

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

ДОМИСАБАН, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
ДОМИСАБАН, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: апиксабан.

ДОМИСАБАН, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 2,5 мг апиксабана.

ДОМИСАБАН, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка 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.

Таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого с коричневатым оттенком цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

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

Препарат ДОМИСАБАН показан к применению у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет для:

- профилактики венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава;
- профилактики 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 Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца;
- лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

1. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 часа 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 послеоперационного кровотечения.

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

2. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг 2 раза в сутки.

У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг 2 раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л).

Терапию следует продолжать длительное время.

3. Лечение ТГВ, ТЭЛА:

По 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки.

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

4. Профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА:

По 2,5 мг 2 раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА апиксабаном в дозе 5 мг 2 раза в сутки или другим антикоагулянтом, как указано в таблице 1.

Таблица 1. Коррекция дозы при профилактике рецидивов ТГВ, ТЭЛА

	Дозировки	Максимальная суточная доза
Лечение ТГВ, ТЭЛА	10 мг 2 раза в сутки в течение первых 7 дней	20 мг
	Далее 5 мг 2 раза в сутки	10 мг
Профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА после 6 месяцев лечения ТГВ 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).

Переход с или на терапию парентеральными антикоагулянтами

Перевод с парентеральных антикоагулянтов на препарат ДОМИСАБАН и наоборот можно проводить в момент следующего запланированного приема отменяемого препарата (при этом очередная доза отменяемого препарата не принимается).

Переход с или на варфарин или другие антагонисты витамина К

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

При переводе пациентов с терапии препаратом ДОМИСАБАН на варфарин или другие АВК следует продолжать терапию препаратом ДОМИСАБАН в течение 48 часов после приема первой дозы варфарина или других АВК. Через 48 часов следует проконтролировать МНО перед приемом следующей дозы препарата ДОМИСАБАН. Совместный прием варфарина (или другого АВК) и препарата ДОМИСАБАН следует продолжать до достижения МНО $\geq 2,0$. При достижении МНО $\geq 2,0$ прием препарата ДОМИСАБАН следует прекратить.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

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

- не требуется коррекции дозы при применении апиксабана для профилактики ТГВ у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, для лечения ТГВ, для лечения ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ, ТЭЛА (см. раздел 5.2);
- 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) коррекции терапии не требуется (см. раздел 5.2).

У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) применимы следующие рекомендации (см. разделы 4.4 и 5.2):

- апиксабан следует применять с осторожностью для профилактики ТГВ у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, для лечения ТГВ, для лечения ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ, ТЭЛА;
- у пациентов с фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана 2,5 мг 2 раза в сутки.

Нет данных о применении апиксабана у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин, а также у пациентов, находящихся на диализе. В связи с этим применение препарата ДОМИСАБАН у таких пациентов противопоказано (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат ДОМИСАБАН 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 ДОМИСАБАН 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 5.2). Из клинических исследований были исключены пациенты, у которых отмечали повышение активности печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 2 раза выше верхней границы нормы (ВГН) или общего билирубина в полтора раза и более выше ВГН. В связи с этим следует с осторожностью применять апиксабан у пациентов этой группы (см. разделы 4.4 и 5.2). Следует оценить функцию печени до начала терапии препаратом ДОМИСАБАН.

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы препарата у пациентов пожилого возраста не требуется (исключение составляют пациенты, указанные в пункте 2 раздела 2.4).

Масса тела

Коррекции дозы в зависимости от массы тела пациента не требуется (исключение составляют пациенты, указанные в пункте 2 раздела 2.4).

Пол

Коррекции дозы препарата в зависимости от пола пациента не требуется.

Раса и этническое происхождение

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

Кардиоверсия

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

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

В случае если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата ДОМИСАБАН, 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. пункт 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 ДОМИСАБАН. 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

Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат ДОМИСАБАН принимают внутрь независимо от приема пищи.

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

Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, таблетку препарата ДОМИСАБАН можно измельчить и развести в воде или 5% растворе декстрозы (глюкозы), или яблочном соке, или смешать с яблочным пюре и незамедлительно принять внутрь (см. раздел 5.2). В качестве альтернативы таблетку препарата ДОМИСАБАН можно измельчить и развести в 60 мл воды или 5% раствора декстрозы (глюкозы) и

незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд (см. раздел 5.2).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к аписабану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Активное клинически значимое кровотечение.
- Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений.
- Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском обширного кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов.
- Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин (терминальная хроническая почечная недостаточность), а также применение у пациентов, находящихся на диализе.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).
- 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 аписабаном или если НФГ назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера (см. разделы 4.4 и 4.5).

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 аписабана 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 апиксабан, отсутствует. Опыта применения рекомбинантного фактора VIIa у пациентов, получающих терапию апиксабаном, на данный момент нет.

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

Одновременное применение апиксабана и 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 ДОМИСАБАН, необходимо тщательно наблюдать на предмет признаков кровотечения. При состояниях с высоким риском развития кровотечений препарат рекомендуется применять с осторожностью. Применение препарата ДОМИСАБАН следует прекратить при развитии тяжелого кровотечения (см. разделы 4.8 и 4.9).

Хотя терапия апиксабаном не требует постоянного мониторинга его концентрации в крови, иногда может быть целесообразным проведение калиброванного количественного анализа анти-Ха-факторной активности в тех исключительных случаях, когда данные о воздействии апиксабана могут способствовать принятию клинических решений, например, при передозировке и экстренном оперативном вмешательстве (см. раздел 5.2).

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 апиксабана с антиагрегантами повышает риск кровотечения (см. раздел 4.5).

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении препарата ДОМИСАБАН 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 апиксабаном другие ингибиторы агрегации тромбоцитов (см. раздел 4.5).

В клиническом исследовании у пациентов с фибрилляцией предсердий с острым коронарным синдромом (ОКС) и/или перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с запланированным периодом лечения ингибитором P2Y₁₂ с АСК или без нее было изучено применение пероральных антикоагулянтов (апиксабана или 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 (КЗН) кровотечений был статистически значимо ниже при применении апиксабана (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 КЗН-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 КЗН-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, АСК и клопидогрелом в клиническом исследовании у пациентов с ОКС без фибрилляции предсердий с высоким риском тромбоза и несколькими сопутствующими сердечными и несердечными заболеваниями.

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

Применение тромболитических средств для лечения острого ишемического инсульта

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

Пациенты с искусственными клапанами сердца

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

Хирургические и инвазивные процедуры

Применение препарата ДОМИСАБАН 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 ДОМИСАБАН 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 ДОМИСАБАН 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 ДОМИСАБАН перед катетерной аблацией.

Временное прекращение терапии

Прекращение применения антикоагулянтов, включая препарат ДОМИСАБАН, 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 ДОМИСАБАН, ее следует возобновить как можно скорее.

Лечение ТГВ и ТЭЛА

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

Пациенты с онкологическими заболеваниями

Эффективность и безопасность апиксабана при лечении ТГВ, лечении ТЭЛА и профилактике рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА 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 апиксабана в плазме, что может повышать риск кровотечения. Для лечения ТГВ, лечения ТЭЛА и профилактики рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА апиксабан у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) (см. разделы 4.2 и 5.2) следует применять с осторожностью.

Для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с нарушением формирования пола, 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 апиксабана должна быть снижена до 2,5 мг 2 раза в сутки (см. раздел 4.2).

В связи с отсутствием опыта клинического применения апиксабана у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин или находящихся на диализе прием апиксабана в этой группе пациентов не рекомендуется (см. разделы 4.2 и 5.2).

Пожилые пациенты

С возрастом риск кровотечения может повышаться (см. раздел 5.2).

Также одновременное применение препарата ДОМИСАБАН 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 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Препарат не рекомендуется принимать пациентам с тяжелым нарушением функции печени (см. раздел 5.2).

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести (стадия А или В по классификации Чайлд–Пью) (см. разделы 4.2 и 5.2).

Пациенты с повышенными уровнями печеночных ферментов АЛТ/АСТ $> 2 \times$ ВГН или общего билирубина $\geq 1,5 \times$ ВГН были исключены из клинических исследований. Поэтому в данной популяции препарат ДОМИСАБАН следует применять с осторожностью (см. раздел 5.2). Перед началом применения препарата ДОМИСАБАН необходимо проверить биохимические показатели функции печени.

Взаимодействие с ингибиторами цитохрома P450 и ингибиторами Р-гликопротеина

Не рекомендуется применение препарата ДОМИСАБАН у пациентов, получающих одновременно системное лечение мощными ингибиторами изофермента цитохрома 3А4 (CYP3A4) и Р-гликопротеина (Р-рр), 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 ДОМИСАБАН с мощными индукторами изофермента CYP3A4 и индукторами Р-рр (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и препаратами зверобоя продырявленного) может также

приводить к снижению концентрации апиксабана в плазме крови (примерно на 50%). В клиническом исследовании с участием пациентов с фибрилляцией предсердий отмечали снижение эффективности и повышенный риск кровотечений при одновременном применении апиксабана и мощных индукторов изофермента CYP3A4 и P-гр по сравнению с применением апиксабана в монотерапии. Следующие рекомендации применимы к пациентам, получающим системную терапию мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гр (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 5.2).

Выполнение спинальной, эпидуральной анестезии или пункций у пациентов, получающих препарат ДОМИСАБАН

При выполнении спинальной или эпидуральной анестезии либо диагностической пункции данных областей у пациентов, получающих антитромботические средства 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 средств, влияющих на гемостаз. Установленные эпидуральные или субарахноидальные катетеры должны быть удалены как минимум за 5 часов до введения первой дозы препарата ДОМИСАБАН. 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 часов (т.е. два 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, включая препарат ДОМИСАБАН, 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 к кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину I). У этих пациентов применение пероральных антикоагулянтов может приводить к повышению частоты рецидивов тромботических явлений по сравнению с АВК. Эффективность и безопасность аликсабана у пациентов с АФС не установлены.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Препарат ДОМИСАБАН 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 лекарственных средств на фармакокинетику аликсабана

Ингибиторы изофермента цитохрома CYP3A4 и P-гликопротеина

Комбинация аликсабана с кетоконазолом (в дозе 400 мг один раз в сутки), являющимся мощным ингибитором как изофермента CYP3A4, так и P-гр, приводила к повышению среднего значения площади под кривой «концентрация–время» (AUC) аликсабана в 2 раза и среднего значения максимальной концентрации (C_{max}) – в 1,6 раза.

Не рекомендуется применение препарата ДОМИСАБАН у пациентов, получающих одновременно системное лечение мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гр, такими как антимикотики 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-гр (например, дилтиазем, напроксен, кларитромицин, амиодарон, верапамил, хинидин), по-видимому, приведут к повышению концентрации аликсабана в плазме крови в меньшей степени. Коррекции дозы аликсабана при его комбинации с другими препаратами, не являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гр, не требуется. Например, дилтиазем (умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и слабый ингибитор P-гр) в дозе 360 мг один раз в сутки приводил к повышению средних значений AUC аликсабана в 1,4 раза и средних значений C_{max} – в 1,3 раза. Напроксен (является ингибитором P-гр, но не изофермента CYP3A4) при применении в дозе 500 мг вызывал повышение средних значений AUC и C_{max} аликсабана в 1,5 и 1,6 раза соответственно. Кларитромицин (ингибитор P-гр и мощный ингибитор изофермента CYP3A4) в дозе 500 мг 2 раза в сутки приводил к повышению средних значений AUC и C_{max} аликсабана в 1,6 и 1,3 раза соответственно.

Индукторы изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина

Сочетание аликсабана с рифампицином (мощным индуктором изофермента CYP3A4 и P-гр) приводило к снижению средних значений AUC и C_{max} аликсабана приблизительно на

54 и 42% соответственно. По-видимому, сочетание апиксабана с другими мощными индукторами изофермента CYP3A4 и P-gr (в частности, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами, содержащими зверобой продырявленный) 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 ТГВ, ТЭЛА, однако комбинировать данные средства следует с осторожностью. Во время применения для лечения ТГВ и ТЭЛА совместное применение апиксабана и мощных индукторов изофермента CYP3A4 и P-gr 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 средств в отношении активности фактора свертывания Ха (FXa).

Признаков фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия апиксабана с АСК (в дозе 325 мг один раз в сутки) у здоровых людей отмечено не было. Комбинирование апиксабана с клопидогрелом (в дозе 75 мг один раз в сутки) или с сочетанием клопидогрела (75 мг один раз в сутки) и АСК (162 мг один раз в сутки) или прасугрела (60 мг с последующей дозой 10 мг один раз в сутки) во время клинического исследования I фазы 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 неклапанной фибрилляцией предсердий с ОКС и/или перенесших ЧКВ терапию препаратом ДОМИСАБАН можно назначать в сочетании с антиагрегантами (см. раздел 4.4).

Напроксен (в дозе 500 мг), который является ингибитором P-gr, увеличивает средние значения AUC и C_{max} апиксабана в 1,5 и 1,6 раза соответственно. При приеме апиксабана наблюдалось 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 ДОМИСАБАН следует с осторожностью применять одновременно с НПВП (включая 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, такие как: тромболитические лекарственные средства, антагонисты рецепторов к гликопротеинам П₂/П₃, тииенопиридины (например, клопидогрел), дипиридамол, декстран и сульфинпиразон.

Комбинирование с другими лекарственными средствами

Не было выявлено клинически значимого фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия апиксабана с атенололом или фамотидином. Комбинирование апиксабана (в дозе 10 мг) с атенололом (в дозе 100 мг) не приводило к

развитию клинически значимых изменений параметров фармакокинетики апиксабана, однако оно сопровождалось снижением средних значений AUC и $C_{\max}$ апиксабана на 15 и 18% соответственно, по сравнению с режимом монотерапии апиксабаном. Прием апиксабана (в дозе 10 мг) с фамотидином (в дозе 40 мг) не оказывал влияния на значения AUC или $C_{\max}$ апиксабана.

Влияние апиксабана на фармакокинетику других лекарственных средств

В исследованиях *in vitro* апиксабан не ингибировал активность изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4 (ингибирующая концентрация (IC_{50}) >45 мкмоль/л) и в то же время слабо подавлял активность изофермента CYP2C19 (IC_{50} >20 мкмоль/л) в концентрации, значительно превышающей $C_{\max}$ препарата в плазме крови при его клиническом применении. Апиксабан не является индуктором изоферментов CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 в концентрациях до 20 мкмоль/л. В связи с этим ожидается, что при совместном применении он не будет оказывать влияния на клиренс препаратов, метаболизирующихся этими изоферментами. Кроме того, апиксабан не ингибирует в значимой степени активность P-гр.

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 один раз в сутки) и дигоксина (в дозе 0,25 мг один раз в сутки), являющегося субстратом P-гр, показатели AUC или $C_{\max}$ дигоксина не изменялись. Таким образом, апиксабан не ингибирует транспорт субстратов P-гр.

Напроксен

Одновременный однократный прием апиксабана в дозе 10 мг и напроксена (широко применяемого НПВП) в дозе 500 мг не влиял на показатели AUC и $C_{\max}$ напроксена.

Атенолол

Одновременный однократный прием апиксабана в дозе 10 мг и атенолола (широко применяемого бета-адреноблокатора) в дозе 100 мг не изменял фармакокинетику атенолола.

Активированный уголь

Прием активированного угля снижает выраженность действия апиксабана (см. раздел 4.9).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Лактация

Нет сведений о выведении апиксабана или его метаболитов с грудным молоком у человека. Согласно имеющимся данным исследований на животных, апиксабан выделяется в грудное молоко. В исследованиях на крысах концентрация препарата в грудном молоке была во

много раз выше таковой в плазме крови (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 ДОМИСАБАН 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

Наиболее частыми побочными реакциями (частота встречаемости от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) были кровотечение, кровоподтек, носовое кровотечение и гематома (см. профиль побочных реакций и их частоту по показаниям ниже).

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 2 перечислены нежелательные реакции, о которых сообщалось в объединенном по безопасности анализе. Нежелательные реакции перечислены в соответствии с системно-органной классификацией MedDRA и категорией частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 2. Частота нежелательных реакций при применении апиксабана

Системно-органный класс	Профилактика венозной тромбозной у взрослых пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава	Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий 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	—	—
Тромбоцитопения	Нечасто	—	—
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>			

Системно-органный класс	Профилактика		
	Профилактика венозной тромбозной эмболии у взрослых пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава	инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с одним или более факторами риска	Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА
Гиперчувствительность, аллергический отек и анафилаксия	Редко	Нечасто	—
Кожный зуд	Нечасто	Нечасто	Нечасто*
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>			
Внутричерепные кровоизлияния	—	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>			
Кровотечения, гематомы	Часто	Часто	Часто
Артериальная гипотензия (включая гипотензию во время процедуры)	Нечасто	—	—
<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	—	Редко	Редко
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>			
Тошнота	Часто	—	—
Желудочно-кишечное кровотечение	Нечасто	Часто	Часто
Геморроидальное кровотечение, кровотечение в ротовой полости	—	Нечасто	—
Наличие неизменной крови в кале	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Ректальное кровотечение, кровотечение из десен	Редко	Часто	Часто
Забрюшинное кровотечение	—	Редко	—

Системно-органный класс	Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с одним или более факторами риска			Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА
	Профилактика венозной тромбоэмболии у взрослых пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава			
Внутрибрюшное кровотечение	—	Нечасто	—	
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>				
Повышение активности трансаминаз, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности гамма- глутамилтранспептидазы (ГГТ), патологические изменения функциональных проб печени, повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови, повышение концентрации билирубина в крови	Нечасто	—	—	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>				
Кожная сыпь	—	Нечасто	—	
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>				
Мышечное кровоизлияние	Редко	—	—	
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>				
Гематурия	Нечасто	Часто	Часто	
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>				
Межменструальные вагинальные кровотечения, урогенитальные кровотечения	—	Нечасто	Нечасто	
<i>Общие расстройства и реакции в месте введения</i>				
Кровотечение в месте введения	—	Нечасто	—	
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>				
Положительная реакция при анализе кала на скрытую кровь	—	Нечасто	Нечасто	
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>				
Закрытая травма	Часто	Часто	Часто	
Кровоизлияния и кровотечения после	Нечасто	—	—	

Системно-органный класс	Профилактика		
	Профилактика венозной тромбозной у взрослых пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава	инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с одним или более факторами риска	Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА
выполнения инвазивных процедур (в том числе гематома после процедуры, кровотечение из послеоперационной раны, гематома в области пункции сосуда и в месте установки катетера), наличие отделяемого из раны, кровоизлияние в области разреза (в том числе гематома в области разреза), кровотечение во время оперативного вмешательства			
Травматическое кровотечение, кровотечение после проведения процедуры, кровоизлияние в области разреза	—	Нечасто	Нечасто

* В исследовании CV185057 (длительная профилактика венозной тромбозной) не отмечалось случаев генерализованного кожного зуда.

Применение препарата ДОМИСАБАН может быть связано с повышенным риском развития кровотечений (в том числе скрытых) из любого органа или ткани, что в свою очередь может приводить к развитию постгеморрагической анемии.

Симптомы, признаки и уровень тяжести будут варьироваться в зависимости от источника кровотечения и степени или распространенности кровотечения.

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)
 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Z00T6E5, г. Астана, ул. А.Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.rceth.by

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: info@ampra.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.pharm.am/index.php/ru>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения Кыргызской Республики

720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Телефон: (996) 312 21-92-86

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.pharm.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

При передозировке возрастает риск кровотечений. В рамках контролируемых клинических исследований апиксабан принимался перорально здоровыми добровольцами в дозах до 50 мг в сутки в течение от 3 до 7 дней (25 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней или 50 мг один раз в сутки в течение 3 дней); клинически значимых нежелательных эффектов при этом не отмечалось.

Лечение

Антидот неизвестен. Не ожидается, что применение гемодиализа при передозировке апиксабана будет эффективной мерой.

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

При введении здоровым добровольцам активированного угля через 2 и 6 часов после приема апиксабана в дозе 20 мг AUC для апиксабана уменьшалась на 50 и 27% соответственно ($C_{\max}$ не изменялась). Период полувыведения апиксабана уменьшался с 13,4 до 5,3 и 4,9 часа соответственно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антикоагулянт прямого действия – селективный ингибитор фактора свертывания крови Xa (FXa).

Код АТХ: B01AF02.

Механизм действия

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.

Фармакодинамические эффекты

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 $C_{\max}$ 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 свертываемости крови.

Клиническая эффективность и безопасность

В таблице 3 показаны предполагаемые равновесные концентрации и анти-FXa активность при применении препарата апиксабана 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 ТГВ и профилактики рецидивов ТГВ – менее 2,2.

Таблица 3. Предполагаемые 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 перцентиль]				
<i>Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава</i>				
2,5 мг 2 раза в день	77 [41; 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
<i>Профилактика инсультов и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий</i>				
2,5 мг 2 раза в день*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 мг 2 раза в день	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>Лечение тромбоэмболии</i>				
2,5 мг 2 раза в день	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,1 [0,47; 2,4]	0,51 [0,17; 1,4]
5 мг 2 раза в день	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,93; 4,8]	1,0 [0,35; 2,8]
10 мг 2 раза в день	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,0 [1,8; 9,1]	1,9 [0,65; 5,3]

* Корректировка дозы согласно критериям снижения дозы в исследовании ARISTOTLE.

На фоне терапии апиксабаном не требуется проведения рутинного мониторинга его антикоагуляционного эффекта, однако выполнение калиброванного количественного теста анти-FXa активности может быть полезным в ситуациях, когда информация о наличии апиксабана в крови может быть полезна для принятия решения о продолжении терапии. В сравнении с варфарином на фоне применения апиксабана отмечается меньшее число кровотечений, включая внутричерепное кровоизлияние.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Абсолютная биодоступность апиксабана при применении в дозах до 10 мг достигает 50%. Апиксабан быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, $C_{\max}$ достигается в течение 3–4 часов после перорального приема. Прием пищи не оказывает влияния на значения показателей AUC или $C_{\max}$ апиксабана. Фармакокинетика апиксабана для доз до 10 мг имеет линейный характер. При приеме апиксабана в дозах выше 25 мг отмечается ограничение всасывания препарата, что сопровождается снижением его биодоступности. Показатели метаболизма апиксабана характеризуются низкой или умеренной меж- и внутрииндивидуальной вариабельностью (соответствующие значения коэффициента вариации составляют ~20 и ~30% соответственно). После перорального приема апиксабана в дозе 10 мг в виде двух измельченных таблеток по 5 мг, разведенных в 30 мг воды, экспозиция препарата была сопоставима с таковой после перорального приема двух целых таблеток по 5 мг. После перорального приема апиксабана в дозе 10 мг в виде двух измельченных таблеток по 5 мг с 30 г яблочного пюре значения $C_{\max}$ и AUC были на 21 и 16% ниже, чем после приема двух целых таблеток по 5 мг. После введения через назогастральный зонд измельченной таблетки апиксабана в дозе 5 мг, разведенной в 60 мг

5% растворе декстрозы, экспозиция апиксабана была сопоставима с таковой, наблюдавшейся в других клинических исследованиях с участием здоровых добровольцев, получавших апиксабан однократно в дозе 5 мг в виде таблетки.

Распределение

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

Биотрансформация и элиминация

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

Общий клиренс апиксабана составляет приблизительно 3,3 л/ч, период полувыведения ($T_{1/2}$) – около 12 часов. О-деметилование и гидроксирование по 3-оксопиперидиниловому остатку являются основными путями биотрансформации апиксабана. Апиксабан преимущественно метаболизируется с участием изофермента CYP3A4/5, в меньшей степени – изоферментов CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 и 2J2. Неизмененный апиксабан является основным веществом, циркулирующим в плазме крови человека, активные циркулирующие в кровотоке метаболиты отсутствуют. Кроме того, апиксабан является субстратом транспортных белков, P-гр и белка резистентности рака молочной железы (BCRP).

Фармакокинетическая/фармакодинамическая зависимость

Почечная недостаточность

Нарушение функции почек не оказывает влияния на значение C_{max} апиксабана. Однако отмечалось повышение концентрации апиксабана, коррелировавшее со степенью снижения функции почек, оцениваемой по значениям клиренса креатинина. У лиц с нарушением функции почек легкой (клиренс креатинина – от 51 до 80 мл/мин), средней (клиренс креатинина – от 30 до 50 мл/мин) и тяжелой степени (клиренс креатинина – от 15 до 29 мл/мин) значения AUC апиксабана в плазме крови возрастали на 16, 29 и 44% соответственно, по сравнению с лицами, имевшими нормальные значения клиренса креатинина. При этом нарушение функции почек не оказывало очевидного влияния на взаимосвязь между концентрацией апиксабана в плазме крови и его анти-FXa активностью. Исследования апиксабана у пациентов с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин или находящихся на диализе не проводились.

Печеночная недостаточность

Исследования апиксабана при тяжелой печеночной недостаточности и активной патологии гепатобилиарной системы не проводились.

Не было выявлено значимых изменений параметров фармакокинетики и фармакодинамики при однократном приеме апиксабана в дозе 5 мг у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени выраженности (классы А и В по классификации Чайлд–Пью соответственно) по сравнению со здоровыми добровольцами. Изменения анти-FXa активности и МНО у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести и здоровых добровольцев были сопоставимы.

Лица пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) отмечались более высокие значения концентрации препарата в плазме крови, чем у более молодых пациентов, среднее значение AUC было приблизительно на 32% выше.

Пол

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

Раса и этническое происхождение

Результаты, полученные в рамках исследований I фазы, свидетельствуют об отсутствии значимых различий фармакокинетики аликсана между представителями европеоидной, монголоидной и негроидной рас. Результаты анализов фармакокинетики в различных популяциях, выполненных в рамках программы клинических исследований аликсана, включавших пациентов, получавших аликсан после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, в целом соответствуют результатам исследований I фазы.

Масса тела

У пациентов с массой тела более 120 кг концентрация аликсана в плазме крови была приблизительно на 30% ниже, чем у пациентов с массой тела от 65 до 85 кг; у пациентов с массой тела менее 50 кг данный показатель был приблизительно на 30% выше.

Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества

Лактоза безводная
Целлюлоза микрокристаллическая тип 102
Кроскармеллоза натрия
Магния стеарат
Натрия лаурилсульфат

Пленочная оболочка

Опадрай желтый:
Поливиниловый спирт
Титана диоксид (E171)
Макрогол 3350
Тальк
Краситель железа оксид желтый (E172)

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки комбинированной (поливинилхлорид/поливинилиденхлорид) и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 20, 60 таблеток в банку полимерную (из полиэтилена высокой плотности) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полипропилена) с контролем первого вскрытия.

Каждую банку, 2 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного.

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

Юридический (фактический) адрес

Российская Федерация
АО «Р-Фарм»
123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956-79-38
Электронная почта: info@rpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Армения, Кыргызская Республика
АО «Р-Фарм»
Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15
Телефон/факс: +7 (4852) 40-30-20
Электронная почта: info@rpharm.ru

Представительство АО «Р-Фарм» в Республике Казахстан
ТОО «Р-Фарм Казахстан»

Республика Казахстан, город Алматы, Бостандыкский район, Проспект Аль-Фараби, дом 17/1, (ПФЦ «Нурл-Тау» блок 5Б) н.п №18, почтовый индекс 050059
Телефон: +7 (727) 325-01-00 (4024)
Факс: +7 (727) 325-02-00, +7 (727) 325-03-00
Электронная почта: safety_KZ@rpharm.ru

Представительство АО «Р-Фарм» в Республике Беларусь
220035, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Тимирязева, д. 72, оф. 1210
Телефон: +37 (517) 336-00-81
Электронная почта: safety_BY@rpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ДОМИСАБАН доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети Интернет: <http://ees.eaeunion.org/>.