

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

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: апиксабан.

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

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с маркировкой «2.5» на одной стороне таблетки.

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

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневатого желтого цвета, с маркировкой «5» на одной стороне таблетки.

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

Препарат Апиксабан - КРКА показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет и старше для:

- профилактики венозной тромбоэмболии (ВТЭ) после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава;
- профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), имеющих один или несколько

факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе; возраст 75 лет и старше; артериальная гипертензия; сахарный диабет; симптоматическая хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (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. Профилактика ВТЭ после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава

Рекомендуемая доза составляет 2,5 мг два раза в сутки (первый прием через 12–24 часов после оперативного вмешательства).

При принятии решения о времени начала терапии следует принимать во внимание потенциальный положительный эффект от ранней антикоагулянтной терапии в профилактике ВТЭ наравне с риском развития послеоперационного кровотечения.

Рекомендуемая длительность терапии у пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, составляет от 32 до 38 дней, а у перенесших эндопротезирование коленного сустава – от 10 до 14 дней.

2. Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной ФП

Рекомендуемая доза составляет 5 мг два раза в сутки.

У пациентов с неклапанной ФП и наличием как минимум двух и более факторов риска развития кровотечения (возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л)) рекомендуется снизить дозу до 2,5 мг два раза в сутки. Терапию следует продолжать длительное время.

3. Лечение ТГВ, ТЭЛА

Рекомендуемая доза составляет 10 мг два раза в сутки в течение первых 7 дней, затем 5 мг два раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Решение о длительности терапии (как минимум 3 месяца) должно основываться на оценке наличия и обратимости факторов, предрасполагающих к

рецидивированию ТГВ, ТЭЛА (то есть предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации и т. д.), а также проявлений ТГВ и (или) ТЭЛА.

Профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА

Рекомендуемая доза составляет 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА апиксабаном в дозе 5 мг два раза в сутки или другим антикоагулянтом, как указано в Таблице 1.

Таблица 1. Рекомендуемые дозы

Показания к применению	Режим дозирования	Максимальная суточная доза
Лечение ТГВ и ТЭЛА	10 мг два раза в сутки в течение первых 7 дней	20 мг
	Далее 5 мг два раза в сутки	10 мг
Профилактика рецидивов ТГВ и (или) ТЭЛА после 6 месяцев лечения ТГВ и ТЭЛА	2,5 мг два раза в сутки	5 мг

Общую длительность терапии следует подбирать индивидуально после тщательной оценки соотношения пользы от приема препарата и риска развития кровотечения (см. раздел 4.4.).

Прекращение терапии

При временном перерыве в лечении препаратом (случайном или преднамеренном) возрастает риск тромбоза. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости избегать перерывов в лечении препаратом. При временном прекращении антикоагулянтной терапии по любым причинам она должна быть возобновлена как можно скорее.

В случае пропуска приема очередной дозы препарат Аликсабан - КРКА следует принять как можно скорее, затем продолжить прием два раза в сутки в соответствии с исходной схемой.

Перевод с или на терапию парентеральными антикоагулянтами

Перевод пациентов с терапии парентеральными антикоагулянтами на препарат Аликсабан - КРКА и наоборот можно проводить в момент следующего запланированного приема отменяемого препарата (при этом очередная доза отменяемого препарата не применяется).

Перевод с или на терапию варфарином или другими антагонистами витамина К (АВК)

При переводе пациентов с терапии варфарином или другими АВК на препарат Аликсабан - КРКА терапию варфарином или другими АВК следует прекратить и, когда

значение международного нормализованного отношения (МНО) у пациента будет ниже 2,0, начать прием препарата Апиксабан - КРКА.

При переводе пациентов с терапии препаратом Апиксабан - КРКА на терапию варфарином или другими АВК следует продолжить прием препарата Апиксабан - КРКА в течение 48 часов после приема первой дозы варфарина или других АВК. Через 48 часов совместного применения препарата Апиксабан - КРКА и АВК следует проконтролировать МНО перед приемом следующей дозы препарата Апиксабан - КРКА. Совместный прием варфарина (или другого АВК) и препарата Апиксабан - КРКА следует продолжать до достижения $\text{МНО} \geq 2,0$. При достижении показателя $\text{МНО} \geq 2,0$ прием препарата Апиксабан - КРКА следует прекратить.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

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

- не требуется коррекции дозы при применении препарата Апиксабан - КРКА для профилактики ТГВ у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, для лечения ТГВ, для лечения ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА (см. раздел 5.2.);
- для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной ФП 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 Апиксабан - КРКА, как описано выше. При отсутствии соответствия другим критериям для снижения дозы (возраст, масса тела) коррекция терапии не требуется (см. раздел 5.2.).

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

- препарат Апиксабан - КРКА следует применять с осторожностью для профилактики ТГВ у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, для лечения ТГВ, лечения ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА;
- для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной ФП следует уменьшить дозу апиксабана до 2,5 мг два раза в сутки.

Отсутствуют данные о применении апиксабана у пациентов с $\text{КК} < 15$ мл/мин, а также у пациентов, находящихся на диализе. В связи с этим применение препарата

Апиксабан - КРКА у данной категории пациентов противопоказано (см. разделы 4.3., 4.4., 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Апиксабан - КРКА противопоказан пациентам с заболеваниями печени, которые сопровождаются 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 у пациентов 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., 5.2.).

Из клинических исследований были исключены пациенты, у которых отмечали повышение сывороточной активности «печеночных» ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ) более, чем в 2 раза выше верхней границы нормы (ВГН) или концентрации общего билирубина в плазме крови в 1,5 раза и более выше ВГН. В связи с этим следует с осторожностью применять препарат Апиксабан - КРКА у данной категории пациентов (см. разделы 4.4., 5.2.). Следует оценить функцию печени до начала терапии препаратом Апиксабан - КРКА.

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы препарата Апиксабан - КРКА у пациентов пожилого возраста не требуется (исключение составляют пациенты, указанные в разделе 4.2., пункте «Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной ФП»).

Масса тела

Коррекции дозы в зависимости от массы тела пациента не требуется (исключение составляют пациенты, указанные в разделе 4.2., в пункте «Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной ФП»).

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 неклапанной ФП предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, могут начать или продолжить прием препарата Апиксабан - КРКА.

У пациентов, ранее не получавших лечение антикоагулянтами, перед проведением кардиоверсии необходимо назначить, по крайней мере 5 доз препарата Апиксабан - КРКА по 5 мг два раза в сутки или по 2,5 мг два раза в сутки (5 разовых доз) для пациентов, которым показано снижение дозы (см. пункт 2 подраздела «Режим дозирования» раздела 4.2.) для достижения адекватной антикоагуляции.

В случае, если кардиоверсию необходимо провести раньше приема 5 доз препарата Апиксабан - КРКА, необходимо принять нагрузочную дозу 10 мг с последующим приемом 5 мг два раза в сутки. Следует уменьшить нагрузочную дозу до 5 мг с последующим приемом 2,5 мг два раза в сутки, если пациент подходит под категорию для снижения дозы (см. пункт 2 подраздела «Режим дозирования» раздела 4.2.). Нагрузочную дозу следует принять, как минимум, за 2 часа до проведения кардиоверсии.

Перед проведением кардиоверсии необходимо получить подтверждение о надлежащем приеме пациентом препарата Апиксабан - КРКА. При принятии решения о назначении и продолжительности лечения необходимо опираться на установленные рекомендации по применению антикоагулянтов у пациентов, которым требуется проведение кардиоверсии.

Дети

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

Способ применения

Препарат Апиксабан - КРКА принимают внутрь независимо от приема пищи, запивая водой.

Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, таблетку препарата Апиксабан - КРКА можно измельчить и смешать с водой или 5 % водным раствором декстрозы (глюкозы), или яблочным соком, или яблочным пюре, затем незамедлительно принять внутрь (см. раздел 5.2.). В качестве альтернативы таблетку препарата Апиксабан - КРКА можно измельчить и смешать с 60 мл воды или 5 % водным раствором декстрозы, затем незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд (см. раздел 5.2.). Инструкцию по измельчению таблетки перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к апиксабану и (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 большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); 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 КК < 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе.
- Беременность (данные о применении отсутствуют).
- Период грудного вскармливания (данные о применении отсутствуют).
- Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (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, когда НФГ назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера (см. раздел 4.5.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Риск развития кровотечений

Как и в случае применения других антикоагулянтов, пациентов, получающих апиксабан, необходимо тщательно наблюдать на предмет признаков кровотечения. При состояниях с высоким риском развития кровотечений апиксабан рекомендуется принимать с осторожностью. Прием апиксабана следует прекратить при развитии тяжелого кровотечения (см. разделы 4.8., 4.9.).

Хотя терапия апиксабаном не требует постоянного мониторинга его концентрации в плазме крови, иногда может быть целесообразным проведение калиброванного количественного анализа анти-FXa 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 развития кровотечения (см. раздел 4.5.).

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении апиксабана и НПВП, включая АСК.

После хирургического вмешательства не рекомендуется применять одновременно с апиксабаном другие ингибиторы агрегации тромбоцитов (см. раздел 4.5.).

У пациентов с ФП и состояниями, требующими антиагрегантной терапии одним или двумя препаратами, необходимо провести тщательную оценку соотношения потенциальной пользы и риска до начала одновременной терапии с апиксабаном.

В другом клиническом исследовании с участием пациентов с ФП одновременное применение АСК приводило к повышению риска развития больших кровотечений и на фоне приема апиксабана и на фоне приема варфарина. В этом клиническом исследовании комбинация двух антиагрегантов 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 апиксабана у пациентов с искусственными клапанами сердца с ФП и без нее не изучалась. Применение апиксабана для этой группы пациентов не рекомендуется.

Хирургические и инвазивные процедуры

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

Прием апиксабана следует прекратить не менее чем за 24 часа до плановой операции или инвазивной процедуры с низким риском кровотечения. К ним относятся вмешательства, при которых ожидается минимальное, некритическое по локализации или легко контролируемое кровотечение.

Если операцию или инвазивную процедуру нельзя откладывать, ее нужно проводить с надлежащей осторожностью, учитывая повышенный риск кровотечения. Следует оценить риск кровотечения и необходимость экстренного вмешательства. При неклапанной ФП обычно не требуется применение «терапии моста» в течение 24–48 часов после отмены апиксабана перед хирургическими вмешательствами.

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

Временное прекращение терапии

Прекращение применения антикоагулянтов, включая апиксабан, в связи с активным кровотечением, плановой операцией или инвазивной процедурой увеличивает для пациента риск тромбоза. Перерывов в лечении следует избегать, и, если по какой-либо причине требуется временное прекращение антикоагулянтной терапии апиксабаном, ее следует возобновить как можно скорее.

Лечение ТГВ и ТЭЛА

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

Пациенты со злокачественным новообразованием

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 нарушением функции почек

Ограниченные клинические данные показывают, что у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК 15–29 мл/мин) увеличиваются концентрации апиксабана в плазме крови, что может повышать риск развития кровотечения. Для лечения ТГВ, лечения ТЭЛА и профилактики рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА апиксабан у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК 15–29 мл/мин) (см. разделы 4.2., 5.2.) следует применять с осторожностью.

Для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной ФП, пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК 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 два раза в сутки (см. раздел 4.2.).

В связи с отсутствием опыта клинического применения апиксабана у пациентов с КК < 15 мл/мин или находящихся на диализе прием апиксабана в этой группе пациентов противопоказано (см. разделы 4.2., 4.3., 5.2.).

Пациенты пожилого возраста

С возрастом риск развития кровотечения увеличивается (см. раздел 5.2.).

Также одновременное применение апиксабана и АСК у пациентов пожилого возраста требует осторожности ввиду потенциально более высокого риска кровотечения.

Масса тела

У пациентов с низкой массой тела (≤ 60 кг) риск кровотечения может повышаться (см. раздел 5.2.).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Апиксабан противопоказан пациентам с заболеванием печени, сопровождающимся коагулопатией и клинически значимым риском развития кровотечения (см. раздел 4.3.).

Апиксабан не рекомендуется принимать пациентам с тяжелым нарушением функции печени (см. разделы 5.2.).

Апиксабан следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести (класс А или В по классификации Чайлда-Пью) (см. разделы 4.2., 5.2.).

Пациенты с повышенной активностью «печеночных» ферментов АЛТ/АСТ $> 2 \times$ ВГН или концентрацией общего билирубина $\geq 1,5 \times$ ВГН в плазме крови были исключены из клинических исследований. Поэтому в данной популяции апиксабан следует применять с осторожностью (см. раздел 5.2.). Перед началом применения апиксабана необходимо проверить биохимические показатели функции печени.

Взаимодействие с ингибиторами изофермента CYP3A4 и ингибиторами Р-гликопротеина (Р-gp)

Не рекомендуется применение апиксабана у пациентов, получающих одновременно системное лечение мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р-gp, такими как противогрибковые препараты группы азолов (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) и ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) (например, ритонавир). Эти препараты могут повысить экспозицию апиксабана в два раза (см. раздел 4.5.) или больше в присутствии дополнительных факторов, которые также увеличивают экспозицию апиксабана (например, нарушение функции почек тяжелой степени).

Взаимодействие с индукторами изофермента CYP3A4 и Р-gp

Одновременное применение апиксабана с мощными индукторами изофермента CYP3A4 и индукторами Р-gp (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенobarбитал и препараты Зверобоя продырявленного) может также приводить к снижению концентрации апиксабана в плазме крови (примерно на 50 %). В клиническом исследовании с участием пациентов с ФП отмечали снижение эффективности и повышенный риск кровотечений при

одновременном применении апиксабана и мощных индукторов изофермента CYP3A4 и P-gp по сравнению с применением апиксабана в монотерапии.

Следующие рекомендации применимы к пациентам, получающим системную терапию мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-gp (см. раздел 4.5.):

- с целью профилактики ВТЭ у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, профилактики инсульта и системной тромбоэмболии при неклапанной ФП, а также для профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА апиксабан следует применять с осторожностью;
- не следует применять апиксабан для лечения ТГВ и ТЭЛА, так как его 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 апиксабан не рекомендуется для данных пациентов.

Лабораторные данные

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 применении доз в терапевтическом диапазоне были незначительны и имели высокую вариабельность (см. раздел 5.1.).

Выполнение спинальной/эпидуральной анестезии или пункции у пациентов, получающих апиксабан

При выполнении нейроаксиальной анестезии (спинальной или эпидуральной анестезии) либо диагностической спинномозговой/эпидуральной пункции пациенты, получающие антитромботические средства с целью профилактики тромбоэмболий, подвергаются риску развития эпидуральных или спинальных гематом, которые, в свою очередь могут являться причиной стойкого или необратимого паралича. Данный риск может еще более возрастать при использовании установленного постоянного эпидурального катетера в послеоперационном периоде или при параллельном применении других лекарственных средств, влияющих на гемостаз. Установленные постоянные эпидуральные или субарахноидальные катетеры должны быть удалены как минимум за 5 часов до приема первой дозы апиксабана. Риск также может возрастать при травматичных или повторных эпидуральных или спинальных пункциях. Пациентов необходимо часто контролировать на предмет симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость в ногах, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических

нарушений необходимо проведение срочной диагностики и лечения. До нейроаксиального вмешательства врачу следует оценить 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 (то есть 2 периода полувыведения ($T_{1/2}$)) 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.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Препарат Апиксабан - КРКА содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы 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-gp

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

Не рекомендуется применение апиксабана у пациентов, получающих одновременно системную терапию мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-gp, такими как противогрибковые препараты группы азолов (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) и ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир) (см. раздел 4.4.).

Одновременный прием препаратов, не относящихся к мощным ингибиторам изофермента CYP3A4 и P-gp (например, дилтиазем, напроксен, кларитромицин, амиодарон, верапамил, хинидин), по-видимому, в меньшей степени приведет к повышению концентрации

апиксабана в плазме крови. Коррекция дозы апиксабана при его комбинации с другими препаратами, не являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-gp, не требуется. Например, дилтиазем (умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и слабый ингибитор P-gp) в дозе 360 мг один 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-gp, 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 P-gp и мощный ингибитор изофермента CYP3A4) в дозе 500 мг два 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 P-gp

Совместное применение апиксабана с рифампицином (мощным индуктором изофермента CYP3A4 и P-gp) приводило к снижению средних значений AUC и C_{max} апиксабана приблизительно на 54 % и 42 % соответственно. По-видимому, одновременное применение апиксабана с другими мощными индукторами изофермента CYP3A4 и P-gp (в частности, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами Зверобоя продырявленного) может также приводить к снижению концентрации апиксабана в плазме крови (примерно на 50 %). Коррекции дозы апиксабана при его комбинировании со средствами данной группы не требуется при назначении по показаниям: профилактика тромбоэмболии после эндопротезирования суставов, профилактика инсультов и системной тромбоэмболии при неклапанной ФП и профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА, однако комбинировать данные лекарственные препараты следует с осторожностью. Применение апиксабана не рекомендовано для лечения ТГВ и ТЭЛА у пациентов, получающих системную терапию мощными индукторами изофермента CYP3A4 и P-gp, так как эффективность лечения может быть снижена (см. раздел 4.4.).

Антикоагулянты, ингибиторы агрегации тромбоцитов и НПВП

Учитывая высокий риск развития кровотечения, сопутствующая терапия любыми другими антикоагулянтами противопоказана (см. раздел 4.3.), за исключением перевода на другую антикоагуляционную терапию, когда НФГ назначают в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера (см. раздел 4.3.).

После совместного применения эноксапарина (однократно, в дозе 40 мг) и апиксабана (однократно, в дозе 5 мг) отмечался аддитивный эффект данных лекарственных средств на активность анти-фактора Ха (анти-FXa).

Признаков фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия апиксабана с АСК (в дозе 325 мг один раз в сутки) не отмечено.

Признаков фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия апиксабана с АСК (325 мг один раз в сутки) у здоровых людей отмечено не было. Совместное применение апиксабана с клопидогрелом (в дозе 75 мг один раз в сутки) или сочетанием клопидогрела (75 мг) и АСК (162 мг один раз в сутки) или прасутрела (60 мг с последующей дозой 10 мг один 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 без апиксабана. Повышение показателей системы свертывания крови (ПВ, МНО и АЧТВ) соответствовало эффектам апиксабана при применении в монотерапии.

Напроксен (500 мг), который является ингибитором Р- gr , увеличивает средние значения АUC 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.

Апиксабан следует с осторожностью применять одновременно с НПВП (включая АСК), так как эти лекарственные препараты обычно повышают риск развития кровотечения.

Апиксабан следует с осторожностью применять одновременно с НПВП (включая ацетилсалициловую кислоту), так как эти лекарственные препараты обычно повышают риск кровотечения. Отмечалось статистически значимое повышение риска больших кровотечений по критериям Международного общества тромбоза и гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis – ISTH) при применении тройной терапии апиксабаном, АСК и клопидогрелом в клиническом исследовании у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) с высоким риском тромбоза и несколькими сопутствующими сердечными и несердечными заболеваниями. Не рекомендуется одновременно применять другие препараты, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений, такие как: тромболитические лекарственные средства, антагонисты рецепторов к Р- gr II b /III a , тииенопиридины (например, клопидогрел), дипиридамо́л, декстран и сульфипиразон.

Одновременное применение с другими лекарственными препаратами

Не было выявлено клинически значимого фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия апиксабана с атенололом или фамотидином. Совместное применение апиксабана (в дозе 10 мг) с атенололом (в дозе 100 мг) не приводило к развитию клинически значимых изменений фармакокинетических параметров апиксабана, однако оно сопровождалось снижением средних значений AUC и $C_{\max}$ апиксабана на 15 % и 18 % соответственно, по сравнению с монотерапией. 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 апиксабана *in vitro* было показано отсутствие ингибирующего действия на активность изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4 (половина ингибирующей концентрации (IC_{50}) > 45 мкмоль/л) и слабое ингибирующее действие на активность изофермента CYP2C19 (IC_{50} > 20 мкмоль/л) в концентрациях, значительно превышающих максимальные концентрации препарата, наблюдаемые у пациентов. Апиксабан не является индуктором изоферментов CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 в концентрациях до 20 мкмоль/л. В связи с этим ожидается, что при совместном применении апиксабан не будет оказывать влияния на клиренс препаратов, метаболизирующихся этими изоферментами. Кроме того, апиксабан не ингибирует в значимой степени активность P-гр.

В исследованиях с участием здоровых добровольцев, как описано ниже, апиксабан не изменял в значимой степени фармакокинетики 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 субстрата, опосредованный P-гр.

Напроксен

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

Исследования репродуктивной токсичности на животных не свидетельствуют о наличии прямых или не прямых вредных эффектов.

Применение апиксабана противопоказано во время беременности.

Лактация

Сведения о проникновении апиксабана в грудное молоко человека отсутствуют.

Фармакодинамические данные, полученные на животных, свидетельствуют о проникновении апиксабана 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.

Не исключен риск для детей, находящихся на грудном вскармливании.

Необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене терапии апиксабаном, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.

Фертильность

В исследованиях на животных влияние апиксабана на фертильность отсутствует.

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

Частыми нежелательными реакциями были кровотечение, кровоподтек, носовое кровотечение и гематома (см. перечень нежелательных реакций и их частоту возникновения в соответствии с показаниями ниже).

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости определена следующим образом: 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 (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Таблица 2. Нежелательные реакции

СОК/Нежелательная реакция	Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава	Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной ФП при наличии одного или нескольких факторов риска	Лечение ТГВ, ТЭЛА, а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>			
Анемия	Часто	Часто	Часто
Тромбоцитопения	Нечасто	Нечасто	Часто
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>			
Гиперчувствительность, ангионевротический отек и анафилаксия	Редко	Нечасто	-
Кожный зуд	Нечасто	Нечасто	Нечасто*
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>			
Кровоизлияние в мозг	-	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 (в т. ч. во время процедуры)	Нечасто	-	-
Внутрибрюшинное кровотечение	-	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>Желудочно-кишечные кровотечения</i>			
Тошнота	Часто	-	-
Желудочно-кишечное	Нечасто	Часто	Часто

кровотечение			
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	-
<i>Нарушение со стороны печени и желчевыводящих путей</i>			
Повышение активности трансаминаз, повышение активности АСТ, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), патологические изменения функциональных проб печени, повышение активности щелочной фосфатазы в плазме крови, повышение концентрации билирубина в плазме крови	Нечасто	-	-
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>			
Кожная сыпь	-	Нечасто	-
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>			
Кровоизлияние в мышцы	Редко	-	-
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>			
Гематурия	Нечасто	Часто	Часто
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>			
Патологическое вагинальное кровотечение, урогенитальное кровотечение	-	Нечасто	Нечасто
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>			
Кровотечение в месте введения	-	Нечасто	-
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>			
Положительные пробы на скрытую кровь в анализе кала	-	Нечасто	Нечасто
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>			
Закрытая травма	Часто	Часто	Часто
Кровоизлияния и кровотечения	Нечасто	-	-

после выполнения инвазивных процедур (в том числе гематома после процедуры, кровотечение из послеоперационной раны, гематома в области пункции сосуда и в месте установки катетера), наличие отделяемого из раны, кровоизлияние из раны 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

* Не отмечены случаи генерализованного кожного зуда в исследовании CV185057 (длительная профилактика ВТЭ).

Описание отдельных нежелательных реакций

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

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

109012, г. Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел.: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Адрес эл. почты: rcpl@rceth.by

Веб-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

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

Тел.: +7 7172 235 135

Адрес эл. почты: farm@dari.kz

Веб-сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Тел.: +374 60 83 00 73

Адрес эл. почты: info@ampra.am, vigilance@pharm.am, letters@pharm.am

Веб-сайт: <http://www.pharm.am>

Кыргызская Республика

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий

Тел.: +996 (312) 21 92 86

Адрес эл. почты: pharm@dlsmi.kg

Веб-сайт: <https://www.dlsmi.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

При передозировке возрастает риск кровотечений.

В рамках контролируемых клинических исследований аписабан принимался внутрь здоровыми добровольцами в дозах до 50 мг/сут в течение от 3 до 7 дней (25 мг два раза в сутки в течение 7 дней или 50 мг один раз в сутки в течение 3 дней); клинически значимых нежелательных реакций при этом не отмечалось.

Лечение

Антидот не известен. Не ожидается, что применение гемодиализа при передозировке апиксабана будет эффективной мерой. В случае передозировки данного препарата можно рассмотреть вопрос о применении активированного угля. При приеме внутрь здоровыми добровольцами 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 изменялось). $T_{1/2}$ апиксабана уменьшался с 13,4 до 5,3 и 4,9 часа соответственно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; прямые ингибиторы фактора Ха (FXa)

Код АТХ: B01AF02

Механизм действия

Апиксабан представляет собой мощный прямой ингибитор FXa, обратимо и высокоселективно блокирующий его активный центр. Препарат предназначен для приема внутрь. Для реализации антитромботической активности апиксабана не требуется наличия антитромбина III. Апиксабан ингибирует свободный и связанный с тромбом 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 формированию тромба.

Фармакодинамические эффекты

В результате подавления FXa изменяются значения показателей системы свертывания крови: удлиняется ПВ, АЧТВ и увеличивается МНО. Изменения этих показателей при приеме препарата в терапевтической дозе незначительны и в большой степени высоко 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 свертывания крови.

В Таблице 3 показаны предполагаемые равновесные концентрации и анти-FXa активность при применении препарата 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 для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии при неклапанной ФП, данное отношение составляет менее 1,7, а у пациентов, получающих апиксабан для лечения ТГВ и профилактики рецидивов ТГВ, – менее 2,2.

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

	Апиксабан C _{max} (нг/мл)	Апиксабан Минимальная концентрация (C _{min}) в плазме крови (нг/мл)	Анти-FXa активность апиксабана max (МЕ/мл)	Анти-FXa активность апиксабана min (МЕ/мл)
	Медиана (5-й, 95-й процентиль)			
Профилактика ВТЭ у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава				
2,5 мг два раза в сутки	77 (41, 146)	51 (23, 109)	1,3 (0,67, 2,4)	0,84 (0,37, 1,8)
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной ФП				
2,5 мг два раза в сутки*	123 969, 221)	79 (34, 162)	1,8 (1,0, 3,3)	1,2 (0,51, 2,4)
5 мг два раза в сутки	171 (91, 321)	103 (41, 230)	2,6 (1,4, 4,8)	1,5 (0,61, 3,4)
Лечение тромбоэмболии				
2,5 мг два раза в сутки	67 (30, 153)	32 (11, 90)	1,1 (0,47, 2,4)	0,51 (0,17, 1,4)
5 мг два раза в сутки	132 (59, 302)	63 (22, 177)	21 (0,93, 4,8)	1,0 (0,35, 2,8)

10 мг два раза в сутки	251 (111, 572)	120 (41, 335)	4,0 (1,8, 9,1)	1,9 (0,65, 5,3)
---------------------------	----------------	---------------	----------------	-----------------

* Популяция с коррекцией дозы, основанной на 2 из 3 критериев снижения дозы, в исследовании ARISTOTLE.

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Абсолютная биодоступность апиксабана достигает 50 % при его применении в дозах до 10 мг.

Апиксабан быстро всасывается из ЖКТ, C_{max} достигается в течение 3–4 часов после приема внутрь. Прием пищи не оказывает влияния на значения AUC или C_{max} апиксабана. 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 приема внутрь апиксабана в дозе 10 мг в виде 2 измельченных таблеток по 5 мг, смешанных с 30 мл воды, экспозиция препарата была сопоставима с таковой после приема внутрь 2 целых таблеток апиксабана по 5 мг. После приема внутрь апиксабана в дозе 10 мг в виде 2 измельченных таблеток по 5 мг с 30 г яблочного пюре значения C_{max} и AUC были на 21 % и 16 % соответственно ниже, чем после приема 2 целых таблеток по 5 мг.

После введения через назогастральный зонд измельченной таблетки апиксабана в дозе 5 мг, смешанной с 60 мл 5 % водного раствора декстрозы, экспозиция апиксабана была сопоставима с таковой, наблюдавшейся в других клинических исследованиях с участием здоровых добровольцев, получивших однократную дозу апиксабана 5 мг внутрь в виде таблетки.

Распределение

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

Биотрансформация

О-деметилирование и гидроксирование по 3-оксопиперидинол-овой группе 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 компонентом, циркулирующим в плазме крови человека, активные циркулирующие в кровотоке метаболиты отсутствуют. Кроме того, апиксабан является основным субстратом транспортных белков, P-gp и белка резистентности рака молочной железы (BCRP).

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, $T_{1/2}$ – около 12 часов.

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика апиксабана для доз до 10 мг имеет линейный характер.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Зависимость между параметрами фармакокинетики и фармакодинамики (в том числе анти-FXa активности, МНО, ПВ, АЧТВ) апиксабана и его концентрацией в плазме крови была изучена для широкого диапазона доз препарата (от 0,5 мг до 50 мг). Было показано, что зависимость между концентрацией апиксабана в плазме крови и анти-FXa активностью 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.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Почечная недостаточность

Нарушение функции почек не оказывает влияния на C_{max} апиксабана. Однако отмечалось повышение концентрации апиксабана, коррелировавшее со степенью снижения функции почек, оценивавшейся по значениям КК. У лиц с нарушением функции почек легкой (КК от 51 мл/мин до 80 мл/мин), средней (КК от 30 мл/мин до 50 мл/мин) и тяжелой степени (КК от 15 мл/мин до 29 мл/мин), значения AUC апиксабана в плазме крови возрастали на 16 %, 29 % и 44 % соответственно, по сравнению с лицами, имевшими нормальные значения КК. При этом нарушение функции почек не оказывало очевидного влияния на взаимосвязь между концентрациями апиксабана в плазме крови и его анти-FXa активностью.

Исследования апиксабана у пациентов с КК < 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.

Пациенты пожилого возраста

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

Пол

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

Раса и этническое происхождение

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

Масса тела

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

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

Ядро:

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Натрия лаурилсульфат

Гидроксиэтилцеллюлоза

Магния стеарат

Оболочка пленочная:

Пленкообразующая смесь: гипромеллоза 6 мПа·с, титана диоксид (E171), тальк, пропиленгликоль

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

Ядро:

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Натрия лаурилсульфат

Гидроксиэтилцеллюлоза

Магния стеарат

Оболочка пленочная:

Пленкообразующая смесь: гипромеллоза 6 мПа·с, титана диоксид (E171), тальк, пропиленгликоль

Краситель железа оксид желтый (E172)

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Стабильность препарата Апиксабан - КРКА после измельчения таблеток и последующего смешивания с водой или 5 % водным раствором декстрозы, или яблочным соком, или яблочным пюре сохраняется до 4 часов.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Лекарственный препарат не требует специальных условий хранения.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

По 10, 14 или 20 таблеток в блистере из комбинированного материала ПВХ/ПВДХ/ПВХ и алюминиевой фольги.

1, 2, 6 или 10 блистеров по 10 таблеток, или 1, 2, 4 или 12 блистеров по 14 таблеток, или 1, 3, 5 или 10 блистеров по 20 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

По 168 таблеток во флаконе из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП), укупоренном полипропиленовой (ПП) крышкой с контролем первого вскрытия.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Аликсабан - КРКА, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 10, 14 или 20 таблеток в блистере из комбинированного материала ПВХ/ПВДХ/ПВХ и алюминиевой фольги.

1, 2, 6 или 10 блистеров по 10 таблеток, или 1, 2, 4 или 12 блистеров по 14 таблеток, или 1, 3, 5 или 10 блистеров по 20 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

По 100 или 168 таблеток во флаконе из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП), укупоренном полипропиленовой (ПП) крышкой с контролем первого вскрытия.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, таблетку препарата Аликсабан - КРКА можно измельчить и смешать с водой или 5 % водным раствором декстрозы (глюкозы), или яблочным соком, или яблочным пюре, затем незамедлительно принять внутрь (см. раздел 5.2.).

Инструкция по измельчению таблетки

1. Измельчите таблетки пестиком в ступке.
2. Осторожно пересыпьте весь полученный порошок в подходящий контейнер или емкость, затем смешайте порошок с небольшим количеством воды, например, 30 мл (2 столовые ложки) воды или одной из других жидкостей (указаны выше).
3. Выпейте полученную суспензию.
4. Ополосните пестик и ступку, которые Вы использовали для измельчения таблетки небольшим количеством (например, 30 мл) воды или другой жидкости (указаны выше). Затем слейте содержимое в контейнер, ополосните его и выпейте содержимое контейнера.

Введение через назогастральный зонд

При необходимости (например, пациентам, не способным к самостоятельному употреблению пищи) препарат Аликсабан - КРКА можно ввести через назогастральный зонд. Предварительно измельчите таблетку и смешайте с 60 мл воды или 5 % водным раствором декстрозы. Затем незамедлительно введите полученную суспензию через зонд

(см. раздел 5.2.).

Стабильность препарата Аликсaban - КРКА после измельчения таблеток и последующего смешивания с водой или 5 % водным раствором декстрозы, или яблочным соком, или яблочным пюре сохраняется до 4 часов.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Республика Беларусь

Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto» (Республика Словения) в Республике Беларусь

220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315

Тел.: 8 740 740 9230

Факс: 8 740 740 9230

Адрес эл. почты: info.by@krka.biz

Республика Казахстан

ТОО «КРКА Казахстан»

050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1, дом 15А, офис 601

Тел.: +7 (727) 311 08 09

Адрес эл. почты: info.kz@krka.biz

Республика Армения

Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения

0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103

Тел.: +374 11 560011

Адрес эл. почты: info.am@krka.biz

Кыргызская Республика

Представительство АО «КРКА, товарна здравил, д.д., Ново место» в Кыргызстане

720040, Чуйская область, г. Бишкек, бульвар Эркиндик, д. 71, блок А

Тел.: +996 (312) 66 22 50

Адрес эл. почты: info.kg@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Аликсабан - КРКА доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.