности кровотечения после совместного применения апиксабана и напроксена. Несмотря на эти данные, у отдельных пациентов может наблюдаться более выраженный фармакодинамический ответ после совместного применения апиксабана с другими антиагрегантами.

Препарат Эликвис® следует с осторожностью применять одновременно с НПВП, АСК или ингибиторами P2Y₁₂, так как эти лекарственные препараты обычно повышают риск кровотечения.

Не рекомендуется одновременно применять другие препараты, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений, таких как: тромболитические лекарственные средства, антагонисты рецепторов к гликопротеинам IIb/IIIa, дипиридамо́л, декстран и сульфинпиразон.

В клиническом исследовании у 12 пациентов детского возраста, получавших апиксабан одновременно с АСК в дозе ≤ 165 мг в сутки, не было зарегистрировано клинически значимых случаев кровотечения.

Комбинирование с другими лекарственными средствами

Не было выявлено клинически значимого фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия апиксабана с атенололом или фамотидином. Комбинирование апиксабана (в дозе 10 мг) с атенололом (в дозе 100 мг) не приводило к развитию клинически значимых изменений параметров фармакокинетики апиксабана, однако оно сопровождалось снижением средних значений AUC и C_{max} апиксабана на 15 % и 18 %, соответственно, по сравнению с режимом монотерапии. Назначение апиксабана (в дозе 10 мг) с фамотидином (в дозе 40 мг) не оказывало влияния на значения AUC или C_{max} апиксабана.

Влияние апиксабана на фармакокинетику других лекарственных средств

В исследованиях *in vitro* апиксабан не ингибировал активность изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4 (ингибирующая концентрация (IC₅₀) > 45 мкмоль/л) и в то же время слабо подавлял активность изофермента CYP2C19 (IC₅₀ > 20 мкмоль/л) в концентрации, значительно превышающей максимальную концентрацию препарата в плазме крови при его клиническом применении. Апиксабан не является индуктором изоферментов CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 в концентрациях до 20 мкмоль/л. В связи с этим ожидается, что при совместном применении он не будет оказывать влияния на

клиренс препаратов, метаболизирующихся этими изоферментами. Кроме того, апиксабан не ингибирует в значимой степени активность Р- гликопротеина.

В исследованиях у здоровых добровольцев апиксабан не изменял в значимой степени фармакокинетику дигоксина, напроксена или атенолола.

Дигоксин

При одновременном приеме апиксабана (в дозе 20 мг 1 раз в сутки) и дигоксина (в дозе 0,25 мг 1 раз в сутки), являющегося субстратом Р-gp, показатели AUC или $C_{\max}$ дигоксина не изменялись. Таким образом, апиксабан не ингибирует транспорт субстратов Р- гликопротеина.

Напроксен

Одновременное применение однократных доз апиксабана (10 мг) и напроксена (500 мг), широко применяемого НПВП, не влияло на показатели AUC и $C_{\max}$ напроксена.

Атенолол

Одновременное применение однократной дозы апиксабана (10 мг) и атенолола (100 мг), широко применяемого бета-адреноблокатора, не изменяло фармакокинетику атенолола.

Активированный уголь

Прием активированного угля уменьшает действие апиксабана (см. раздел «Передозировка»).

Пациенты детского возраста

Исследования лекарственного взаимодействия у пациентов детского возраста не проводились. Вышеуказанные данные были получены при изучении взаимодействия у взрослых пациентов, и в случае пациентов детского возраста следует принимать во внимание информацию из раздела «Особые указания».

Особые указания

Риск кровотечений

Как и в случае других антикоагулянтов, пациентов, получающих препарат Эликвис®, необходимо тщательно наблюдать на предмет признаков кровотечения. При состояниях с высоким риском развития кровотечений препарат рекомендуется применять с осторожностью. Применение препарата Эликвис® следует прекратить при развитии тяжелого кровотечения (см. разделы «Побочное действие» и «Передозировка»).

Хотя терапия апиксабаном не требует постоянного мониторинга его концентрации в крови, иногда может быть целесообразным проведение калиброванного количественного анализа анти-Ха-факторной активности в тех исключительных случаях, когда данные о воздействии апиксабана могут способствовать принятию клинических решений, например при

передозировке и экстренном оперативном вмешательстве (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Можно рассмотреть возможность хирургического гемостаза, переливания свежезамороженной плазмы, введения концентратов протромбинового комплекса (КПК) или рекомбинантного фактора VIIa. Однако клинический опыт применения КПК с содержанием 4 факторов для остановки кровотечения у детей и взрослых, получающих апиксабан, отсутствует.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз

В связи с высоким риском возникновения кровотечения одновременное применение с любыми другими антикоагулянтами противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение препарата Эликвис® с антиагрегантами повышает риск кровотечения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Эликвис® с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (норадреналина) или НПВП, включая АСК.

После хирургического вмешательства не рекомендуется применять одновременно с препаратом Эликвис® другие ингибиторы агрегации тромбоцитов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

У пациентов с фибрилляцией предсердий и заболеваниями, которые требуют терапии одним или двумя антитромбоцитарными препаратами, перед комбинированием этой терапии с апиксабаном следует провести тщательную оценку потенциальной пользы и потенциальных рисков.

В клиническом исследовании у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий одновременный прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) увеличивал риск тяжелого кровотечения при приеме апиксабана с 1,8 % в год до 3,4 % в год, а также увеличивал риск кровотечения при приеме варфарина с 2,7 % в год до 4,6 % в год. В этом клиническом исследовании сочетанная терапия двумя антитромбоцитарными препаратами применялась редко (2,1 %).

В клиническом исследовании у пациентов с фибрилляцией предсердий с ОКС и/или перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с запланированным периодом лечения ингибитором P2Y12 с АСК или без нее, было изучено применение пероральных антикоагулянтов (апиксабана или антагониста витамина К - АВК) в течение 6 месяцев. Риск больших кровотечений по критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis — ISTH) или клинически значимых

небольших кровотечений (КЗНБ) был статистически значимо ниже при применении препарата Эликвис® (24,7% в год) по сравнению с применением АВК (35,8% в год). Сопутствующее применение АСК повышало риск развития больших кровотечений по критериям ISTH или КЗНБ кровотечений с 21,0% в год до 40,5% в год при добавлении антикоагулянта (апиксабана или АВК) к терапии ингибитором P2Y₁₂. В частности, добавление АСК повышало риск развития больших или КЗНБ кровотечений у пациентов, получавших апиксабан и АВК, соответственно с 16,4% до 33,1 % в год и с 26,1% в год до 48,4% в год.

В клиническом исследовании у пациентов с высоким риском после острого коронарного синдрома без фибрилляции предсердий и несколькими сопутствующими сердечными и несердечными заболеваниями, которые получали АСК или комбинацию АСК и клопидогрела, сообщалось о существенном повышении риска тяжелого кровотечения по критериям ISTH при применении апиксабана (5,13 % в год) по сравнению с плацебо (2,04 % в год).

В исследовании CV185325 у 12 пациентов детского возраста, получавших апиксабан одновременно с АСК в дозе ≤ 165 мг в сутки, не было зарегистрировано клинически значимых случаев кровотечения.

Отмечалось статистически значимое повышение риска кровотечений при применении тройной терапии апиксабаном, ацетилсалициловой кислотой (АСК) и клопидогрелом в клиническом исследовании у пациентов с острым коронарным синдромом без фибрилляции предсердий с высоким риском тромбоза и несколькими сопутствующими сердечными и несердечными заболеваниями.

В другом клиническом исследовании с участием пациентов с фибрилляцией предсердий одновременное применение АСК приводило к повышению риска развития больших кровотечений и на фоне приема апиксабана и на фоне приема варфарина. В этом клиническом исследовании сочетанная терапия двумя антиагрегантами применялась редко.

Применение тромболитических средств для лечения острого ишемического инсульта

Опыт применения тромболитических средств для лечения острого ишемического инсульта у пациентов, получающих апиксабан, весьма ограничен.

Пациенты с искусственными клапанами сердца

Безопасность и эффективность препарата у пациентов с искусственными клапанами сердца с фибрилляцией предсердий и без нее не изучалась. Применение препарата Эликвис® для этой группы пациентов не рекомендуется.

Применение апиксабана в популяции пациентов детского возраста с искусственными клапанами сердца не изучалось, следовательно, оно не рекомендуется.

Хирургические и инвазивные процедуры

Применение препарата Эликвис® следует прекратить не менее чем за 48 часов до плановой операции или инвазивной процедуры со средним или высоким риском кровотечения. Сюда относятся вмешательства, при которых вероятность клинически значимого кровотечения не исключена или для которых риск кровотечения неприемлем.

Применение препарата Эликвис® следует прекратить не менее чем за 24 часа до плановой операции или инвазивной процедуры с низким риском кровотечения. Сюда относятся вмешательства, при которых ожидается минимальное, некритическое по локализации или легко контролируемое кровотечение.

Если операцию или инвазивную процедуру нельзя откладывать, их нужно проводить с надлежащей осторожностью, учитывая повышенный риск кровотечения. Следует соотнести риск кровотечения и необходимость экстренного вмешательства. При неклапанной фибрилляции предсердий обычно не требуется применение «терапии моста» в течении 24-48 ч после отмены апиксабана перед хирургическими вмешательствами.

После инвазивной процедуры или хирургического вмешательства применение препарата Эликвис® следует возобновить как можно скорее при условии, что это допускает клиническая ситуация и установлен достаточный гемостаз (информация о кардиоверсии приведена в разделе «Способ применения и дозы»).

У пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом Эликвис® перед катетерной аблацией.

Временное прекращение терапии

Прекращение применения антикоагулянтов, включая препарат Эликвис,® по причине активного кровотечения, плановой операции или инвазивной процедуры увеличивает для пациента риск тромбоза. Перерывов в лечении следует избегать, и если по какой-либо причине требуется временное прекращение антикоагулянтной терапии препаратом Эликвис®, ее следует возобновить как можно скорее.

Лечение тромбоза глубоких вен и ТЭЛА

Не рекомендуется заменять терапию нефракционированным гепарином на препарат Эликвис® в период инициации терапии пациентов с ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой, возможным проведением тромболизиса или тромбэктомии легочной артерии, так как безопасность и эффективность апиксабана в данных клинических ситуациях не установлены.

Пациенты с онкологическими заболеваниями

У пациентов с активно прогрессирующим злокачественным новообразованием может быть повышен риск венозной тромбоэмболии и гемморагических явлений. При рассмотрении возможности применения апиксабана для лечения ТГВ и ТЭЛА у пациентов со злокачественным новообразованием необходимо выполнить тщательную оценку соотношения пользы и риска.

Пациенты с почечной недостаточностью

Взрослые пациенты

Ограниченные клинические данные показывают, что у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) увеличиваются концентрации апиксабана в плазме, что может повышать риск кровотечения. Для лечения ТГВ, лечения ТЭЛА и профилактики рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА (лВТЭ) апиксабан у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакологические свойства») следует применять с осторожностью. Для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с НФП, пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) и пациентов с концентрацией сывороточного креатинина $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) в сочетании с возрастом ≥ 80 лет или массой тела ≤ 60 кг доза апиксабана должна быть снижена до 2,5 мг два раза в сутки (см. раздел «Способ применения и дозы»).

В связи с отсутствием опыта клинического применения апиксабана у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин или находящихся на диализе прием апиксабана в этой группе пациентов не рекомендуется (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакологические свойства»).

Пациенты детского возраста

Применение апиксабана у пациентов детского возраста с тяжелым нарушением функции почек не изучалось, следовательно, таким пациентам не следует принимать апиксабан (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакологические свойства»).

Пожилые пациенты

С возрастом риск кровотечения может повышаться (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Также одновременное применение препарата Эликвис® и АСК у пожилых пациентов требует осторожности ввиду потенциально более высокого риска кровотечения.

Масса тела

При малой массе тела (< 60 кг) у взрослых пациентов риск кровотечения может повышаться (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Препарат Эликвис® противопоказан пациентам с заболеванием печени, связанным с коагулопатией и клинически значимым риском развития кровотечения (см. раздел «Противопоказания»).

Препарат не рекомендуется принимать пациентам с тяжелым нарушением функции печени (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести (стадия А или В по классификации Чайлда — Пью) (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакологические свойства»).

Пациенты с повышенной активностью печеночных ферментов АЛТ/АСТ $> 2 \times$ ВГН или общего билирубина $\geq 1,5 \times$ ВГН были исключены из клинических исследований. Поэтому в данной популяции препарат Эликвис® следует применять с осторожностью (см. раздел «Фармакологические свойства»). Перед началом применения препарата Эликвис® необходимо проверить биохимические показатели функции печени.

Применение апиксабана в популяции пациентов детского возраста с нарушением функции печени не изучалось.

Взаимодействие с ингибиторами цитохрома P450 и ингибиторами P-gp

Не рекомендуется применение препарата Эликвис® у пациентов, получающих одновременно системное лечение мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина, такими как антимикотики группы азолов (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) и ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир). Эти препараты могут повысить экспозицию апиксабана в два раза (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами») или выше в присутствии дополнительных факторов, которые также увеличивают экспозицию апиксабана (например, тяжелое нарушение функции почек).

Клинические данные о пациентах детского возраста, получающих одновременно системное лечение мощными ингибиторами CYP3A4 и Р-гликопротеина, отсутствуют (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Взаимодействие с индукторами изофермента CYP3A4 и P-gp

Одновременное применение препарата Эликвис® с мощными индукторами изофермента CYP3A4 и индукторами Р-gp (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и препаратами зверобоя продырявленного) может также приводить к снижению концентрации

апиксабана в плазме крови (примерно на 50 %). В клиническом исследовании с участием пациентов с фибрилляцией предсердий отмечали снижение эффективности и повышенный риск кровотечений при одновременном применении апиксабана и мощных индукторов изофермента CYP3A4 и P-гр по сравнению с применением апиксабана в монотерапии.

Следующие рекомендации применимы к пациентам, получающим системную терапию мощными индукторами изофермента CYP3A4 и P-гр (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»):

- с целью профилактики венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, профилактики инсульта и системной тромбоэмболии при неклапанной фибрилляции предсердий, а также для профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА, апиксабан следует применять с осторожностью;
- для лечения ТГВ и ТЭЛА, апиксабан не следует применять, так как эффективность может быть снижена.

Клинические данные о пациентах детского возраста, получающих одновременно системное лечение мощными индукторами CYP3A4 и P-гр, отсутствуют (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Оперативные вмешательства, связанные с переломом шейки бедра

Эффективность и безопасность апиксабана в клинических исследованиях у пациентов после оперативного вмешательства по поводу перелома шейки бедра не оценивались. Поэтому он не рекомендуется для данных пациентов.

Лабораторные параметры

Влияние механизма действия апиксабана на показатели свертываемости крови (например, протромбиновое время (ПВ), МНО и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)) соответствовало ожидаемому. Наблюдавшиеся изменения этих показателей свертываемости крови при предполагаемой терапевтической дозе были невелики и имели существенную вариабельность (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Информация о вспомогательных веществах

Препарат Эликвис® содержит лактозу. Пациенты с редкими наследственными нарушениями, такими как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность Лаппа или глюкозо-галактозная мальабсорбция не должны принимать препарат Эликвис®.

Этот препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку, т. е. он практически «не содержит натрия».

Выполнение спинальной, эпидуральной анестезии или пункций у пациентов, получающих препарат Эликвис®

При выполнении спинальной или эпидуральной анестезии либо диагностической пункции данных областей у пациентов, получающих антитромботические средства с целью профилактики тромбозов, имеется риск развития эпидуральных или спинальных гематом, которые, в свою очередь могут являться причиной стойких или необратимых параличей. Данный риск может еще более возрасти при использовании установленного эпидурального катетера в послеоперационном периоде или при параллельном применении других лекарственных средств, влияющих на гемостаз. Установленные эпидуральные или субарахноидальные катетеры должны быть удалены как минимум за 5 ч до введения первой дозы препарата Эликвис®. Риск также может возрасти при травматичных или повторных эпидуральных или спинальных пункциях. Пациентов необходимо часто проверять на предмет проявлений и симптомов неврологического дефицита (например, онемение или слабость в ногах, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологического отклонения от нормы необходимо проведение срочной диагностики и лечения. До нейроаксиального вмешательства врачу следует проанализировать соотношение потенциальной пользы и риска для пациентов, которые получают антикоагулянтную терапию или будут получать ее для профилактики тромбоза.

Клинический опыт применения апиксабана у пациентов с установленным интратекальным или эпидуральным катетером отсутствует. В случае необходимости данной ситуации, основываясь на фармакокинетических особенностях апиксабана, следует соблюдать интервал в 20-30 ч (т.е. 2 периода полувыведения) между последней принятой дозой апиксабана и удалением катетера, таким образом, как минимум одна доза апиксабана должна быть пропущена до удаления катетера. Следующую дозу апиксабана можно применять не ранее чем через 5 часов после извлечения катетера. Как и в случае со всеми новыми антикоагулянтными лекарственными препаратами, опыт применения апиксабана при нейроаксиальной блокаде ограничен, и поэтому в такой ситуации следует соблюдать исключительную осторожность.

Данные о времени установки и извлечения нейроаксиального катетера у детей, получающих апиксабан, отсутствуют. В таких случаях следует прекратить прием апиксабана и рассмотреть возможность применения парентерального антикоагулянта короткого действия.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом

Прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК), включая препарат Эликвис®, не рекомендуются для применения у пациентов с диагностированным антифосфолипидным

синдромом (АФС) и тромбозами в анамнезе, особенно при наличии всех трех положительных тестов (на выявление волчаночного антикоагулянта, антител против кардиолипина и антител против бета-2-гликопротеина I). У этих пациентов применение ПОАК может приводить к повышению частоты рецидивов тромботических явлений по сравнению с антагонистами витамина К. Эффективность и безопасность препарата Эликвис® у пациентов с АФС не установлены.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат Эликвис® не влияет или влияет незначительно на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

Форма выпуска

Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 5 мг.

По 10, 14 или 20 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 с контролем первого вскрытия.

По 1 или 3 блистера по 20 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

4 блистера по 14 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

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 с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не применять по окончании срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Пфайзер Инк., США

66 Хадсон Бульвар Ист,

Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001-2192

Производитель

Бристол-Майерс Сквибб Мэнюфэкчуринг Компани Анлимитед Компани, Пуэрто-Рико
Стэйт Род №3, км 77,5, Хумакао, Пуэрто Рико, 00791

Пфайзер Айрлэнд Фармасыютикалз, Ирландия

Адрес: Литл Коннел, Ньюбридж, графство Килдэр, Ирландия

Выпускающий контроль качества

Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия

Адрес: Моосвальдаллее 1, 79090 Фрайбург, Германия

Претензии потребителей направлять по адресу ООО "Пфайзер Инновации":

123112 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на набережной» (Блок С)

Телефон: + 7 (495) 287-5000

Факс: +7 (495) 287-5300/287-5067

Руководитель отдела регистрации



Осипова С. А.