ЛП-№(000022)-(ГП-RU) от 18.11.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.11.2024 № 25172
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0026)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в подразделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ликсиана, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Ликсиана, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Ликсиана, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эдоксабан
Ликсиана, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка содержит 15 мг эдоксабана (в виде эдоксабана тозилата моногидрата).
Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.
Ликсиана, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка содержит 30 мг эдоксабана (в виде эдоксабана тозилата моногидрата).
Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.
Ликсиана, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка содержит 60 мг эдоксабана (в виде эдоксабана тозилата моногидрата).
Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Ликсиана, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Таблетки круглой формы, двояковыпуклые, оранжевого цвета с гравировкой «DSC L15» на одной стороне.
Ликсиана, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Таблетки круглой формы, двояковыпуклые, розового цвета с гравировкой «DSC L30» на одной стороне.
Ликсиана, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Таблетки круглой формы, двояковыпуклые, желтого цвета с гравировкой «DSC L60» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Ликсиана показана к применению у взрослых.
Профилактика инсультов и системных тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии (ФПНЭ) с одним или более факторами риска, такими как хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥75 лет, сахарный диабет, наличие в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА).
Терапия тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых пациентов (информация о гемодинамически нестабильных пациентах с ТЭЛА представлена в разделе 4.4).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.11.2024 № 25172
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0026)

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Профилактика инсультов и системных эмболических осложнений

Рекомендуемая доза составляет 60 мг эдоксабана один раз в сутки.

У пациентов с ФПНЭ терапию эдоксабаном следует продолжать на протяжении длительного периода времени.

Терапия и профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ): терапия ТГВ и ТЭЛА, профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА

Рекомендуемая доза эдоксабана составляет 60 мг один раз в сутки после первоначального введения парентеральных антикоагулянтов в течение по крайней мере 5 дней (см. раздел 5.1). Эдоксабан и первоначальный парентеральный антикоагулянт не следует применять одновременно.

Длительность применения препарата для лечения ТГВ и ТЭЛА (венозных тромбоэмболических осложнений, ВТЭ) и профилактики рецидивов ВТЭ должна подбираться индивидуально после тщательной оценки пользы лечения и риска кровотечений (см. раздел 4.4). При преходящих факторах риска (например, недавнее хирургическое вмешательство, травма, иммобилизация) лечение проводится на протяжении короткого периода времени (не менее 3 месяцев), в то время как при постоянных факторах риска либо идиопатическом ТГВ или ТЭЛА предполагается более продолжительная терапия.

В следующих ситуациях у пациентов с ФПНЭ и ВТЭ рекомендуемая доза эдоксабана составляет 30 мг один раз в сутки:

- Умеренное или тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина [КлКр] 15-50 мл/мин)
- Низкая масса тела (≤60 кг)
- Сопутствующая терапия следующими ингибиторами Р-гликопротеина: циклоспорином, дронедароном, эритромицином или кетоконазолом.

Таблица 1

Краткая информация о дозировках при ФПНЭ и ВТЭ (ТГВ и ТЭЛА)

Сводные рекомендации по подбору дозы		
Рекомендуемая доза		60 мг один раз в сутки
Рекомендуемая доза для пациентов с одним или несколькими указанными ниже клиническими факторами:		
Нарушение функции почек	Умеренной или тяжелой степени (клиренс креатинина 15-50 мл/мин)	30 мг один раз в сутки
Низкая масса тела	≤60 кг	
Ингибиторы Р-гликопротеина	Циклоспорин, дронедарон, эритромицин, кетоконазол	

Пропуск дозы

В случае пропуска приема препарата Ликсиана необходимо немедленно принять пропущенную дозу, а затем продолжать терапию со следующего дня в рекомендуемом режиме (один раз в сутки). Не следует принимать двойную дозу в течение одного дня с целью восполнения пропущенной дозы.

Переход с другой антикоагулянтной терапии на лекарственный препарат Ликсиана и наоборот

У пациентов с ФПНЭ и ВТЭ крайне важна непрерывная антикоагулянтная терапия. Возможны ситуации, требующие изменения антикоагулянтной терапии (таблица 2).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.11.2024 № 25172
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0026)

Таблица 2

Переход на другой вариант терапии

Переход на терапию лекарственным препаратом Ликсиана		
Исходная терапия	Последующая терапия	Рекомендации
Антагонист витамина К (АВК)	Ликсиана	Отменить АВК и начать прием препарата Ликсиана после того, как международное нормализованное отношение (МНО) достигнет ≤2,5.
Пероральные антикоагулянты, кроме АВК • дабигатран • ривароксабан • апиксабан	Ликсиана	Прекратить прием дабигатрана, ривароксабана или апиксабана и начать прием препарата Ликсиана с момента планового приема следующей дозы перорального антикоагулянта (см. раздел 5.1).
Парентеральные антикоагулянты	Ликсиана	Не допускается одновременное применение этих лекарственных препаратов. Прямые антикоагулянты (например, низкомолекулярный гепарин [НМГ], фондапаринукс): Отменить прямой антикоагулянт и начать прием препарата Ликсиана с момента планового подкожного введения следующей дозы антикоагулянта
		Внутривенный нефракционированный гепарин (НФГ): прекратить инфузию и через 4 часа после этого начать прием препарата Ликсиана.
Переход с препарата Ликсиана		
Исходная терапия	Последующая терапия	Рекомендации
Ликсиана	Антагонист витамина К (АВК)	Во время перехода с препарата Ликсиана на АВК возможен недостаточный антикоагулянтный эффект. В течение любого переходного периода на альтернативный антикоагулянт необходимо обеспечить постоянный адекватный антикоагулянтный эффект.
		Пероральные препараты: Пациентам получающим терапию препаратом Ликсиана в дозе 60 мг в сутки, следует назначить препарат Ликсиана в дозе 30 мг один раз в сутки в сочетании с подходящей дозой АВК.
		Пациентам, получающим терапию в дозе 30 мг в сутки (вследствие наличия по крайней мере одного из следующих клинических факторов: умеренное или тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина 15-50 мл/мин), низкая масса тела или применение определенных ингибиторов Р-гликопротеина), следует назначить препарат Ликсиана в дозе 15 мг один раз в сутки в сочетании с подходящей дозой АВК.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.11.2024 № 25172
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0026)

		Пациентам не следует принимать нагрузочную дозу АВК с целью быстрого достижения стабильного МНО в диапазоне от 2 до 3. Рекомендуется поддерживающая доза АВК, если пациент ранее получал данные препараты, либо использовать алгоритм терапии АВК, основанный на значениях МНО, в соответствие с локальной клинической практикой.
		При достижении МНО ≥2,0 препарат Ликсиана следует отменить. У большинства пациентов (85%) значение МНО ≥2,0 достигается в течение 14 дней одновременного приема препарата Ликсиана и АВК. После 14 дней терапии препарат Ликсиана рекомендуется отменить и продолжать титрацию АВК для достижения МНО в диапазоне от 2 до 3.
		В течение первых 14 дней совместной терапии рекомендуется измерять МНО по крайней мере 3 раза непосредственно перед приемом очередной суточной дозы препарата Ликсиана с целью сведения к минимуму его влияния на результаты измерения МНО. При совместной терапии эдоксабаном и АВК возможное повышение МНО достигает 46% (по результатам изменения после приема препарата Ликсиана).
		Парентеральные препараты: отменить препарат Ликсиана и вводить парентерально антикоагулянт, а также назначить АВК с момента приема следующей плановой дозы препарата Ликсиана. После достижения стабильного значения МНО ≥2,0 парентеральный антикоагулянт отменяют и продолжают прием только АВК.
Ликсиана	Пероральные антикоагулянты, кроме АВК	Отменить препарат Ликсиана и начать прием антикоагулянта, не относящегося к АВК в то же время, когда должен был осуществиться следующий плановый прием препарата Ликсиана.
Ликсиана	Парентеральные антикоагулянты	Эти препараты не следует применять одновременно. Отменить препарат Ликсиана и начать применение парентерального антикоагулянта в то же время, когда должен был осуществиться следующий плановый прием препарата Ликсиана.

Особые группы пациентов

Оценка функции почек

- До начала терапии препаратом Ликсиана у всех пациентов следует оценить функцию почек на основании клиренса креатинина (КлКр) с целью исключить пациентов с терминальной стадией заболевания почек (КлКр <15 мл/мин), это позволит назначить правильную дозу препарата Ликсиана пациентам с КлКр 15-50 мл/мин (30 мг один раз в сутки), пациентам с КлКр >50 мл/мин (60 мг один раз

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.11.2024 № 25172
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0026)

в сутки), а также принять решение о необходимости назначения препарата Ликсиана пациентам с повышенным клиренсом креатинина (см. раздел 4.4).

- Функцию почек следует также оценивать при подозрении на ее ухудшение в процессе лечения (например, при развитии гиповолемии, обезвоживания, а также при сопутствующем применении определенных лекарственных препаратов).

Для оценки функции почек (КлКр, мл/мин) во время клинической разработки препарата Ликсиана использовался метод Кокрофта-Голта с расчетом по формуле:

- Для уровня креатинина в мкмоль/л:

$$\frac{1{,}23 \times (140\text{-возраст [годы]}) \times \text{масса тела [кг]} \; (\times 0{,}85 \text{ для женщин})}{\text{креатинин сыворотки [мкмоль/л]}}$$

- Для уровня креатинина в мг/дл:

$$\frac{(140\text{-возраст [годы]}) \times \text{масса тела [кг]} \; (\times 0{,}85 \text{ для женщин})}{72 \times \text{креатинин сыворотки [мг/дл]}}$$

Данный метод рекомендуется использовать при оценке КлКр до начала и во время терапии препаратом Ликсиана.

Нарушение функции почек

У пациентов с незначительным нарушением функции почек (КлКр >50-80 мл/мин) рекомендуемая доза препарата Ликсиана составляет 60 мг один раз в сутки.

У пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (КлКр 15-50 мл/мин) рекомендуемая доза препарата Ликсиана составляет 30 мг один раз в сутки.

У пациентов с терминальной стадией заболевания почек (КлКр <15 мл/мин) или находящихся на диализе, применение препарата Ликсиана не рекомендуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

Нарушение функции печени

Препарат Ликсиана противопоказан пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатией и клинически значимым риском кровотечений (см. раздел 4.3).

Препарат Ликсиана не рекомендуется применять у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (см. разделы 4.4 и 5.2).

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени рекомендуемая доза препарата Ликсиана составляет 60 мг один раз в сутки (см. раздел 5.2). Препарат Ликсиана следует применять с осторожностью при легком и умеренном нарушении функции печени (см. раздел 4.4).

В клинические исследования не включали пациентов с повышением активности ферментов печени (АЛТ/АСТ >2 ВГН) или уровня общего билирубина ≥1,5 ВГН. Таким образом, при применении препарата Ликсиана у этой популяции пациентов необходимо соблюдать осторожность (см. разделы 4.4 и 5.2). До начала терапии препаратом Ликсиана следует провести анализ биохимических показателей функции печени.

Масса тела

У пациентов с массой тела ≤60 кг рекомендуемая доза препарата Ликсиана составляет 30 мг раз в сутки (см. раздел 5.2).

Пациенты пожилого возраста

Снижения дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пол

Снижение дозы не требуется (см. раздел 5.2).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.11.2024 № 25172
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0026)

Совместное применение препарата Ликсиана с ингибиторами Р-гликопротеина
У пациентов, одновременно принимающих препарат Ликсиана и следующие ингибиторы Р-гликопротеина: циклоспорин, дронедарон, эритромицин или кетоконазол, рекомендуемая доза препарата Ликсиана составляет 30 мг один раз в сутки (см. раздел 4.5).
При сопутствующем применении амиодарона, хинидина или верапамила снижения дозы не требуется (см. раздел 4.5).
Применение препарата Ликсиана с другими ингибиторами Р-гликопротеина, включая ингибиторы протеазы ВИЧ, не изучалось.

Пациенты, которым показана кардиоверсия
Терапия лекарственным препаратом Ликсиана может быть начата или продолжена у пациентов, которым может потребоваться кардиоверсия.
При проведении кардиоверсии с чреспищеводной эхокардиографией у пациентов, ранее не получавших антикоагулянты, терапия лекарственным препаратом Ликсиана должна начинаться не менее чем за 2 часа до проведения кардиоверсии для обеспечения должного антикоагулянтного эффекта (см. разделы 5.1 и 5.2). В день процедуры кардиоверсия должна быть выполнена не позднее чем через 12 часов после приема препарата Ликсиана.
Для всех пациентов, проходящих кардиоверсию: перед кардиоверсией необходимо удостовериться, что пациент принимал препарат Ликсиана в соответствии с ОХЛП. Решение о начале терапии и ее продолжительности должно быть принято в соответствии с существующими руководствами по антикоагулянтной терапии у пациентов с кардиоверсией.

Дети
Безопасность и эффективность препарата Ликсиана у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

Способ применения
Пероральный прием.
Препарат Ликсиана можно принимать независимо от приема пищи (см. раздел 5.2).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Клинически значимые активные кровотечения.
- Заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией и клинически значимым риском кровотечений.
- Состояния или нарушения, связанные со значительным риском развития больших кровотечений. Они могут включать имеющиеся или недавние язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечений, недавние травмы головного или спинного мозга, недавнее хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге или на глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, известное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или значимые внутрипозвоночные или внутримозговые сосудистые нарушения.
- Неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия.
- Сопутствующая терапия любыми другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином (НФГ), низкомолекулярными гепаринами (эноксапарином, далтепарином и пр.), производными гепарина (фондапаринуксом и пр.), пероральными антикоагулянтами (варфарином, дабигатраном, ривароксабаном, апиксабаном и др.), за исключением ситуаций перехода на другой пероральный антикоагулянт (см. раздел 4.2), либо применения НФГ в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.11.2024 № 25172
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 2026)

дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера (см. раздел 4.5).

- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Эдоксабан в дозе 15 мг не предназначен для применения в качестве монотерапии, так как это может привести к снижению эффективности. Доза 15 мг применяется только в процессе перехода от эдоксабана в дозе 30 мг на АВК (пациенты с одним или несколькими клиническими факторами, способствующими увеличению экспозиции; см. таблицу 1) вместе с соответствующей дозой АВК (см. таблицу 2, раздел 4.2).

Риск геморрагических осложнений

Эдоксабан повышает риск кровотечений; при его применении возможно развитие серьезных кровотечений, потенциально способных привести к смерти. Препарат Ликсиана, как и другие антикоагулянты, рекомендуется применять с осторожностью у пациентов с повышенным риском кровотечений. При развитии тяжелого кровотечения препарат Ликсиана необходимо отменить (см. разделы 4.8 и 4.9).

В клинических исследованиях кровотечения в области слизистых оболочек (например, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, урогенитальное кровотечение) и анемия отмечались более часто у пациентов, получавших длительную терапию эдоксабаном, по сравнению с пациентами, получавшими АВК. Таким образом, помимо тщательного клинического наблюдения, при необходимости можно проводить лабораторные анализы для определения гемоглобина/гематокрита с целью выявления скрытых кровотечений.

Перечисленные ниже подгруппы пациентов имеют повышенный риск кровотечений. После начала лечения за этими пациентами необходимо тщательно наблюдать с целью выявления признаков или симптомов геморрагических осложнений и анемии (см. раздел 4.8). В случае необъяснимого снижения гемоглобина или артериального давления требуется искать источник кровотечения.

Достоверный мониторинг антикоагулянтного действия эдоксабана невозможен при помощи стандартных лабораторных анализов. В настоящее время отсутствует какой-либо специфичный препарат, позволяющий устранить антикоагулянтный эффект эдоксабана (см. раздел 4.9).

Гемодиализ не оказывает существенного влияния на клиренс (выведение) эдоксабана (см. раздел 5.2).

Пациенты пожилого возраста

При совместном применении препарата Ликсиана с ацетилсалициловой кислотой (АСК) у пожилых пациентов необходимо соблюдать осторожность в связи с потенциально более высоким риском кровотечений (см. раздел 4.5).

Нарушение функции почек

Значения AUC (площадь под кривой «концентрация в плазме – время») у пациентов с легким (КлКр >50-80 мл/мин), умеренным (КлКр 30-50 мл/мин) и тяжелым (КлКр <30 мл/мин, но не на гемодиализе) нарушением функции почек повышались на 32%, 74%, и 72%, соответственно, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (рекомендации по снижению дозы представлены в разделе 4.2).

Пациентам с терминальной стадией заболевания почек, или находящихся на диализе, применение препарата Ликсиана не рекомендуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

Функция почек у пациентов с ФПНЭ

При применении эдоксабана отмечена тенденция к снижению эффективности на фоне повышения клиренса креатинина по сравнению с надлежащим образом контролируемой терапией варфарином (см. раздел 5.1). Таким образом, эдоксабан следует применять у

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.11.2024 № 25172
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0026)

пациентов с ФПНЭ и высоким клиренсом креатинина только после взвешенной оценки риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений в каждом конкретном случае.
Оценка функции почек: следует определять клиренс креатинина в начале лечения у всех пациентов и далее - по клиническим показаниям (см. раздел 4.2).

Нарушение функции печени
Препарат Ликсиана не рекомендуется применять у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (см. разделы 4.2 и 5.2).
У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени препарат Ликсиана следует применять с осторожностью (см. раздел 4.2).
В клинические исследования не включали пациентов с повышением активности ферментов печени (АЛТ/АСТ >2 ВГН) или уровня общего билирубина ≥1,5 ВГН. Таким образом, при применении препарата Ликсиана в этой популяции пациентов необходимо соблюдать осторожность (см. разделы 4.2 и 5.2). До начала терапии препаратом Ликсиана следует провести анализ биохимических показателей функции печени. У пациентов, принимающих, препарат Ликсиана более 1 года, рекомендуется периодически контролировать показатели функции печени.

Приостановка терапии перед хирургическим вмешательством и другими процедурами
Прием антикоагулянтов должен быть прекращен в случае необходимости проведения хирургических и др. вмешательств с целью снижения риска кровотечений. В этом случае прием препарата Ликсиана следует прекратить как можно скорее (рекомендуется как минимум за 24 часа до процедуры).
При принятии решения о возможности отложить процедуру до истечения 24 часов с момента приема последней дозы препарата Ликсиана следует оценить риск кровотечений относительно необходимости экстренного вмешательства. После выполнения хирургической или иной процедуры прием препарата Ликсиана следует возобновить сразу после достижения адекватного гемостаза; необходимо учитывать, что время до наступления антикоагулянтного терапевтического эффекта эдоксабана составляет 1-2 часа.
Если во время или после хирургического вмешательства невозможен прием пероральных лекарственных препаратов, следует рассмотреть возможность применения парентерального антикоагулянта с последующим переходом на пероральный прием препарата Ликсиана один раз в сутки (см. раздел 4.2).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз
Одновременное применение препаратов, влияющих на гемостаз, может повысить риск кровотечений. Подобные препараты включают ацетилсалициловую кислоту (АСК), ингибиторы тромбоцитарных рецепторов P2Y12, другие антиагрегантые препараты, фибринолитики, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) или ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (ИОЗСН) и постоянно принимаемые нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (см. раздел 4.5).

Протезированные клапаны сердца и умеренный или тяжелый митральный стеноз
Применение эдоксабана не изучалось у пациентов с механическими клапанами сердца, у пациентов в течение первых 3 месяцев после имплантации биопротезов клапанов сердца (с фибрилляцией предсердий или без нее), а также у пациентов с умеренным или тяжелым митральным стенозом. Поэтому применение эдоксабана у таких пациентов не рекомендуется.

Гемодинамически нестабильные пациенты с ТЭЛА и пациенты, которым требуется тромболизис или легочная эмболэктомия
Препарат Ликсиана не рекомендуется применять в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у гемодинамически нестабильных пациентов с ТЭЛА, а также у пациентов с ТЭЛА, которым может потребоваться тромболизис или эмболэктомия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.11.2024 № 25172
(ПОСЛЕРЕГИСТРАЦИОННОЕ ИЗМЕНЕНИЕ)

из легочных артерий, поскольку в этих клинических ситуациях безопасность и эффективность эдоксабана не изучалась.

Пациенты с активными злокачественными новообразованиями
Эффективность и безопасность эдоксабана для лечения и/или профилактики ВТЭ у пациентов с активными злокачественными новообразованиями не изучалась.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом
Пероральные антикоагулянты прямого действия, включая эдоксабан, не рекомендуются пациентам с тромбозом в анамнезе и диагностированным антифосфолипидным синдромом. В частности, для пациентов с позитивностью трех типов антифосфолипидных антител (волчаночного антикоагулянта, антикардиолипиновых антител и антител к β2-гликопротеину I) терапия пероральными антикоагулянтами прямого действия может быть связана с увеличением частоты рецидивов тромбоза по сравнению с терапией антагонистами витамина К.

Лабораторные показатели свертывания крови
Хотя при применении эдоксабана не требуется какой-либо рутинный мониторинг, антикоагулянтный эффект можно оценивать с помощью калиброванного количественного анализа анти-ФХа активности (активности против фактора свертывания Ха), что может помочь в принятии решений в конкретных ситуациях, например, при передозировке или необходимости экстренного хирургического вмешательства (см. также раздел 5.2).
В результате ингибирования фактора Ха (ФХа) эдоксабан увеличивает показатели стандартных тестов свертываемости, например, протромбиновое время (ПВ), МНО и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Изменения этих показателей свертывания при применении терапевтических доз невелики, очень вариабельны и, таким образом, они не обладают достаточной ценностью для мониторинга антикоагулянтного эффекта эдоксабана.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия
Эдоксабан преимущественно абсорбируется в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Таким образом, препараты или заболевания, ускоряющие опорожнение желудка и усиливающие моторику кишечника, потенциально способны снизить растворение и абсорбцию эдоксабана.

Ингибиторы Р-гликопротеина
Эдоксабан является субстратом эффлюксного транспортного белка Р-гликопротеина. В исследованиях фармакокинетики (ФК) совместное применение эдоксабана с другими ингибиторами Р-гликопротеина (циклоспорином, дронедароном, эритромицином, кетоконазолом, хинидином, или верапамилом) приводило к повышению концентраций эдоксабана в плазме.
При совместном применении эдоксабана с циклоспорином, дронедароном, эритромицином, или кетоконазолом требуется снижение дозы до 30 мг один раз в сутки для пациентов с ФПНЭ и ВТЭ.
Согласно имеющимся клиническим данным, при совместном применении с хинидином, верапамилом и амиодароном снижения дозы эдоксабана не требуется.
Применение эдоксабана с другими ингибиторами Р-гликопротеина, включая ингибиторы протеазы ВИЧ, не изучалось.
При совместном применении с перечисленными ниже ингибиторами Р-гликопротеина препарат Ликсиана требуется принимать в дозе 30 мг раз в сутки:

- *Циклоспорин*: в результате однократного приема циклоспорина в дозе 500 мг с однократным приемом эдоксабана в дозе 60 мг отмечалось увеличение AUC и C_{max} эдоксабана на 73% и 74%, соответственно.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.11.2024 № 25172
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 2026

- *Дронедарон*: при приеме дронедарона в дозе 400 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней в сочетании с однократным приемом эдоксабана в дозе 60 мг на 5-ый день отмечалось увеличение AUC и C_{max} эдоксабана на 85% и 46%, соответственно.
- *Эритромицин*: при приеме эритромицина в дозе 500 мг 4 раза в сутки в течение 8 дней в сочетании с однократным приемом эдоксабана в дозе 60 мг на 7-ой день отмечалось увеличение AUC и C_{max} эдоксабана на 85% и 68%, соответственно.
- *Кетоконазол*: при приеме кетоконазола в дозе 400 мг раз в сутки в течение 7 дней в сочетании с однократным приемом эдоксабана в дозе 60 мг на 4-ый день отмечалось увеличение AUC и C_{max} эдоксабана на 87% и 89%, соответственно.

При совместном применении с перечисленными ниже ингибиторами Р-гликопротеина рекомендуемая доза препарата Ликсиана составляет 60 мг один раз в сутки:

- *Хинидин*: при приеме хинидина в дозе 300 мг один раз в сутки на 1-ый и 4-ый день и три раза в сутки на 2-ой и 3-ий день в сочетании с однократным приемом эдоксабана в дозе 60 мг на 3-ий день отмечалось увеличение AUC24ч и C_{max} эдоксабана на 77% и 85%, соответственно.
- *Верапамил*: при приеме верапамила в дозе 240 мг один раз в сутки в течение 11 дней в сочетании с однократным приемом эдоксабана в дозе 60 мг на 10-ый день отмечалось увеличение AUC и C_{max} эдоксабана приблизительно на 53%.
- *Амиодарон*: при совместном применении амиодарона в дозе 400 мг один раз в сутки с эдоксабаном 60 мг один раз в сутки наблюдалось увеличение AUC и C_{max} на 40% и 66% соответственно. Данные изменения не были расценены как клинически значимые. В исследовании ENGAGE AF-TIMI 48 у пациентов с ФПНЭ результаты оценки эффективности и безопасности были сходными независимо от сопутствующего применения амиодарона.

Индукторы Р-гликопротеина

Совместное применение эдоксабана с индуктором Р-гликопротеина рифампицином приводило к снижению среднего значения AUC эдоксабана и уменьшению периода полувыведения с потенциальным снижением его фармакодинамических эффектов. Совместное применение эдоксабана с другими индукторами Р-гликопротеина (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или зверобоем продырявленным) может приводить к снижению концентраций эдоксабана в плазме. Необходимо соблюдать осторожность при применении эдоксабана с индукторами Р-гликопротеина.

Субстраты Р-гликопротеина

Дигоксин: при приеме эдоксабана в дозе 60 мг один раз в сутки в течение 14 дней в сочетании с приемом дигоксина в дозе 0,25 мг 2 раза в сутки (на 8-ой и 9-ый день) и 0,25 мг 1 раз в сутки (с 10-го по 14-ый день) наблюдалось повышение C_{max} эдоксабана на 17% без значимого эффекта в отношении AUC или почечного клиренса в равновесном состоянии. Значения C_{max} и AUC дигоксина увеличивались приблизительно на 28% и 7%, соответственно. Данные изменения не были расценены как клинически значимые. При совместном применении лекарственного препарата Ликсиана с дигоксином никакой коррекции дозы не требуется.

Антикоагулянты, антиагреганты, НПВП и СИОЗС/ИОЗСН

Антикоагулянты: совместное применение эдоксабана с другими антикоагулянтами противопоказано вследствие повышенного риска кровотечений (см. раздел 4.3).

Ацетилсалициловая кислота (АСК): при совместном применении АСК (100 мг или 325 мг) с эдоксабаном наблюдалось увеличение времени кровотечения по сравнению с приемом каждого из этих препаратов по отдельности. При одновременном применении эдоксабана с высокими дозами АСК (325 мг) наблюдалось увеличение равновесных значений C_{max} и AUC эдоксабана на 35% и 32%, соответственно. Длительное применение АСК в высоких

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.11.2024 № 25172
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

дозах (325 мг) в сочетании с эдоксабаном не рекомендуется. Сопутствующую терапию АСК в дозах выше 100 мг следует проводить только под медицинским наблюдением.
В клинических исследованиях допускалось одновременное применение АСК (в низких дозах ≤100 мг) и других антиагрегантов, включая тиенопиридины: при этом отмечалось приблизительно двукратное увеличение частоты больших кровотечений по сравнению с монотерапией; выраженность данного эффекта была сходной в группах эдоксабана и варфарина (см. раздел 4.4). Сопутствующее применение АСК в низких дозах (≤100 мг) не влияло на пиковую или общую экспозицию эдоксабана после однократного приема или в равновесном состоянии. Эдоксабан можно принимать в сочетании с низкими дозами АСК (≤100 мг/сут).
Антиагреганты: в исследовании ENGAGE AF-TIMI 48 допускалось сопутствующее применение тиенопиридинов (например, клопидогрела) в виде монотерапии. Это приводило к увеличению частоты клинически значимых кровотечений, хотя риск кровотечений у пациентов, получавших эдоксабан, был ниже, чем у пациентов из группы варфарина (см. раздел 4.4).
Имеется очень ограниченный объем данных по применению эдоксабана в сочетании с двойной антиагрегантной терапией или фибринолитиками.
НПВП: при совместном применении напроксена и эдоксабана наблюдалось увеличение времени кровотечения по сравнению с приемом каждого из этих препаратов по отдельности. Напроксен не влиял на C_{max} и AUC эдоксабана. В клинических исследованиях сопутствующее применение НПВП приводило к увеличению частоты клинически значимых кровотечений. Длительное применение НПВП в сочетании с эдоксабаном не рекомендуется.
СИОЗС/ИОЗСН: как и в случае с другими антикоагулянтами, совместное применение эдоксабана с СИОЗС/ИОЗСН может приводить к повышению риска кровотечений вследствие их воздействия на тромбоциты (см. раздел 4.4).

Влияние эдоксабана на другие лекарственные препараты
Эдоксабан повышал C_{max} совместно применяемого дигоксина на 28 %; тем не менее, влияние на AUC отсутствовало. Эдоксабан не влиял на C_{max} и AUC хинидина.
Эдоксабан снижал значения C_{max} и AUC совместно применяемого верапамила на 14 % и 16 %, соответственно.

4.6. Фертильность, беременность и лактация
Беременность
Данные о применении эдоксабана у беременных женщин отсутствуют. В исследованиях на животных выявлена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3). Вследствие потенциальной репродуктивной токсичности, риска кровотечений, свойственного данному препарату, и данных о проникновении эдоксабана через плаценту, применение препарата Ликсиана противопоказано во время беременности (см. раздел 4.3).
Применение Ликсианы у женщин с детородным потенциалом, не использующих контрацепцию, не рекомендуется.

Кормление грудью
Безопасность и эффективность эдоксабана в период грудного вскармливания не установлена. Данные, полученные на животных, свидетельствуют о проникновении эдоксабана в грудное молоко. Препарат Ликсиана противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3). Необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене терапии препаратом Ликсиана, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу антикоакулянтной терапии для женщины.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.11.2024 № 25172
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0026)

Фертильность
Специальных исследований по оценке влияния эдоксабана на фертильность у людей не проводилось. В исследовании влияния на фертильность самцов и самок крыс никаких эффектов не отмечено (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами
Ликсиана не оказывает или оказывает несущественное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции
Резюме профиля безопасности
Безопасность эдоксабана оценивалась в двух исследованиях III фазы (21105 пациентов с ФПНЭ в исследовании ENGAGE AF-TIMI 48) и 8292 пациентов с ВТЭ (ТГВ и ТЭЛА в исследовании Hokusai-VTE), а также на пострегистрационном этапе.
Наиболее частые нежелательные реакции включали носовые кровотечения (7,7%), гематурию (6,9%) и анемию (5,3%).
Возможно развитие кровотечений любой локализации, они могут быть тяжелыми и даже смертельными (см. раздел 4.4).

Табличное резюме нежелательных реакций
В таблице 3 представлен перечень нежелательных реакций из перечисленных выше исследований III фазы, объединенный для двух показаний, а также нежелательные реакции, выявленные на пострегистрационном этапе. Данные нежелательные реакции классифицировали по системно-органным классам и частоте с использованием следующих категорий:
Очень часто (≥1/10);
Часто (≥1/100, <1/10);
Нечасто (≥1/1000, <1/100);
Редко (≥1/10000, <1/1000);
Очень редко (<1/10000);
Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Таблица 3

Перечень нежелательных реакций

Системно-органный класс	**Частота**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Анемия	Часто
Тромбоцитопения	Нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы	
Гиперчувствительность	Нечасто
Анафилактическая реакция	Редко
Аллергический отек	Редко
Нарушения со стороны нервной системы	
Головокружение	Часто
Головная боль	Часто
Внутричерепное кровоизлияние (ВЧК)	Нечасто
Субарахноидальное кровоизлияние	Редко
Нарушения со стороны органа зрения	
Субконъюнктивальное / конъюнктивальное кровоизлияние	Нечасто
Внутриглазное кровоизлияние	Нечасто
Нарушения со стороны сердца	
Перикардиальное кровоизлияние	Редко

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.11.2024 № 25172
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0026)

Системно-органный класс	Частота
Нарушения со стороны сосудов	
Прочие кровотечения	Нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Носовое кровотечение	Часто
Кровохарканье	Нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	
Боль в животе	Часто
Кровотечение в нижних отделах ЖКТ	Часто
Кровотечение в верхних отделах ЖКТ	Часто
Ротовое/глоточное кровотечение	Часто
Тошнота	Часто
Ретроперитонеальное кровотечение	Редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Повышение уровня билирубина в крови	Часто
Повышение уровня γ-глутамилтрансферазы	Часто
Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови	Нечасто
Повышение уровня аспартатаминотрансферазы	Нечасто
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	Нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Подкожное кровоизлияние (в мягкие ткани)	Часто
Сыпь	Часто
Зуд	Часто
Крапивница	Нечасто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
Внутримышечное кровоизлияние (без компартмент-синдрома)	Редко
Внутрисуставное кровоизлияние	Редко
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Макрогематурия / уретральное кровотечение	Часто
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	
Вагинальное кровотечение[1]	Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Кровотечение в месте пункции	Часто
Лабораторные и инструментальные данные	
Отклонение от нормы показателей функции печени	Часто
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	
Кровотечение в месте операционной раны	Нечасто
Субдуральное кровоизлияние	Редко
Кровотечение, связанное с процедурой	Редко

Описание отдельных нежелательных реакций

Постгеморрагическая анемия

Механизм действия препарата Ликсиана определяет возможное повышение риска скрытых или явных кровотечений из любой ткани или органа, которые способны привести к развитию постгеморрагической анемии. Жалобы, симптомы и степень тяжести (включая летальный исход) варьируются в зависимости от локализации и степени (или объема) кровотечений и/или анемии (см. раздел 4.9). В клинических исследованиях кровотечения

[1] Частота сообщений основана на популяции женщин, участвовавших в клинических исследованиях. Вагинальные кровотечения обычно регистрировались у женщин младше 50 лет, в то время как у пациенток старше 50 лет они встречались нечасто.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.11.2024 № 25172
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0026)

из слизистых оболочек (например, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, урогенитальное кровотечение) и анемия чаще наблюдались у пациентов, получавших длительную терапию эдоксабаном по сравнению с пациентами, получавшими АВК. Таким образом, помимо тщательного клинического наблюдения, с целью выявления скрытых кровотечений при необходимости можно проводить лабораторные исследования гемоглобина/гематокрита. Риск кровотечений может быть повышен в определенных группах пациентов, например, у пациентов с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией и/или получающих сопутствующую терапию, влияющую на гемостаз (см. информацию о риске кровотечений в разделе 4.4). Возможно увеличение интенсивности и/или длительности менструальных кровотечений. Проявления геморрагических осложнений могут включать слабость, бледность, головокружение, головную боль, отечность неясной этиологии, одышку, а также шок неясной этиологии.
Такие известные осложнения, связанные с тяжелыми кровотечениями, как компартмент-синдром и почечная недостаточность вследствие гипоперфузии, были зарегистрированы при применении препарата Ликсиана. Таким образом, при оценке состояния любого пациента, получающего антикоагулянтную терапию, необходимо учитывать возможность кровотечений.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях
Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация
109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
Тел.: +7 (800) 550-99-03
Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
http://roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан
010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А.Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)
РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Тел.: +7 (717) 278-99-11
Эл. почта: farm@dari.kz
http://www.ndda.kz

Кыргызская Республика
720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25
Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики
Тел.: +996 (312) 21-92-78
Эл. почта: dlsmi@pharm.kg
http://pharm.kg

Республика Армения
0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5
АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна»
Тел.: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-08-96, (+374 10) 23-16-82
Горячая линия отдела мониторинга безопасности лекарств: +374 (10) 20-05-05, +374 (96) 22-05-05
Эл. почта: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am
http://pharm.am

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.11.2024 № 25172
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0026)

Республика Беларусь
220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а.
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Тел.: +375 (17) 231-85-14
Факс: +375 (17) 299-53-58
Телефон отдела фармаконадзора:
+375 (17) 242-00-29
Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by
http://www.rceth.by

4.9. Передозировка

Передозировка эдоксабана может привести к развитию кровотечений. В настоящее время имеется очень ограниченный объем данных по случаям передозировки.

Специфичный антидот, позволяющий нейтрализовать фармакодинамический эффект эдоксабана, отсутствует.

Для снижения абсорбции после передозировки эдоксабана на ранних этапах возможен прием активированного угля. Эта рекомендация основана на стандартной терапии передозировки лекарственными препаратами, а также на данных по аналогичным препаратам, поскольку при проведении клинических исследований эдоксабана не изучалось использование активированного угля для уменьшения абсорбции эдоксабана.

Тактика ведения пациентов с кровотечениями

В случае возникновения геморрагических осложнений у пациентов, получающих эдоксабан, необходимо отложить прием следующей дозы эдоксабана, либо отменить препарат (в зависимости от ситуации). Период полувыведения эдоксабана составляет около 10-14 часов (см. раздел 5.2). Тактика ведения пациентов должна подбираться индивидуально в зависимости от тяжести и локализации кровотечений. Может проводиться соответствующая симптоматическая терапия, например, механическая компрессия (в частности, при тяжелых носовых кровотечениях), хирургический гемостаз с процедурами контроля кровотечений, восполнение жидкости и гемодинамическая поддержка, препараты крови (эритроцитарная масса или свежезамороженная плазма в зависимости от наличия сопутствующей анемии или коагулопатии), либо тромбоцитарная масса.

У пациентов с угрожающим жизни кровотечением, которое не удается контролировать при помощи трансфузии или гемостаза, возможно применение 4-факторного концентрата протромбинового комплекса (КПК) в дозе 50 МЕ/кг, который нейтрализовал эффекты препарата Ликсиана в течение 30 минут после завершения инфузии.

Также возможно применение рекомбинантного фактора VIIa (р-ФVIIa). Тем не менее, в настоящее время имеется лишь ограниченный опыт клинического применения этого препарата у пациентов, получавших эдоксабан.

При тяжелых кровотечениях следует рассмотреть возможность консультации врача-гематолога.

Предполагается, что протамина сульфат и витамин К не влияют на антикоагулянтную активность эдоксабана.

В настоящее время отсутствует опыт применения антифибринолитических препаратов (транексамовой кислоты, аминокапроновой кислоты) у пациентов, получающих эдоксабан.

На данный момент отсутствует опыт использования системных гемостатиков (десмопрессин, апротинин) и нет научного обоснования их возможного положительного эффекта у пациентов, получающих эдоксабан. Вследствие высокого связывания эдоксабана с белками плазмы, выведение этого препарата при помощи диализа маловероятно.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.11.2024 № 25172
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0026)

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антитромботические препараты. Прямые ингибиторы фактора Xa. Эдоксабан. Код АТХ: B01AF03.

5.1.1. Механизм действия

Эдоксабан является высокоселективным прямым и обратимым ингибитором фактора Xa (сериновой протеазы, принимающей участие в конечном этапе свертывания крови). Эдоксабан ингибирует свободный фактор Xa, а также активность протромбиназы. Ингибирование фактора Xa в каскаде свертывания уменьшает образование тромбина, увеличивает время свертывания и снижает риск образования тромбов.

5.1.2. Фармакодинамические эффекты

Эдоксабан характеризуется быстрым развитием фармакодинамических эффектов - в течение 1-2 часов после приема, что соответствует пиковой экспозиции эдоксабана (C_{max}). Фармакодинамические эффекты, измеряемые при помощи анализа анти-Xa активности, являются прогнозируемыми и коррелируют с дозой и концентрацией эдоксабана. В результате ингибирования фактора Xa (ФXa) эдоксабан увеличивает время свертывания по результатам таких тестов как протромбиновое время (ПВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Изменения этих показателей свертывания ожидаются при применении терапевтических доз, однако они невелики, очень вариабельны и, таким образом, они не обладают достаточной ценностью для мониторинга антикоагулянтного эффекта эдоксабана.

Эффекты в отношении маркеров свертывания при переходе с ривароксабана, дабигатрана или апиксабана на эдоксабан

В клинико-фармакологических исследованиях здоровые добровольцы получали ривароксабан в дозе 20 мг один раз в сутки, дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки или апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки с последующим однократным приемом эдоксабана в дозе 60 мг на 4-ый день. Измерялся эффект в отношении протромбинового времени (ПВ) и других маркеров свертывания крови (например, анти-ФXa, АЧТВ). Значение ПВ после перехода на эдоксабан в «день 4» было эквивалентно соответствующему значению в «день 3» приема ривароксабана и апиксабана. При приеме эдоксабана после предшествующей терапии дабигатраном наблюдалась более высокая активность АЧТВ по сравнению с соответствующим значением после приема только эдоксабана. Предполагается, что это обусловлено остаточным эффектом дабигатрана, тем не менее, данные отклонения не сопровождались увеличением времени кровотечения.

На основании этих данных при переходе с перечисленных выше антикоагулянтов на эдоксабан первую дозу эдоксабана можно принять в планируемое время приема следующей дозы ранее применявшегося антикоагулянта (см. раздел 4.2).

5.1.3. Клиническая эффективность и безопасность

Профилактика инсультов и системных эмболических осложнений

Программа клинических исследований эдоксабана при фибрилляции предсердий была разработана для демонстрации эффективности и безопасности двух дозировочных групп эдоксабана по сравнению с варфарином при применении этих препаратов для профилактики инсультов и системных эмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии и умеренным или высоким риском инсультов и системных эмболических осложнений (СЭО).

В исследовании ENGAGE AF-TIMI 48 (многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое двойное слепое исследование III фазы) 21 105 пациентов со средним баллом CHADS2= 2,8 были рандомизированы в группы эдоксабана 30 мг один раз в сутки, эдоксабана 60 мг один раз в сутки или варфарина. У пациентов в обеих терапевтических группах эдоксабана снижали дозу в 2 раза при наличии по крайней мере

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.11.2024 № 25172
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0126)

одного из следующих клинических факторов: умеренное нарушение функции почек (КлКр 30-50 мл/мин), низкая масса тела (≤60 кг) или сопутствующее применение определенных ингибиторов Р-гликопротеина (верапамил, хинидин, дронедарон).

Первичная конечная точка оценки эффективности была комбинированной и включала инсульты и СЭО. Вторичные конечные точки эффективности были следующими: комбинированная конечная точка, включавшая инсульты, СЭО и смерть вследствие сердечно-сосудистых причин (СС); большие сердечно-сосудистые события (MACE), включающие нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), нефатальный инсульт, нефатальные СЭО и смерть вследствие СС причин или кровотечения; комбинированная конечная точка, включавшая инсульт, СЭО и общую смерть вследствие любых причин.

Медиана длительности применения исследуемого препарата в терапевтических группах эдоксабана 60 мг и 30 мг составляла 2,5 года. Медиана наблюдения за пациентами из групп эдоксабана 60 мг и 30 мг составляла 2,8 года. Медиана экспозиции составляла 15471 и 15840 человеко-лет для групп 60 мг и 30 мг, соответственно; а медиана наблюдения составляла 19191 и 19216 человеко-лет для групп 60 мг и 30 мг, соответственно.

В группе варфарина медиана времени поддержания МНО в терапевтическом диапазоне (2,0 - 3,0; TTR) была равна 68,4%.

Целью основного анализа эффективности было подтверждение «не меньшей эффективности» эдоксабана по сравнению с варфарином в отношении профилактики первого инсульта или СЭО в период лечения или в течение 3 дней после приема последней дозы в модифицированной популяции всех рандомизированных пациентов, получавших лечение (mITT). Эдоксабан в дозе 60 мг не уступал варфарину по результатам анализа первичной конечной точки эффективности, включавшей инсульты или СЭО (верхняя граница 97,5% ДИ для отношения рисков была ниже заданного предела «не меньшей эффективности» 1,38) (таблица 4).

Таблица 4

Инсульты и системные эмболические осложнения в исследовании ENGAGE AF–TIMI 48 - mITT, «в период терапии»

Первичная конечная точка	Эдоксабан 60 мг (снижение дозы до 30 мг) (N = 7012)	Варфарин (N = 7012)
Первый инсульт / СЭО [a]		
n	182	232
Частота событий (%/год) [b]	1,18	1,50
ОР (97,5% ДИ)	0,79 (0,63, 0,99)	
значение p для «не меньшей эффективности» [c]	<0,0001	
Первый ишемический инсульт		
n	135	144
Частота событий (%/год) [b]	0,87	0,93
ОР (95% ДИ)	0,94 (0,75, 1,19)	
Первый геморрагический инсульт		
n	40	76
Частота событий (%/год) [b]	0,26	0,49
ОР (95% ДИ)	0,53 (0,36, 0,78)	
Первое СЭО		
n (%/год) [a]	8 (0,05)	13 (0,08)
ОР (95% ДИ)	0,62 (0,26, 1,50)	

Сокращения:
ОР = Отношение рисков по сравнению с варфарином;
ДИ = Доверительный интервал;
n = Количество событий;
mITT = Модифицированная популяция, включающая всех рандомизированных пациентов, получивших по крайней мере 1 дозу исследуемой терапии;
N = Количество пациентов в популяции mITT;
СЭО = Системное эмболическое осложнение.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.11.2024 № 25172
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0026)

a) Данные по одному и тому же участнику могут быть представлены в нескольких строках.
b) Частота событий (%/год) вычисляется как количество событий / человеко-лет терапии.
c) Двустороннее значение p основано на границе «не меньшей эффективности» 1,38.

На протяжении всего исследования в популяции ITT (данные для анализа с целью подтверждения превосходства) инсульты и СЭО (подтвержденные в ходе стандартизированной оценки) были зарегистрированы у 296 пациентов в группе эдоксабана 60 мг (1,57% в год) и у 337 пациентов в группе варфарина (1,80% в год).

По сравнению с пациентами, получавшими варфарин, ОР для группы эдоксабана 60 мг составляло 0,87 (99% ДИ: 0,71, 1,07, p = 0,08 для превосходства).
По данным анализа подгрупп в исследовании ENGAGE AF-TIMI 48 у пациентов из группы 60 мг, у которых доза была снижена до 30 мг (вследствие массы тела ≤60 кг, умеренного нарушения функции почек или сопутствующего применения ингибиторов P-гликопротеина), частота событий составила 2,29% в год для первичной конечной точки по сравнению с частотой событий 2,66% в год у пациентов из группы варфарина [ОР (95% ДИ): 0,86 (0,66, 1,13)].
Результаты оценки эффективности в заданных основных подгруппах (со снижением дозы в необходимых случаях), включая возраст, массу тела, пол, статус функции почек, инсульт или ТИА в анамнезе, сахарный диабет и ингибиторы P-гликопротеина, в целом соответствовали основным результатам оценки эффективности в общей популяции, изучавшейся в этом исследовании.
ОР (эдоксабан 60 мг по сравнению с варфарином) для данной первичной конечной точки в центрах с более низким средним временем поддержания МНО в целевом диапазоне (TTR МНО) в группе варфарина было равно 0,73 – 0,80 для нижних 3 квартилей (TTR МНО ≤57,7% - ≤73,9%). В центрах с наилучшим контролем терапии варфарином (4-й квартиль с >73,9% значением МНО в терапевтическом диапазоне) ОР было равно 1,07.
Выявлено статистически значимые различия между группами эдоксабана и варфарина в отношении первичной конечной точки (инсульт/ СЭО) при различной почечной функции (значение p=0,0042; mITT, все исследование).
В таблице 5 представлены данные по ишемическим инсультам/ СЭО в подгруппах, выделенных на основании клиренса креатинина, у пациентов с ФПНЭ в исследовании ENGAGE AF-TIMI 48. В обеих терапевтических группах наблюдалось снижение частоты событий по мере увеличения клиренса креатинина.

Таблица 5

Количество ишемических инсультов / СЭО в подгруппах, выделенных на основании клиренса креатинина, в исследовании ENGAGE AF-TIMI 48, анализ mITT, все исследование

Подгруппы, выделенные на основании клиренса креатинина (мл/мин)	Эдоксабан 60 мг (снижение дозы до 30 мг) (N = 7012)			Варфарин (N = 7012)			
	n	Количество событий	Частота событий (%/год)	n	Количество событий	Частота событий (%/год)	ОР (95% ДИ)
от ≥30 до ≤50	1 302	63	1,89	1 305	67	2,05	0,93 (0,66, 1,31)
от >50 до ≤70	2 093	85	1,51	2 106	95	1,70	0,88 (0,66, 1,18)
от >70 до ≤90	1 661	45	0,99	1 703	50	1,08	0,92 (0,61, 1,37)
от >90 до ≤110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64, 1,89)
от >110 до ≤130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57, 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.11.2024 № 25172
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0026)

Сокращения:
N = количество пациентов; популяция mITT, все исследование;
n = количество участников в подгруппе
* ОР не вычислялось в том случае, если количество событий в одной терапевтической группе было <5.

В подгруппах, выделенных на основании функции почек, результаты оценки вторичных конечных точек эффективности соответствовали результатам анализа первичной конечной точки.
Была проведена оценка преимуществ в популяции ITT за весь период исследования.
В группе эдоксабана 60 мг инсульты и СЭО были зарегистрированы с меньшей частотой по сравнению с группой варфарина (1,57 % и 1,80 % в год, соответственно), с ОР 0,87 (99 % ДИ: 0,71, 1,07, p = 0,0807 для превосходства).
При сравнении частоты развития событий заданных комбинированных конечных точек между группой эдоксабана 60 мг и варфарина для комбинированной точки, включавшей инсульт, СЭО и СС смерть, ОР составляло 0,87 (99% ДИ; 0,76, 0,99), для больших сердечно-сосудистых событий (MACE) - 0,89 (0,78, 1,00) и для точки, включавшей инсульт, СЭО и смерть от любых приичин - 0,90 (0,80, 1,01).
Результаты анализа общей смертности (количество летальных исходов, прошедших стандартизированную оценку) в исследовании ENGAGE AF-TIMI 48 составили 769 (3,99% в год) в группе эдоксабана 60 мг (в том числе со снижением дозы до 30 мг) по сравнению с 836 (4,35% в год) в группе варфарина [ОР (95% ДИ): 0,91 (0,83, 1,01)].
Общая смертность (количество летальных исходов, прошедших стандартизированную оценку) в подгруппах, выделенных на основании функции почек (эдоксабан по сравнению с варфарином): КлКр от 30 до ≤50 мл/мин [ОР (95% ДИ): 0,81 (0,68, 0,97)]; КлКр от >50 до <80 мл/мин [ОР (95% ДИ): 0,87 (0,75, 1,02)]; КлКр ≥80 мл/мин [ОР (95% ДИ): 1,15 (0,95, 1,40)].
При применении эдоксабана в дозе 60 мг (в том числе со снижением дозы до 30 мг) наблюдалась меньшая сердечно-сосудистая смертность по сравнению с варфарином [ОР (95% ДИ): 0,86 (0,77, 0,97)].
Сердечно-сосудистая смертность (конечная точка эффективности, подтвержденная в ходе стандартизированной оценки) по подгруппам, выделенным на основании функции почек (эдоксабан по сравнению с варфарином): КлКр от 30 до ≤50 мл/мин [ОР (95% ДИ): 0,80 (0,65, 0,99)]; КлКр от >50 до <80 мл/мин [ОР (95% ДИ): 0,75 (0,62, 0,90)]; КлКр ≥80 мл/мин [ОР (95% ДИ): 1,16 (0,92, 1,46)].

Безопасность у пациентов с ФПНЭ в исследовании ENGAGE AF-TIMI 48
Первичная конечная точка безопасности представляла собой большие кровотечения.
В группе эдоксабана 60 мг наблюдалось существенное снижение рисков больших кровотечений по сравнению с группой варфарина (2,75% и 3,43% в год, соответственно) [ОР (95% ДИ): 0,80 (0,71, 0,91); p = 0,0009], внутричерепных кровоизлияний (0,39% и 0,85% в год, соответственно) [ОР (95% ДИ): 0,47 (0,34, 0,63); p <0,0001] и других типов кровотечений (Таблица 6).
В группе эдоксабана 60 мг также отмечалось статистически значимое снижение частоты летальных кровотечений по сравнению с группой варфарина (0,21% и 0,38%) [ОР (95% ДИ): 0,55 (0,36, 0,84); p = 0,0059 для превосходства], преимущественно вследствие снижения частоты летальных внутричерепных кровоизлияний [ОР (95% ДИ): 0,58 (0,35, 0,95); p = 0,0312].

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.11.2024 № 25172
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0026)

Таблица 6

Частота кровотечений в исследовании ENGAGE AF-TIMI 48 - анализ безопасности «в период терапии»

	Эдоксабан 60 мг (снижение дозы до 30 мг) (N = 7012)	**Варфарин (N = 7012)**
Большие кровотечения		
n	418	524
Частота событий (%/год) [a]	2,75	3,43
ОР (95% ДИ)	0,80 (0,71, 0,91)	
Значение p	0,0009	
Внутричерепные кровоизлияния [b]		
n	61	132
Частота событий (%/год) [a]	0,39	0,85
ОР (95% ДИ)	0,47 (0,34, 0,63)	
Фатальные кровотечения		
n	32	59
Частота событий (%/год) [a]	0,21	0,38
ОР (95% ДИ)	0,55 (0,36, 0,84)	
Клинически значимые кровотечения, не относящиеся к категории «больших»		
n	1 214	1 396
Частота событий (%/год) [a]	8,67	10,15
ОР (95% ДИ)	0,86 (0,80, 0,93)	
Любые подтвержденные кровотечения [c]		
n	1 865	2 114
Частота событий (%/год) [a]	14,15	16,40
ОР (95% ДИ)	0,87 (0,82, 0,92)	

Сокращения:
ОР = отношение рисков по сравнению с варфарином,
ДИ = доверительный интервал,
n = количество пациентов с событиями,
N = количество пациентов в популяции оценки безопасности.

a. Частота событий (%/ год) вычисляется как количество событий/ человеко-лет терапии.
b. Внутричерепные кровоизлияния включают первичный геморрагический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, эпи-/ субдуральное кровоизлияние и ишемический инсульт со значимой геморрагической трансформацией. В подсчет внутричерепных кровоизлияний (ВЧК) включены все ВЧК, которые были подтверждены экспертами.
c. «Любые подтвержденные кровотечения» включают кровотечения, которые были классифицированы экспертами как имеющие клинические проявления.

Примечание: Пациент может быть включен в несколько подкатегорий, если у него/нее были зафиксированы события из этих категорий. В анализ включены первые события из каждой категории.

В таблицах 7, 8 и 9 представлены большие, летальные и внутричерепные кровотечения в подгруппах, выделенных на основании клиренса креатинина, у пациентов с ФПНЭ в исследовании ENGAGE AF-TIMI 48. В обеих терапевтических группах наблюдалось снижение частоты событий по мере увеличения клиренса креатинина.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.11.2024 № 25172
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0026)

Таблица 7

Количество значимых кровотечений в подгруппах, выделенных на основании клиренса креатинина, в исследовании ENGAGE AF-TIMI 48, анализ безопасности «в период терапии»[a]

Подгруппы, выделенные на основании клиренса креатинина (мл/мин)	Эдоксабан 60 мг (N = 7012)			Варфарин (N = 7012)			
	n	Количество событий	Частота событий (%/год)	n	Количество событий	Частота событий (%/год)	ОР (95% ДИ)
от ≥30 до ≤50	1 302	96	3,91	1 305	128	5,23	0,75 (0,58, 0,98)
от >50 до ≤70	2 093	148	3,31	2 106	171	3,77	0,88 (0,71, 1,10)
от >70 до ≤90	1 661	108	2,88	1 703	119	3,08	0,93 (0,72, 1,21)
от >90 до ≤110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34, 0,84)
от >110 до ≤130	497	20	1,70	469	24	2,14	0,79 (0,44, 1,42)
> 130	462	13	1,18	418	21	2,08	0,58 (0,29, 1,15)

Таблица 8

Количество фатальных кровотечений в подгруппах, выделенных на основании клиренса креатинина, в исследовании ENGAGE AF-TIMI 48, анализ безопасности «в период терапии»[a]

Подгруппы, выделенные на основании клиренса креатинина (мл/мин)	Эдоксабан 60 мг (N = 7012)			Варфарин (N = 7012)			
	n	Количество событий	Частота событий (%/год)	n	Количество событий	Частота событий (%/год)	ОР (95% ДИ)
от ≥30 до ≤50	1 302	9	0,36	1 305	18	0,72	0,51 (0,23, 1,14)
от >50 до ≤70	2 093	8	0,18	2 106	23	0,50	0,35 (0,16, 0,79)
от >70 до ≤90	1 661	10	0,26	1 703	9	0,23	1,14 (0,46, 2,82)
от >90 до ≤110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
от >110 до ≤130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

Таблица 9

Количество внутричерепных кровоизлияний в подгруппах, выделенных на основании клиренса креатинина, в исследовании ENGAGE AF-TIMI 48, анализ безопасности «в период терапии»[a]

Подгруппы, выделенные на основании клиренса креатинина (мл/мин)	Эдоксабан 60 мг (N = 7012)			Варфарин (N = 7012)			
	n	Количество событий	Частота событий (%/год)	N	Количество событий	Частота событий (%/год)	ОР (95% ДИ)
от ≥30 до ≤50	1 302	16	0,64	1 305	35	1,40	0,45 (0,25, 0,81)
от >50 до ≤70	2 093	19	0,42	2 106	51	1,10	0,38 (0,22, 0,64)
от >70 до ≤90	1 661	17	0,44	1 703	35	0,89	0,50 (0,28, 0,89)
от >90 до ≤110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27, 2,86)
от >110 до ≤130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Сокращения:
N = количество пациентов; популяция mITT, все исследование;
n = количество пациентов в подгруппе
* ОР не вычислялось в том случае, если количество событий в одной терапевтической группе было <5.
a. «В период терапии»: Интервал с приема первой дозы исследуемого препарата до приема последней дозы плюс 3 дня.

По данным анализа подгрупп в исследовании ENGAGE AF-TIMI 48 среди пациентов из терапевтической группы 60 мг, у которых доза была снижена до 30 мг (вследствие массы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.11.2024 № 25172
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0026)

тела ≤60 кг, умеренного нарушения функции почек или сопутствующего применения ингибиторов Р-гликопротеина), большие кровотечения были зарегистрированы у 104 (3,05% в год) пациентов со сниженной дозой эдоксабана (30 мг) и у 166 (4,85% в год) пациентов со сниженной дозой варфарина [ОР (95% ДИ): 0,63 (0,50, 0,81)].

В исследовании ENGAGE AF-TIMI 48 отмечалось статистически значимое улучшение клинических результатов (первый инсульт, СЭО, большое кровотечение или общая смертность; популяция mITT (модифицированная популяция, начавших лечение пациентов), весь период исследования) в пользу эдоксабана, ОР (95% ДИ): 0,89 (0,83, 0,96); p = 0,0024, по данным сравнения терапевтической группы эдоксабана 60 мг с варфарином.

Терапия ТГВ, терапия ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (ВТЭ)

Программа клинических исследований эдоксабана при ВТЭ была предназначена для демонстрации эффективности и безопасности эдоксабана при его применении для лечения ТГВ и ТЭЛА, а также для профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

В исследовании Hokusai-VTE 8292 пациента были рандомизированы для первоначальной терапии гепарином (эноксапарином или нефракционированным гепарином) с последующим переходом на эдоксабан в дозе 60 мг один раз в сутки или препарат сравнения. В группе сравнения пациенты получали первоначальную терапию гепарином параллельно с варфарином с титрацией до целевого МНО 2,0 - 3,0, а затем переходили на монотерапию варфарином. Длительность лечения составляла от 3 до 12 месяцев и определялась исследователем в зависимости от клинических характеристик пациента.

Большинство получавших эдоксабан пациентов принадлежали к европеоидной (69,6%) и монголоидной (21,0%) расам, 3,8% были негроидной расы, 5,3% были отнесены к категории «прочие расы».

Длительность терапии составляла не менее 3 месяца у 3718 (91,6%) пациентов из группы эдоксабана и 3727 (91,4%) пациентов из группы варфарина; не менее 6 месяцев у 3495 (86,1%) пациентов из группы эдоксабана и 3491 (85,6%) пациентов из группы варфарина; и 12 месяцев у 1643 (40,5%) пациентов из группы эдоксабана и 1659 (40,4%) пациентов из группы варфарина.

Первичная конечная точка эффективности представляла собой рецидив ВТЭ с клиническими проявлениями, что определялась как комбинированная конечная точка, включавшая рецидив ТГВ с клиническими проявлениями, нефатальную ТЭЛА с клиническими проявлениями и фатальную ТЭЛА у пациентов в течение 12 месяцев исследования. Вторичной конечной точкой эффективности была комбинированная клиническая конечная точка, включавшая рецидив ВТЭ и смерть вследствие любых причин.

Эдоксабан в дозе 30 мг один раз в сутки применялся у пациентов с одним или несколькими из следующих клинических факторов: умеренное нарушение функции почек (КлКр 30-50 мл/мин), масса тела ≤60 кг; сопутствующее применение определенных ингибиторов Р-гликопротеина.

В исследовании Hokusai-VTE (Таблица 10) была продемонстрирована по крайней мере «не меньшая эффективность» эдоксабана по сравнению с варфарином в отношении первичной конечной точки эффективности, рецидивов ВТЭ, которые были зарегистрированы у 130 из 4118 пациентов (3,2%) в группе эдоксабана по сравнению с 146 из 4122 пациентов (3,5%) в группе варфарина [ОР (95% ДИ): 0,89 (0,70, 1,13); p <0,0001 для «не меньшей эффективности»]. В группе варфарина медиана времени поддержания МНО в терапевтическом диапазоне (2,0 - 3,0; TTR) составляла 65,6%. У пациентов с ТЭЛА (с ТГВ или без него) рецидивы ВТЭ были зарегистрированы у 47 (2,8%) пациентов, получавших эдоксабан и у 65 (3,9%) пациентов, получавших варфарин [ОР (95% ДИ): 0,73 (0,50, 1,06)].

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.11.2024 № 25172
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0020)

Таблица 10

Результаты оценки эффективности в исследовании Hokusai-VTE - популяция mITT, общий период исследования

Первичная конечная точка [a]	Эдоксабан 60 мг (снижение дозы до 30 мг) (N = 4118)	Варфарин (N = 4122)	ОР для эдоксабана по сравнению с варфарином (95% ДИ) [b] Значение p[c]
Все пациенты с рецидивом ВТЭ[c] с клиническими проявлениями, n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70, 1,13) значение p < 0,0001 (для «не меньшей эффективности»)
ТЭЛА с ТГВ или без него	73 (1,8)	83 (2,0)	
Фатальная ТЭЛА или смерть, при которой невозможно исключить ТЭЛА	24 (0,6)	24 (0,6)	
Нефатальная ТЭЛА	49 (1,2)	59 (1,4)	
Только ТГВ	57 (1,4)	63 (1,5)	

Сокращения:
ОР = Отношение рисков по сравнению с варфарином;
ДИ = Доверительный интервал;
n = Количество пациентов с событиями;
mITT = Модифицированная популяция, включающая всех рандомизированных пациентов, получивших по крайней мере 1 дозу исследуемой терапии;
N = Количество пациентов в популяции mITT;
ТЭЛА = тромбоэмболия легочной артерии;
ВТЭ = венозная тромбоэмболия;
ТГВ = тромбоз глубоких вен.

a. Первичная конечная точка эффективности - это подтвержденный в ходе стандартизированной оценки рецидив ВТЭ, сопровождающийся симптоматикой (т.е. событие комбинированной конечной точки, включающей ТГВ, нефатальную ТЭЛА и фатальную ТЭЛА).
b. ОР и двусторонний ДИ основаны на регрессионной модели пропорциональных рисков по Коксу, включающей терапию и следующие рандомизационные факторы стратификации в качестве ковариат: диагноз (ТЭЛА с ТГВ или без него, только ТГВ), исходные факторы риска (временные факторы, все прочие) и необходимость дозы эдоксабана/соответствующего ему плацебо 30 мг на момент рандомизации (да/ нет).
c. Значение p для заданной границы не меньшей эффективности 1,5.

Среди пациентов со снижением дозы до 30 мг в сутки (преимущественно вследствие низкой массы тела или функции почек), у 15 (2,1%) участников из группы эдоксабана и у 22 (3,1%) участников из группы варфарина были зарегистрированы рецидивы ВТЭ [ОР (95% ДИ): 0,69 (0,36, 1,34)].
События вторичной комбинированной конечной точки, включавшей рецидив ВТЭ и общую смертность, были зарегистрированы у 138 участников (3,4%) в группе эдоксабана и 158 (3,9%) в группе варфарина [ОР (95% ДИ): 0,87 (0,70, 1,10)].
Результаты анализа общей смертности (количество летальных исходов, прошедших стандартизированную оценку) в исследовании Hokusai-VTE составили 136 (3,3%) в группе эдоксабана 60 мг (со снижением дозы до 30 мг) по сравнению с 130 (3,2%) для варфарина.
В ходе запланированного анализа подгрупп пациентов с ТЭЛА у 447 (30,6%) и 483 (32,2%) пациентов, получавших эдоксабан и варфарин, соответственно, была идентифицирована ТЭЛА с уровнем NT-proBNP ≥500 пг/мл. События первичной конечной точки эффективности были зарегистрированы у 14 (3,1%) и 30 (6,2%) пациентов, получавших эдоксабан и варфарин, соответственно [ОР (95% ДИ): 0,50 (0,26, 0,94)].
Результаты оценки эффективности в заданных основных подгруппах (со снижением дозы в необходимых случаях), включая возраст, массу тела, пол, состояние функции почек, в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.11.2024 № 25172
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0026)

целом соответствовали основным результатам оценки эффективности в общей популяции, изучавшейся в этом исследовании.

Безопасность у пациентов с ВТЭ (ТГВ и ТЭЛА) в исследовании Hokusai-VTE

Первичная конечная точка безопасности представляла собой клинически значимые кровотечения (большие кровотечения и клинически значимые кровотечения, не относящиеся к категории «больших»).

В таблице 11 обобщены подтвержденные в ходе стандартизированной оценки кровотечения для анализа безопасности «в период терапии».

Было выявлено статистически значимое снижение риска первичной конечной точки по безопасности при применении эдоксабана (клинически значимые кровотечения, включавшие большие кровотечения и клинически значимые кровотечения, не относящиеся к категории «больших»), которые были зарегистрированы у 349 из 4118 пациентов (8,5%) в группе эдоксабана и у 423 из 4122 пациентов (10,3%) в группе варфарина [ОР (95% ДИ): 0,81 (0,71, 0,94); p = 0,004].

Таблица 11

Кровотечений в исследовании Hokusai-VTE - анализ безопасности, период «в период терапии» [a]

	Эдоксабан 60 мг (снижение дозы до 30 мг) (N = 4118)	**Варфарин (N = 4122)**
Клинически значимые кровотечения (большие кровотечения и клинически значимые кровотечения, не относящиеся к категории «больших»)[b], n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
ОР (95% ДИ)	0,81 (0,71, 0,94)	
Значение p	0,004 (для превосходства)	
Большие кровотечения n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
ОР (95% ДИ)	0,84 (0,59, 1,21)	
Фатальное внутричерепное кровоизлияние	0	6 (0,1)
Нефатальное внутричерепное кровоизлияние	5 (0,1)	12 (0,3)
Клинически значимые кровотечения, не относящиеся к категории «больших»		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
ОР (95% ДИ)	0,80 (0,68, 0,93)	
Все кровотечения		
n	895 (21,7)	1 056 (25,6)
ОР (95% ДИ)	0,82 (0,75, 0,90)	

Сокращения:
ОР = отношение рисков по сравнению с варфарином,
ДИ = доверительный интервал,
n = количество событий,
N = количество пациентов в популяции оценки безопасности.

a. «В период терапии»: Интервал с приема первой дозы исследуемого препарата до приема последней дозы исследуемого препарата плюс 3 дня.
b. Первичная конечная точка безопасности: клинически значимые кровотечения (комбинированная конечная точка, включавшая большие кровотечения и клинически значимые кровотечения, не относящиеся к категории «больших»).

По данным анализа подгрупп в исследовании Hokusai-VTE, среди пациентов со снижением дозы до 30 мг (вследствие массы тела ≤60 кг, умеренного нарушения функции почек или сопутствующего применения ингибиторов Р-гликопротеина), у 58 (7,9%) пациентов из группы эдоксабана, и у 92 (12,8%) пациентов из группы варфарина были зарегистрированы большие кровотечения или клинически значимые кровотечения, не относящиеся к категории больших [ОР (95% ДИ): 0,62 (0,44, 0,86)].

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.11.2024 № 25172
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0026)

В исследовании Hokusai-VTE OP для событий общего показателя клинических результатов (рецидив ВТЭ, большое кровотечение или общая смертность; популяция mITT, общий период исследования) (95% ДИ) составило 1,00 (0,85, 1,18) при сравнении эдоксабана с варфарином.

Пациенты, которым показана кардиоверсия

Было проведено многоцентровое проспективное рандомизированное открытое клиническое исследование со слепой оценкой конечных точек (ENSURE-AF), в которое было включено 2199 пациентов (принимавшие пероральные антикоагулянты впервые (нативные пациенты) или леченные ранее) с ФПНЭ, у которых была запланирована кардиоверсия. Целью исследования являлась оценка эффективности применения эдоксабана 60 мг один раз в сутки по сравнению с эноксапарином/варфарином для поддержания терапевтического МНО от 2,0 до 3,0 (рандомизация 1:1), средним временем поддержания терапевтического диапазона было 70,8 %. 2149 пациентов получали эдоксабан (1067 пациентов) или эноксапарин/варфарин (1082 пациента). При наличии одного или нескольких из перечисленных клинических факторов: умеренная почечная недостаточность (КлКр 30 – 50 мл/мин), низкая масса тела (≤ 60 кг), сопутствующая терапия ингибиторами Р-гликопротеина - пациенты получали эдоксабан в суточной дозе 30 мг. У большинства пациентов в подгруппах, получавших эдоксабан и варфарин, была выполнена кардиоверсия (83,7 % и 78,9 %, соответственно) или произошла авто-конверсия (6,6 % и 8,6 %, соответственно). Были выполнены кардиоверсия с чреспищеводной эхокардиографией (в течение 3 дней после начала терапии) или традиционная кардиоверсия (после, как минимум, 21-дневной предшествующей терапии). Пациенты продолжали лечение в течение 28 дней после проведения кардиоверсии.

Первичная конечная точка эффективности представляла собой комбинированную конечную точку, включающую все инсульты, СЭО, смерть вследствие СС причин, смерть вследствие инфаркта миокарда. Всего наблюдалось 5 событий (0,5 %, 95% ДИ: 0,15% - 1,06%) у пациентов в группе эдоксабана (N=1095) и 11 (1,0 %, 95% ДИ: 0,50% - 1,78%) событий в группе, принимавших варфарин (N=1104); отношение шансов (ОШ) 0,46 (95% ДИ 0,12 – 1,43); анализ популяции, включающей всех рандомизированных пациентов, получивших исследуемую терапию, по крайней мере, однократно, установил общую продолжительность исследования 66 дней.

Первичная конечная точка безопасности представляла собой комбинированную конечную точку, включающую большие кровотечения или клинически значимые кровотечения, не относящиеся к категории больших. Всего наблюдалось 16 событий (1,5 %, 95% ДИ: 0,86% - 2,42%) в группе пациентов, принимавших эдоксабан (N=1067) и 11 событий (1,0 %, 95% ДИ: 0,51% - 1,81%) в группе пациентов, принимавших варфарин (N=1082); ОШ 1,48 (95% ДИ 0,64 – 3,55); анализ данных по безопасности проводился в течение периода терапии.

Это поисковое исследование продемонстрировало низкое число больших кровотечений и клинически значимых кровотечений, не относящихся к категории больших, и тромбоэмболии в обеих группах лечения при кардиоверсии.

5.2. Фармакокинетические свойства

5.2.1. Абсорбция

Эдоксабан абсорбируется с достижением пиковой концентрации в плазме в течение 1-2 часов. Абсолютная биодоступность составляет около 62%. Прием пищи в различной степени повышает пиковую экспозицию, однако минимально влияет на общую экспозицию. В клинических исследованиях ENGAGE AF-TIMI 48 и Hokusai-VTE эдоксабан применяли независимо от приема пищи. Эдоксабан плохо растворим при pH 6,0 или выше. Совместное применение ингибиторов протонного насоса не оказывало существенного влияния на экспозицию эдоксабана.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.11.2024 № 25172
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0026)

5.2.2. Распределение

Кривая распределения является двухфазной. Объем распределения равен 107 (19,9) л (среднее значение [стандартное отклонение]).

Связывание с белками плазмы *in vitro* составляет около 55%. При приеме один раз в сутки не наблюдалось клинически значимого накопления эдоксабана (коэффициент накопления 1,14).

Равновесные концентрации достигаются в течение 3 дней.

5.2.3. Биотрансформация

Основным соединением в плазме является неизмененный эдоксабан. Эдоксабан метаболизируется путем гидролиза (посредством карбоксилэстеразы 1), конъюгации или окисления CYP3A4/5 (<10%). У эдоксабана есть 3 активных метаболита; основной метаболит (M-4) образуется в результате гидролиза, он фармакологически активен, и его уровень у здоровых добровольцев составлял менее 10% от экспозиции исходного соединения. Экспозиция других метаболитов составляет менее 5%. Эдоксабан - субстрат эффлюксного транспортного белка Р-гликопротеина, однако он не является субстратом транспортных белков захвата, например, транспортного полипептида органических анионов OATP1B1, транспортеров органических анионов OAT1 или OAT3, или транспортера органических катионов OCT2. Его активный метаболит является субстратом OATP1B1.

5.2.4. Элиминация

У здоровых добровольцев общий клиренс составляет 22 (±3) л/ч; 50% препарата выводится почками (11 л/ч). Почками выводится около 35% введенной дозы. Оставшаяся часть выводится путем метаболизма и билиарной/ кишечной экскреции. Период полувыведения после перорального приема составляет 10-14 часов.

5.2.5. Линейность (нелинейность)

У здоровых добровольцев эдоксабан продемонстрировал дозозависимую фармакокинетику в диапазоне доз от 15 до 60 мг.

5.2.6. Фармакокинетическая – фармакодинамическая зависимость

Для ПВ, МНО, АЧТВ и анти-ФХа активности наблюдается линейная корреляция с концентрациями эдоксабана.

5.2.7. Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

По результатам популяционного анализа фармакокинетики в регистрационном исследовании III фазы у пациентов с ФПНЭ (ENGAGE AF-TIMI 48) возраст не обладал дополнительным клинически значимым эффектом на фармакокинетику эдоксабана после пересчета по отношению к функции почек и массе тела.

Нарушение функции почек

Значения AUC (площадь под кривой «концентрация в плазме – время») у пациентов с легким (КлКр >50-80 мл/мин), умеренным (КлКр 30-50 мл/мин) и тяжелым (КлКр <30 мл/мин, но не на гемодиализе) нарушением функции почек были повышены на 32%, 74%, и 72%, соответственно, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов с нарушением функции почек наблюдается изменение профиля метаболитов и образуется большее количество активных метаболитов. Линейная корреляция между концентрацией эдоксабана в плазме и анти-ФХа активностью сохраняется независимо от функции почек.

У пациентов с терминальной стадией заболевания почек, находящихся на перитонеальном диализе, общая экспозиция была на 93% выше по сравнению со здоровыми добровольцами.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.11.2024 № 25172
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ)

Результаты популяционного моделирования свидетельствуют о том, что у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КлКр 15-29 мл/мин) экспозиция практически в 2 раза выше по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

В таблице 12 представлена анти-ФХа активность при применении эдоксабана по двум показаниям с учетом клиренса креатинина.

Таблица 12

Анти-ФХа активность эдоксабана в зависимости от показателей клиренса креатинина

Доза эдоксабана	Клиренс креатинина (мл/мин)	Анти-ФХа активность эдоксабана после приема дозы препарата (МЕ/мл)[1]	Анти-ФХа активность эдоксабана до приема очередной дозы препарата (МЕ/мл)[2]
	Медиана [диапазон 2,5 - 97,5%]		
Профилактика инсультов и системных эмболических осложнений при ФПНЭ			
30 мг один раз в сутки	от ≥30 до ≤50	2,92 [0,33 - 5,88]	0,53 [0,11 - 2,06]
60 мг один раз в сутки*	от >50 до ≤70	4,52 [0,38 - 7,64]	0,83 [0,16 - 2,61]
	от >70 до ≤90	4,12 [0,19 - 7,55]	0,68 [0,05 - 2,33]
	от >90 до ≤110	3,82 [0,36 - 7,39]	0,60 [0,14 - 3,57]
	от >110 до ≤130	3,16 [0,28 - 6,71]	0,41 [0,15 - 1,51]
	> 130	2,76 [0,12 - 6,10]	0,45 [0,00 - 3,10]
Терапия ТГВ, терапия ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (ВТЭ)			
30 мг один раз в сутки	от ≥30 до ≤50	2,21 [0,14 - 4,47]	0,22 [0,00 - 1,09]
60 мг один раз в сутки*	от >50 до ≤70	3,42 [0,19 - 6,13]	0,34 [0,00 - 3,10]
	от >70 до ≤90	2,97 [0,24 - 5,82]	0,24 [0,00 - 1,77]
	от >90 до ≤110	2,82 [0,14 - 5,31]	0,20 [0,00 - 2,52]
	от >110 до ≤130	2,64 [0,13 - 5,57]	0,17 [0,00 - 1,86]
	> 130	2,39 [0,10 - 4,92]	0,13 [0,00 - 2,43]

*Снижение дозы до 30 мг вследствие низкой массы тела ≤60 кг или сопутствующего применения определенных ингибиторов Р-гликопротеина

1. «После приема» соответствует значению C_{max} (забор образцов крови через 1 – 3 часа после приема эдоксабана)
2. «До приема очередной дозы препарата» соответствует значению C_{min}

Хотя при применении эдоксабана рутинный контроль не требуется, антикоагулянтный эффект можно оценивать при помощи калиброванного количественного анализа анти-ФХа активности, что может быть полезно в исключительных ситуациях, когда информация об экспозиции эдоксабана может помочь в принятии решений по выбору тактики лечения, например, при передозировке или при необходимости экстренного хирургического вмешательства (см. также раздел 4.4).

4-часовой сеанс гемодиализа снижал общую экспозицию эдоксабана менее чем на 9%.

Нарушение функции печени

Параметры фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени были сопоставимы с показателями у соответствующих им по прочим параметрам здоровых участников из контрольной группы. Применение эдоксабана у пациентов с тяжёлым нарушением функции печени не изучалось (см. раздел 4.2).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.11.2024 № 25172
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0026)

Пол

По результатам популяционного анализа фармакокинетики в регистрационном исследовании III фазы у пациентов с ФПНЭ (ENGAGE AF-TIMI 48) пол не обладал дополнительным клинически значимым эффектом на фармакокинетику эдоксабана после пересчета по отношению к массе тела.

Этническое происхождение

По данным популяционного анализа фармакокинетики в исследовании ENGAGE AF-TIMI 48, значения пиковой и общей экспозиции у пациентов монголоидной расы и у пациентов других рас были сопоставимы.

Масса тела

По данным популяционного анализа фармакокинетики в исследовании ENGAGE AF-TIMI 48 у пациентов с ФПНЭ значения C_{max} и AUC участников с низкой массой тела (медиана - 55 кг) были выше на 40% и 13%, соответственно, по сравнению с пациентами с высокой массой тела (медиана - 84 кг). В клинических исследованиях III фазы (при ФПНЭ и ВТЭ) пациентам с массой ≤60 кг снижали дозу эдоксабана на 50%, что обеспечивало сопоставимую эффективность и меньшую частоту кровотечений по сравнению с варфарином.

5.3. Данные доклинической безопасности

В ходе доклинических исследований не выявлено какого-либо специфического риска для людей на основании стандартных исследований фармакологической безопасности, изучении токсичности при введении повторных доз, генотоксичности, канцерогенности и фототоксичности.

Репродуктивная токсичность

При введении эдоксабана в более высоких дозах у крыс и кроликов отмечались вагинальные кровотечения, тем не менее, препарат не влиял на репродуктивную активность родительских особей крыс.

Не отмечалось влияния на фертильность самцов или самок у крыс.

В исследованиях репродуктивной токсичности у кроликов наблюдалось увеличение частоты аномалий желчного пузыря при введении дозы 200 мг/кг, что приблизительно в 65 раз превышает максимальную рекомендуемую для человека дозу (МРЧД), составляющую 60 мг/сут (в пересчете на площадь поверхности тела в мг/м^2). У крыс при применении дозы 300 мг/кг/сут (приблизительно в 49 раз выше МРЧД) и у кроликов при применении дозы 200 мг/кг/сут (приблизительно в 65 раз выше МРЧД) наблюдалась повышенная частота прерывания постимплантационных беременностей.

У лактирующих крыс отмечалась экскреция эдоксабана с грудным молоком.

Оценка рисков в отношении окружающей среды

Активное вещество (эдоксабана тозилат) на протяжении длительного времени сохраняется в окружающей среде (инструкции по утилизации представлены в разделе 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол
Крахмал прежелатинизированный
Кросповидон
Гидроксипропилцеллюлоза
Магния стеарат
Вода очищенная
Карнаубский воск
Тальк

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.11.2024 № 25172
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0026)

Премикс «Оранжевый» (гипромеллоза (Е464), тальк, макрогол 8000, титана диоксид (Е171), железа оксид желтый (Е172)), железа оксид красный (Е172)) *(для дозировки 15 мг)*
Премикс «Розовый» (гипромеллоза (Е464), тальк, макрогол 8000, титана диоксид (Е171), железа оксид красный (Е172)) *(для дозировки 30 мг)*
Премикс «Желтый» (гипромеллоза (Е464), тальк, макрогол 8000, титана диоксид (Е171), железа оксид желтый (Е172)) *(для дозировки 60 мг)*

6.2. Несовместимость
Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)
5 лет

6.4. Особые меры предосторожности при хранении
Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки
Для дозировки 15 мг:
По 14 таблеток в блистер из пленки ПВХ и фольги алюминиевой. По 1 блистеру с листком-вкладышем в пачку картонную.

Для дозировок 30 и 60 мг:
По 14 таблеток в блистер из пленки ПВХ и фольги алюминиевой. По 1, 2 или 7 блистеров с листком-вкладышем в пачку картонную.

Упаковка для стационаров:
Для дозировки 15 мг: по 14 таблеток в блистер из пленки ПВХ и фольги алюминиевой. По 1 блистеру с листком-вкладышем в пачку картонную.
Для дозировок 30 и 60 мг: по 14 таблеток в блистер из пленки ПВХ и фольги алюминиевой. По 2 или 7 блистеров с листком-вкладышем в пачку картонную.
Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом
Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
АО «Сервье»
125196, г. Москва, ул. Лесная, дом 7, этаж 7/8/9
Тел.: +7 (495) 937-07-00
Факс: +7 (495) 937-07-01
Эл. почта: servier.russia@servier.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза
Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
АО «Сервье»
Адрес: 125196, г. Москва, ул. Лесная, дом 7, этаж 7/8/9
Тел.: +7 (495) 937-07-00
Факс: +7 (495) 937-07-01
Эл. почта: servier.russia@servier.com

Республика Казахстан и Кыргызская Республика
ТОО «Сервье Казахстан»
Адрес: 050020, Казахстан, г. Алматы, пр. Достык, 310Г
Тел.: +7 (727) 386-76-62
Эл. почта: kazadinfo@servier.com

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.11.2024 № 25172
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0026)

Республика Беларусь
Представительство УАО «Les Laboratoires Servier» (Французская Республика) в Республике Беларусь
Адрес: 220030, г. Минск. ул. Мясникова, 70, оф. 303
Тел.: +375 (17) 306-54-55/56
Эл. почта: officeBY@servier.com

Республика Армения
Представительство «Лаборатории Сервье»
Адрес: 0002, г. Ереван, Кентрон, улица Амиряна, 15, магазин 100
Тел.: +374 (10) 50-50-74
Эл. почта: mariam.antonyan@servier.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№000022-РГ-KZ
ЛП-№000022-ГП-KG
ЛП-№(000022)-(ГП-RU)
ЛП-№000022-ГП-BY
ЛП-№(000022)-(ГП-AM)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:
В Республике Казахстан 13 ноября 2019 г.
В Кыргызской Республике 28 июля 2020 г.
В Российской Федерации 09 января 2024 г.
В Республике Беларусь 09 января 2024 г.
В Республике Армения 11 марта 2024 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ликсиана доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org.

ТІГІЛГЕН, НӨМІРЛЕНГЕН ЖӘНЕ МӨРМЕН БЕКІТІЛГЕН /
ПРОШИТО, ПРОНУМЕРОВАНО И СКРЕПЛЕНО ПЕЧАТЬЮ
_____ (на 30 листах)
ПАРАҚ / ЛИСТОВ
КҮНІ / ДАТА 23.09.24

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.11.2024 № 25172
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0026)