

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Апиксабан-ЛФ, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Апиксабан-ЛФ, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: апиксабан.

Апиксабан-ЛФ, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2,5 мг апиксабана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Апиксабан-ЛФ, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг апиксабана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Апиксабан-ЛФ, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки двояковыпуклой круглой формы, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.

Апиксабан-ЛФ, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки двояковыпуклой круглой формы, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Апиксабан-ЛФ, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

- Профилактика венозной тромбоэмболии у взрослых пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава.

Апиксабан-ЛФ, 2,5 мг, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

- Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии 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). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца.
- Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

1. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава

Рекомендуемая доза апиксабана для приема внутрь составляет 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12-24 часов 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.

Пациенты, перенесшие эндопротезирование тазобедренного сустава

Рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней.

Пациенты, перенесшие эндопротезирование коленного сустава

Рекомендуемая длительность терапии составляет от 10 до 14 дней.

2. У пациентов с фибрилляцией предсердий

Рекомендуемая доза апиксабана для приема внутрь составляет 5 мг 2 раза в сутки.

Рекомендуемая доза апиксабана для приема внутрь составляет 2,5 мг 2 раза в сутки у пациентов 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).

Терапию следует продолжать длительное время.

3. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА)

Рекомендуемая пероральная доза апиксабана составляет 10 мг 2 раза в сутки в течение первых 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки.

Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Решение о длительности терапии должно основываться на оценке наличия и обратимости факторов, предрасполагающих к рецидивированию (т.е. предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации и т.д.), а также проявлений ТГВ и/или ТЭЛА, составляя, как минимум, 3 месяца.

4. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА)

Рекомендуемая пероральная доза апиксабана составляет 2,5 мг 2 раза в сутки после, как минимум, 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА апиксабаном в дозе 5 мг 2 раза в сутки или другим антикоагулянтом, как указано в таблице 1.

Таблица 1

	Режим дозирования	Максимальная суточная доза
Лечение тромбоза глубоких вен, ТЭЛА	10 мг 2 раза в сутки в течение первых 7 дней	20 мг
	Затем 5 мг 2 раза в сутки	10 мг
Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, ТЭЛА 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА	2,5 мг 2 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 4.4).

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

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

- не требуется коррекция дозы при применении апиксабана для профилактики ТГВ 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 5.1);
- 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, как описано выше. При отсутствии соответствия другим критериям для снижения дозы (возраст, масса тела) коррекция терапии не требуется (см. раздел 5.1).

У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) применимы следующие рекомендации (см. разделы 4.4 и 5.1):

- 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 2 раза в сутки.

Данные о применении апиксабана у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин, а также у пациентов, находящихся на диализе, отсутствуют. В связи с этим применение препарата Апиксабан-ЛФ у таких пациентов противопоказано (см. разделы 4.4 и 5.1).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Препарат Апиксабан-ЛФ противопоказан у пациентов с заболеваниями печени, сопровождающимися нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений (см. раздел 4.3). Применение препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью противопоказано (см. раздел 4.3).

Следует соблюдать осторожность при приеме препарата Апиксабан-ЛФ 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 4.4 и 5.1). Из клинических исследований были исключены пациенты, у которых отмечали повышение активности печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 2 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 4.4 и 5.1). Следует оценить функцию печени до начала терапии препаратом Апиксабан-ЛФ.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы препарата у пациентов пожилого возраста не требуется (исключение составляют пациенты, указанные в п.2 – применение при фибрилляции предсердий).

Масса тела

Коррекция дозы в зависимости от массы тела пациента не требуется (исключение составляют пациенты, указанные в п.2 – применение при фибрилляции предсердий).

Пол

Коррекция дозы препарата в зависимости от пола пациента не требуется.

Раса и этническое происхождение

Коррекция дозы препарата в зависимости от расы или этнического происхождения пациента не требуется.

Переход с или на терапию парентеральными антикоагулянтами

Перевод с парентеральных антикоагулянтов на препарат Апиксабан-ЛФ и наоборот можно проводить в момент следующего запланированного применения отменяемого препарата (при этом очередная доза отменяемого препарата не применяется).

Переход с или на варфарин или другие антагонисты витамина К

Перевод пациентов с терапии варфарином или другими антагонистами витамина К на терапию препаратом Апиксабан-ЛФ следует проводить при значении международного нормализованного отношения (МНО) у пациента ниже 2,0.

При переводе пациентов с терапии препаратом Апиксабан-ЛФ на варфарин или другие антагонисты витамина К следует продолжать терапию препаратом Апиксабан-ЛФ 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 Апиксабан-ЛФ. Совместный прием варфарина (или другого антагониста витамина К) и препарата Апиксабан-ЛФ следует продолжать до достижения МНО $\geq 2,0$. При достижении МНО $\geq 2,0$ прием препарата Апиксабан-ЛФ следует прекратить.

Кардиоверсия

Пациенты с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, могут начать или продолжить применение препарата Апиксабан-ЛФ.

Пациентам, не проходившим лечение антикоагулянтами, перед проведением кардиоверсии необходимо назначить, по крайней мере, 5 доз препарата Апиксабан-ЛФ по 5 мг 2 раза в сутки (по 2,5 мг 2 раза в сутки для пациентов, которым требуется уменьшение дозы (см. п. 2 раздела 4.2) для достижения адекватной антикоагуляции.

В случае если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Апиксабан-ЛФ, необходимо принять нагрузочную дозу в 10 мг с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки. Следует уменьшить нагрузочную дозу до 5 мг с последующим приемом 2,5 мг 2 раза в сутки, если пациент подходит под категорию для снижения дозы (см. п. 2 раздела 4.2). Необходимо принять нагрузочную дозу, по крайней мере, за 2 часа до проведения кардиоверсии.

Перед проведением кардиоверсии необходимо получить подтверждение о надлежащем приеме препарата Апиксабан-ЛФ. 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.

Дети и подростки

Безопасность и эффективность применения апиксабана у детей и подростков младше 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой, независимо от приема пищи.

Для пациентов, которые не могут проглатывать таблетки целиком, таблетки препарата Апиксабан-ЛФ можно размельчить и суспендировать в воде, или 5% водном растворе декстрозы (глюкозы), или яблочном соке или смешать с яблочным пюре и немедленно принять внутрь (см. раздел 5.2). В качестве альтернативы таблетки препарата Апиксабан-ЛФ можно размельчить и суспендировать в 60 мл воды или 5% водного раствора декстрозы (глюкозы) и немедленно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд (см. раздел 5.2).

Действующее вещество в размельченных таблетках препарата Апиксабан-ЛФ стабильно в воде, 5% водном растворе декстрозы (глюкозы), яблочном соке и яблочном пюре до 4 часов.

Пропуск приема препарата

В случае пропуска приема препарат следует принять как можно скорее, а в дальнейшем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с исходной схемой.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к апиксабану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Активное клинически значимое кровотечение.
- 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.
- Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений;
- 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, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера (см. раздел 4.5).
- Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе.
- Беременность.
- Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Риск развития кровотечений

Не рекомендуется применение препарата при заболеваниях печени, сопровождающихся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Необходимо прекратить применение препарата при появлении тяжелого кровотечения.

При возникновении осложнения в виде кровотечения, терапия препаратом должна быть остановлена; также необходимо установить источник кровотечения. Среди возможных

вариантов остановки кровотечения могут быть рассмотрены хирургический гемостаз или трансфузия свежезамороженной плазмы, при жизнеугрожающих состояниях, которые невозможно контролировать с помощью вышеперечисленных методов, можно рассмотреть возможность введения концентрата протромбинового комплекса (КПК) или рекомбинантного фактора свертывания крови VIIa. У здоровых добровольцев обратимость фармакодинамических эффектов препарата Аликсабан-ЛФ по результатам теста генерации тромбина наблюдалась после инфузии КПК, содержащего 4 фактора свертывания крови. Однако опыт клинического применения КПК, содержащего 4 фактора свертывания крови, с целью остановки кровотечения у пациентов, получающих препарат Аликсабан-ЛФ, отсутствует. Опыт применения рекомбинантного фактора VIIa у пациентов, получающих терапию аликсабаном, на данный момент нет.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении аликсабана с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) (в том числе с ацетилсалициловой кислотой) в связи с тем, что данные препараты увеличивают риск развития кровотечений.

Одновременное применение препарата Аликсабан-ЛФ и ацетилсалициловой кислоты (АСК) у пожилых пациентов требует осторожности ввиду потенциально более высокого риска кровотечения.

Особые указания

Риск кровотечений

Как и в случае других антикоагулянтов, пациентов, получающих препарат Аликсабан-ЛФ, необходимо тщательно наблюдать на предмет признаков кровотечения. При состояниях с высоким риском развития кровотечений препарат рекомендуется применять с осторожностью. Применение препарата Аликсабан-ЛФ следует прекратить при развитии тяжелого кровотечения (см. разделы 4.8, 4.9).

Хотя терапия аликсабаном 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 аликсабана могут способствовать принятию клинических решений, например, при передозировке и экстренном оперативном вмешательстве (см. раздел 5.1).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз

В связи с высоким риском возникновения кровотечения одновременное применение с любыми другими антикоагулянтами противопоказано (см. раздел 4.3).

Одновременное применение препарата Аликсабан-ЛФ с антиагрегантными препаратами повышает риск кровотечения (см. раздел 4.5).

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Аликсабан-ЛФ 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 Аликсабан-ЛФ другие ингибиторы агрегации тромбоцитов (см. раздел 4.5).

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 (аликсабана 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 аликсабана (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.

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 препаратов для лечения острого ишемического инсульта

Опыт применения тромболитических препаратов 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 или без таковой не изучались. Применение препарата Апиксабан-ЛФ для этой группы пациентов не рекомендуется.

Хирургические и инвазивные процедуры

Применение препарата Апиксабан-ЛФ 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 Апиксабан-ЛФ 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 течение 24-48 часов после отмены апиксабана перед хирургическими вмешательствами.

После инвазивной процедуры или хирургического вмешательства применение препарата Апиксабан-ЛФ следует возобновить как можно скорее при условии, что это допускает клиническая ситуация и установлен достаточный гемостаз (информация о кардиоверсии приведена в разделе 4.2).

У пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом Апиксабан-ЛФ перед катетерной аблацией.

Временное прекращение терапии

Прекращение приема антикоагулянтов, включая препарат Апиксабан-ЛФ, 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 Апиксабан-ЛФ, ее следует возобновить как можно скорее.

Лечение тромбоза глубоких вен и ТЭЛА

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

Пациенты с онкологическими заболеваниями

Эффективность и безопасность аликсабана при лечении ТГВ, лечении ТЭЛА и профилактике рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА (лВТЭ) у пациентов с активно прогрессирующим злокачественным новообразованием не установлены.

Пациенты с почечной недостаточностью

Ограниченные клинические данные показывают, что у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) увеличиваются концентрации аликсабана в плазме, что может повышать риск кровотечения.

Для лечения ТГВ, лечения ТЭЛА и профилактики рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА (лВТЭ) аликсaban у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) (см. разделы 4.2, 5.1) следует применять с осторожностью.

Для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НФП), пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) и пациентов с уровнем сывороточного креатинина $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) в сочетании с возрастом ≥ 80 лет или массой тела ≤ 60 кг доза аликсабана должна быть снижена до 2,5 мг 2 раза в сутки (см. раздел 4.2).

В связи с отсутствием опыта клинического применения аликсабана у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин или находящихся на диализе прием аликсабана в этой группе пациентов не рекомендуется (см. разделы 4.2, 5.1).

Пациенты пожилого возраста

С возрастом риск кровотечения может повышаться (см. раздел 5.1).

Также одновременное применение препарата Аликсaban-ЛФ и АСК у пожилых пациентов требует осторожности ввиду потенциально более высокого риска кровотечения.

Масса тела

При малой массе тела (< 60 кг) риск кровотечения может повышаться (см. раздел 5.1).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Препарат Аликсaban-ЛФ противопоказан пациентам с заболеванием печени, связанным с коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения (см. раздел 4.3).

Препарат Аликсaban-ЛФ не рекомендуется принимать пациентам с тяжелым нарушением функции печени (см. раздел 5.1).

Препарат Аликсaban-ЛФ следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени тяжести (стадия А или В по классификации Чайлд-Пью) (см. разделы 4.2 и 5.1).

Пациенты с повышенными уровнями печеночных ферментов АЛТ/АСТ $> 2 \times$ ВГН (верхняя граница нормы) или общего билирубина $\geq 1,5 \times$ ВГН были исключены из клинических исследований. Поэтому в данной популяции препарат Аликсaban-ЛФ следует применять с осторожностью (см. раздел 5.1). Перед началом применения препарата Аликсaban-ЛФ необходимо проверить биохимические показатели функции печени.

Взаимодействие с ингибиторами цитохрома Р450 и ингибиторами Р-гликопротеина

Не рекомендуется применение препарата Аликсaban-ЛФ 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 2 раза (см. раздел 4.5) или выше в присутствии дополнительных факторов, которые также увеличивают экспозицию апиксабана (например, тяжелое нарушение функции почек).

Взаимодействие с индукторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина

Одновременное применение препарата Апиксабан-ЛФ с мощными индукторами изофермента CYP3A4 и индукторами Р-гликопротеина (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенobarбитал 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 Р-гликопротеина по сравнению с применением апиксабана в монотерапии.

Следующие рекомендации применимы к пациентам, получающим системную терапию мощными индукторами CYP3A4 и Р-гликопротеина (см. раздел 4.5):

- 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.

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 5.1).

Выполнение спинальной, эпидуральной анестезии или пункции у пациентов, получающих препарат Апиксабан-ЛФ

При выполнении спинальной или эпидуральной анестезии либо диагностической пункции данных областей у пациентов, получающих антитромботические препараты с целью профилактики тромбоэмболий, имеется риск развития эпидуральных или спинальных гематом, которые, в свою очередь, могут являться причиной стойких или необратимых параличей. Данный риск может еще более возрастать при использовании установленного эпидурального катетера в послеоперационном периоде или при параллельном применении других лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз. Установленные эпидуральные или субарахноидальные катетеры должны быть удалены как минимум за 5 часов до введения первой дозы препарата Апиксабан-ЛФ. Риск также может возрастать 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.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом

Прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК), включая препарат Апиксабан-ЛФ, 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 Апиксабан-ЛФ у пациентов с АФС не установлены.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других препаратов на фармакокинетику апиксабана

Ингибиторы изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина

Комбинация апиксабана 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 апиксабана в 2 раза и среднего значения C_{max} – в 1,6 раза.

Не рекомендуется применение препарата Апиксабан-ЛФ у пациентов, получающих одновременно системное лечение мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина, такими как антимиотики группы азолов (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) и ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир) (см. раздел 4.4).

Препараты, не относящиеся к мощным ингибиторам изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина (например, дилтиазем, напроксен, кларитромицин, амиодарон, верапамил, хинидин), по-видимому, приведут к повышению концентрации апиксабана в плазме крови в меньшей степени. Коррекция дозы апиксабана 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 апиксабана 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 $C_{\max}$ апиксабана в 1,5 и 1,6 раза, соответственно. Кларитромицин (ингибитор Р-гликопротеина и мощный ингибитор изофермента CYP3A4) в дозе 500 мг 2 раза в сутки приводил к повышению средних значений AUC и $C_{\max}$ апиксабана в 1,6 и 1,3 раза, соответственно.

Индукторы изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина

Сочетание апиксабана с рифампицином (мощным индуктором изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина) приводило к снижению средних значений AUC и $C_{\max}$ апиксабана приблизительно на 54% и 42%, соответственно. По-видимому, сочетание апиксабана с другими мощными индукторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина (в частности, фенитоином, карбамазепином, фенobarбиталом 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 препараты 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 4.4).

Антикоагулянты, ингибиторы агрегации тромбоцитов и НПВП

В связи с высоким риском возникновения кровотечения одновременное применение с любыми другими антикоагулянтами противопоказано (см. раздел 4.3). После совместного введения эноксапарина (однократно, в дозе 40 мг) и апиксабана (однократно, в дозе 5 мг) отмечался аддитивный эффект данных лекарственных препаратов 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 прасугрела (60 мг с последующей дозой 10 мг 1 раз в сутки) 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 (ПВ, МНО и АЧТВ) соответствовало эффектам апиксабана при применении в монотерапии.

У пациентов с НФП с острым коронарным синдромом (ОКС) и/или перенесшим чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) терапию препаратом Апиксабан-ЛФ можно назначать в сочетании с антиагрегантами (см. раздел 4.4).

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 Апиксабан-ЛФ 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 препараты, антагонисты рецепторов к гликопротеинам IIb/IIIa, дипиридамол, декстран и сульфипиразон.

Комбинирование с другими лекарственными препаратами

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 препаратов

В исследованиях *in vitro* апиксабан не ингибировал активность изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4 (ингибирующая концентрация (IC_{50}) >45 мкмоль/л), и в то же время слабо подавлял активность изофермента CYP2C19 (IC_{50} >20 мкмоль/л) в концентрации, значительно превышающей максимальную концентрацию препарата в плазме крови при его клиническом применении. Апиксабан не является индуктором изоферментов CYP1A2, CYP2B6 и 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-гликопротеина, значения 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 4.9).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Лактация

Сведения о выведении апиксабана или его метаболитов с грудным молоком у человека отсутствуют. 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 (C_{max} примерно в 8 раз выше, AUC 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 Апиксабан-ЛФ следует принять решение об отмене приема препарата или прекращении грудного вскармливания.

Фертильность

Апиксабан не влиял на фертильность в исследованиях на животных.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Апиксабан не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность апиксабана была изучена в 4 клинических исследованиях фазы III с участием более 15000 пациентов: более 11000 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и более 4000 пациентов в исследованиях лечения ВТЭ, при среднем общем времени применения 1,7 года и 221 день, соответственно (см. раздел 5.1).

Общими нежелательными реакциями являлись кровотечение, кровоподтек, носовое кровотечение и гематома (характеристика нежелательных реакций и частота их развития представлены в таблице 2).

В исследованиях профилактики осложнений неклапанной фибрилляции предсердий общая частота нежелательных реакций, связанных с кровотечением на фоне приема апиксабана, составила 24,3% в исследовании апиксабана в сравнении с варфарином, и 9,6% в исследовании апиксабана в сравнении с АСК. В исследовании апиксабана в сравнении с варфарином частота возникновения больших желудочно-кишечных кровотечений по критериям ISTH (включая кровотечения из верхних и нижних отделов желудочнокишечного тракта, а также ректальное кровотечение) на фоне приема апиксабана составляла 0,76% в год. Частота больших внутриглазных кровоизлияний по критериям ISTH на фоне приема апиксабана составила 0,18% в год.

В исследованиях лечения ВТЭ общая частота нежелательных реакций, связанных с кровотечением на фоне приема апиксабана, составила 15,6% в исследовании апиксабана в сравнении с эноксапарином/варфарином, и 13,3% в исследовании апиксабана в сравнении с плацебо (см. раздел 5.1).

Сводная таблица нежелательных реакций

В таблице 2 представлены нежелательные реакции, которые распределены по системно-органным классам и частоте встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

Таблица 2

Системно-органный класс	Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава	Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с НФП с одним или более факторами риска	Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА
<i>Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы</i>			
Анемия	Часто	Часто	Часто
Тромбоцитопения	Нечасто	Нечасто	Часто
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>			
Гиперчувствительность, аллергический отек и анафилаксия	Редко	Нечасто	Нечасто
Зуд	Нечасто	Нечасто	Нечасто*
Ангионевротический отек	Частота неизвестна	Частота неизвестна	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>			
Внутричерепные кровоизлияния**	Частота неизвестна	Нечасто	Редко
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>			
Кровоизлияния в ткани глазного яблока (в том числе кровоизлияние в конъюнктиву)	Редко	Часто	Нечасто
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>			
Кровотечение, гематома	Часто	Часто	Часто
Артериальная гипотензия (включая процедурную гипотензию)	Нечасто	Часто	Нечасто
Внутрибрюшное кровотечение	Частота неизвестна	Нечасто	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>			
Носовое кровотечение	Нечасто	Часто	Часто
Кровохарканье	Редко	Нечасто	Нечасто
Кровотечение из дыхательных путей	Частота неизвестна	Редко	Редко
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>			
Тошнота	Часто	Часто	Часто
Желудочно-кишечное кровотечение	Нечасто	Часто	Часто
Геморроидальное кровотечение	Частота неизвестна	Нечасто	Нечасто
Кровотечение в ротовой полости	Частота неизвестна	Нечасто	Часто
Гематоксизация	Нечасто	Нечасто	Нечасто

Ректальное кровотечение, кровотечение из десен	Редко	Часто	Часто
Забрюшинное кровотечение	Частота неизвестна	Редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>			
Нарушение функциональных показателей печени, увеличение уровня аспартатаминотрансферазы, увеличение уровня щелочной фосфатазы, увеличение уровня билирубина в крови	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы	Нечасто	Часто	Часто
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	Нечасто	Нечасто	Часто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>			
Кожная сыпь	Частота неизвестна	Нечасто	Часто
Алопеция	Редко	Нечасто	Нечасто
Мультиформная эритема	Частота неизвестна	Очень редко	Частота неизвестна
Кожный васкулит	Частота неизвестна	Частота неизвестна	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>			
Мышечное кровоизлияние	Редко	Редко	Нечасто
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>			
Гематурия	Нечасто	Часто	Часто
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>			
Аномальное вагинальное кровотечение, урогенитальное кровотечение	Нечасто	Нечасто	Часто
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>			
Кровотечение в месте введения	Частота неизвестна	Нечасто	Нечасто
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>			
Положительный анализ на скрытую кровь	Частота неизвестна	Нечасто	Нечасто
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>			
Кровоподтек	Часто	Часто	Часто
Кровотечения после выполнения инвазивных процедур, в том числе:	Нечасто	Нечасто	Нечасто

гематома, кровотечение из раны, гематома, кровоизлияние в месте пункции сосуда и кровоизлияние в месте постановки катетера; кровоизлияние в операционную рану (включая гематому в области разреза), операционное кровотечение			
Травматическое кровотечение	Частота неизвестна	Нечасто	Нечасто

* В исследовании CV185057 (долгосрочная профилактика ВТЭ) не было случаев генерализованного зуда.

** Термин «Внутримозговое кровоизлияние» охватывает все внутричерепные или внутриспинальные кровоизлияния (т.е. геморрагический инсульт в область базальных ядер, мозжечковые, желудочковые или субдуральные кровоизлияния).

Применение апиксабана может быть связано с повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любой ткани или органа, что может привести к постгеморрагической анемии. Признаки, симптомы и тяжесть будут различаться в зависимости от места и степени или объема кровотечения (см. разделы 4.4 и 5.1).

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 подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Тел.: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9 Передозировка

Симптомы

Передозировка апиксабана может увеличивать риск кровотечения.

Лечение

В случае геморрагических осложнений лечение необходимо прекратить и выяснить

источник кровотечения. Следует рассмотреть начало соответствующего лечения, например, проведения гемостаза хирургическим методом, трансфузии свежезамороженной плазмы или введения препарата, прекращающего действие ингибиторов Ха-фактора.

В контролируемых клинических исследованиях прием апиксабана внутрь здоровыми добровольцами в дозах до 50 мг в сутки в течение 3-7 дней [25 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней или 50 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней] не вызывал клинически значимых нежелательных реакций.

Введение здоровым добровольцам активированного угля через 2 и 6 часов после приема апиксабана в дозе 20 мг снижало среднее значение AUC апиксабана на 50% и 27%, соответственно, и не оказывало влияния на величину C_{max} . Средний период полувыведения апиксабана укорачивался с 13,4 часов в условиях приема апиксабана как единственного лекарственного препарата до 5,3 и 4,9 часов, соответственно, при назначении активированного угля через 2 и 6 часов после приема апиксабана. Поэтому применение активированного угля может быть полезным при передозировке апиксабана или его случайном приеме внутрь.

Для ситуаций, когда необходимо прекращение антикоагулянтного действия ввиду опасного для жизни или неконтролируемого кровотечения, разработан агент, вызывающий реверсию действия ингибиторов фактора Ха (см. раздел 4.4). Также может быть рассмотрено введение КПК или рекомбинантного фактора VIIa. У здоровых испытуемых обратное развитие фармакодинамических эффектов апиксабана, о котором свидетельствовали изменения в тесте анализа генерации тромбина после начала 30-минутной инфузии 4-факторного КПК, становилось очевидным в конце инфузии; показатели тромбинообразования достигали исходных значений в течение 4 часов. Однако опыт применения 4-факторных КПК для остановки кровотечения у лиц, принимавших апиксабан, отсутствует. В настоящее время опыт использования рекомбинантного фактора VIIa у получающих апиксабан пациентов не накоплен. В зависимости от динамики кровотечения может рассматриваться возможность повторного введения рекомбинантного фактора VIIa и его титрования.

При развившемся массивном кровотечении следует рассмотреть возможность консультации специалиста в области гемокоагуляции.

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, принимавших апиксабан внутрь в разовой дозе 5 мг, гемодиализ снижал величину AUC апиксабана на 14%. Поэтому маловероятно, что гемодиализ может быть эффективным методом лечения передозировки апиксабана.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антитромботические препараты. Прямые ингибиторы фактора Ха.

Код АТХ: B01AF02.

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 ПВ, АЧТВ и происходит увеличение МНО. Изменения этих показателей при применении препарата в терапевтической дозе незначительны и в большой степени вариабельны. Поэтому использование их с целью оценки фармакодинамической активности апиксабана не

рекомендуется. В тесте генерации тромбина апиксабан снижал эндогенный тромбиновый потенциал – показатель образования тромбина в плазме крови человека.

Ингибирование апиксабаном активности FXa доказано с помощью хромогенного теста с использованием гепарина Rotachrom. Изменение анти-FXa активности прямо пропорционально повышению концентрации апиксабана в плазме крови, при этом максимальные значения активности наблюдаются при достижении максимальной концентрации апиксабана в плазме крови. Линейная зависимость между концентрацией и анти-FXa активностью апиксабана регистрируется в широком диапазоне терапевтических доз препарата. Изменения анти-FXa активности при изменении дозы и концентрации апиксабана более выражены и менее вариабельны, чем показатели свертывания крови.

В таблице 3 показаны предполагаемые равновесные концентрации и анти-FXa активность при применении препарата апиксабан по каждому из показаний. У пациентов, получающих апиксабан после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, отношение максимального и минимального уровня анти-FXa активности в интервале между приемом доз препарата не превышает 1,6. У пациентов, получающих апиксабан по поводу профилактики инсульта и системной тромбоэмболии при неклапанной фибрилляции предсердий, данное отношение составляет менее 1,7, а у пациентов, получающих апиксабан по поводу лечения тромбоза глубоких вен и профилактики рецидивов тромбозов глубоких вен, – менее 2,2.

Таблица 3 – Прогнозируемые равновесные концентрации (нг/мл) и анти-FXa активность (IU/мл)

	Апиксабан C_{max}	Апиксабан C_{min}	Anti-Xa активность апиксабана, Max	Anti-Xa активность апиксабана, Min
Медиана [5-й, 95-й процентиль]				
<i>Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава</i>				
2,5 мг 2 раза в сутки	77 [41; 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
<i>Профилактика инсультов и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий</i>				
2,5 мг 2 раза в сутки *	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 мг 2 раза в сутки	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>Лечение тромбозов</i>				
2,5 мг 2 раза в сутки	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,1 [0,47; 2,4]	0,51 [0,17; 1,4]
5 мг 2 раза в сутки	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,93; 4,8]	1,0 [0,35; 2,8]
10 мг 2 раза в сутки	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,0 [1,8; 9,1]	1,9 [0,65; 5,3]

*Коррекция 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 внутричерепное кровоизлияние.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Абсолютная биодоступность апиксабана составляет примерно 50% при применении в дозах до 10 мг. Апиксабан быстро всасывается, максимальная концентрация ($C_{\max}$) достигается через 3-4 часа после приема таблетки. Прием апиксабана в дозе 10 мг не влияет на величину AUC или $C_{\max}$. Апиксабан можно принимать независимо от времени приема пищи.

Фармакокинетика апиксабана при приеме внутрь доз до 10 мг имеет линейный характер, с пропорциональным дозе повышением экспозиции. При приеме апиксабана в дозах ≥ 25 мг отмечается ограничение его всасывания, что сопровождается снижением биодоступности. Показатели концентраций апиксабана характеризуются низкой или умеренной вариабельностью, что проявляется внутрииндивидуальным и межиндивидуальным коэффициентом вариации $\sim 20\%$ и $\sim 30\%$, соответственно.

Установлено, что после приема внутрь 10 мг апиксабана в виде 2 измельченных таблеток по 5 мг, суспендированных в 30 мл воды, экспозиция сопоставима с таковой после приема внутрь 2 целых таблеток по 5 мг. После приема внутрь 10 мг апиксабана в виде 2-х измельченных таблеток по 5 мг в 30 г яблочного пюре значения $C_{\max}$ и AUC были соответственно на 21% и 16% ниже аналогичных показателей, установленных после приема 2 целых таблеток по 5 мг. Это снижение экспозиции не считается клинически значимым.

После введения через назогастральный зонд предварительно измельченной и суспендированной в 60 мл 5% раствора глюкозы таблетки апиксабана 5 мг величина экспозиции не отличалась от таковой в других клинических исследованиях с участием здоровых испытуемых, получавших внутрь однократно таблетку апиксабана 5 мг.

Учитывая предсказуемый, пропорциональный дозе фармакокинетический профиль апиксабана, результаты проведенных исследований биодоступности считаются применимыми к более низким дозам апиксабана.

Распределение

Связывание апиксабана с белками плазмы крови у человека составляет примерно 87%. Объем распределения (V_{ss}) составляет приблизительно 21 литр.

Биотрансформация и элиминация

Апиксабан выводится несколькими путями. У человека после назначения апиксабана приблизительно 25% принятой дозы выводится в виде метаболитов, в основном через кишечник. Почечная экскреция апиксабана составляет приблизительно 27% от его общего клиренса. В клинических и доклинических исследованиях отмечен дополнительный вклад выведения с желчью и посредством прямой кишечной экскреции, соответственно.

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

О-деметилирование и гидроксилирование по 3-оксопиперидиниловому остатку являются основными путями биотрансформации апиксабана. Апиксабан метаболизируется главным образом с участием изофермента CYP3A4/5, в меньшей степени – изоферментов CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 и 2J2. Неизмененный апиксабан является основным действующим 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).

Характеристики отдельных групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) отмечались более высокие значения концентрации апиксабана в плазме крови, чем у более молодых пациентов, при этом среднее значение AUC было приблизительно на 32% выше, а значения $C_{\max}$ не отличались.

Пациенты с почечной недостаточностью

Нарушение функции почек не оказывает влияния на максимальную концентрацию апиксабана. Отмечалось повышение экспозиции апиксабана, коррелировавшее со степенью снижения функции почек, согласно оценке измерений клиренса креатинина. У лиц с нарушением функции почек легкой (клиренс креатинина 51-80 мл/мин), умеренной (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) и тяжелой степени (клиренс креатинина 15-29 мл/мин), значение AUC апиксабана в плазме крови возрастало на 16%, 29% и 44% соответственно, по сравнению с лицами, имевшими нормальные значения клиренса креатинина. Нарушение функции почек не оказывало очевидного влияния на взаимосвязь между концентрацией апиксабана в плазме крови и его анти-Ха-факторной активностью.

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТПН) значение AUC апиксабана было увеличено на 36%, когда однократная доза апиксабана 5 мг принималась сразу после гемодиализа, по сравнению с таковой у пациентов с нормальной функцией почек. Гемодиализ, начавшийся через 2 часа после введения одной дозы апиксабана 5 мг, уменьшал значение AUC апиксабана на 14% у этих пациентов с ТПН, что соответствовало диализному клиренсу апиксабана 18 мл/мин. Поэтому маловероятно, что гемодиализ, может быть эффективным средством лечения передозировки апиксабана.

Пациенты с печеночной недостаточностью

В исследовании провели сравнительное изучение фармакокинетики и фармакодинамики после приема разовой дозы апиксабана 5 мг у 8 испытуемых с легкой печеночной недостаточностью, класс А по шкале Чайлд-Пью с оценками 5 (n=6) и 6 (n=2) баллов, у 8 испытуемых с умеренной печеночной недостаточностью, класс В по шкале Чайлд-Пью с оценками 7 (n=6) и 8 (n=2) баллов, и у 16 здоровых добровольцев. У испытуемых с печеночной недостаточностью показатели не отличались от таковых у здоровых лиц. Изменения анти-Ха-факторной активности и МНО у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести и у здоровых добровольцев были сопоставимы.

Пол

Экспозиция апиксабана у женщин была на 18% выше, чем у мужчин.

Этническое происхождение и раса

Результаты, полученные в рамках исследований I фазы, свидетельствуют об отсутствии значимых различий фармакокинетики апиксабана между представителями европеоидной, монголоидной и негроидной рас. Результаты популяционного фармакокинетического анализа у пациентов, получавших апиксабан, в целом соответствуют результатам исследований I фазы.

Масса тела

У пациентов с массой тела более 120 кг экспозиция апиксабана была приблизительно на 30% ниже, а у пациентов с массой тела менее 50 кг – приблизительно на 30% выше, чем у пациентов с массой тела от 65 кг до 85 кг.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Зависимость между параметрами фармакокинетики и фармакодинамики (в том числе анти-Ха-факторной активности, МНО, ПВ, АЧТВ) апиксабана и его концентрацией в плазме крови была изучена для широкого диапазона принимаемых доз (от 0,5 мг до 50 мг). Было показано, что зависимость между концентрацией апиксабана и активностью фактора Ха наилучшим образом описывается с использованием линейной модели. Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики апиксабана, оценивавшаяся у пациентов, получавших апиксабан в клинических исследованиях II и III фазы, соответствовала таковой у здоровых добровольцев.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Апиксабан-ЛФ, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

целлюлоза микрокристаллическая

натрия лаурилсульфат

кроскармеллоза натрия

магния стеарат

лактоза безводная

Пленочная оболочка розовая:

ГПМЦ 2910 / гипромеллоза

лактоза моногидрат

титана диоксид E171

триацетин

оксид железа красный E172

Апиксабан-ЛФ, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

целлюлоза микрокристаллическая

натрия лаурилсульфат

кроскармеллоза натрия

магния стеарат

лактоза безводная

Пленочная оболочка розовая:

ГПМЦ 2910 / гипромеллоза

лактоза моногидрат

титана диоксид E171

триацетин

оксид железа красный E172

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

2 года.

Действующее вещество в размельченных таблетках препарата Апиксабан-ЛФ стабильно в воде, 5% водном растворе декстрозы (глюкозы), яблочном соке и яблочном пюре до 4 часов.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По три или шесть контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению (листом-вкладышем) в пачке из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом
Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь
СООО «Лекфарм»
223141, г. Логойск, ул. Минская, д. 2А, к.301.
Тел./факс: +375 1774 53801.
Электронная почта: office@lekpharm.by.

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь
СООО «Лекфарм»
223141, г. Логойск, ул. Минская, д. 2А, к. 301.
Тел./факс: (01774)-53801.
Электронная почта: office@lekpharm.by, sideeff@lekpharm.by.

Российская Федерация
Автономная некоммерческая организация «Национальный научный центр
Фармаконадзора»
143026, г. Москва, Большой бульвар, д. 42, строение 1.
Тел.: 8 800 777-86-04 (круглосуточно).
Электронная почта: adversereaction@drugsafety.ru.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ И (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Аликсaban-ЛФ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eesc.eaeunion.org/>.