

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

Акселла, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: апиксабан.

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

Каждая таблетка содержит 2,5 мг апиксабана.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

Акселла, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 5 мг апиксабана.

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.

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

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета с гравировкой «L0» на одной стороне.

Акселла, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, розового цвета с гравировкой «L1» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Акселла показан к применению:

Взрослые пациенты в возрасте от 18 лет

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

Пациенты детского возраста

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава

По 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 ВТЭ наравне с риском развития постоперационного кровотечения.

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

Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

По 5 мг два раза в сутки.

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

Терапию следует продолжать длительное время.

Лечение ТГВ и ТЭЛА у взрослых пациентов

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

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

Профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых пациентов

По 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

	Режим дозирования	Максимальная суточная доза
Лечение ТГВ и 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).

Пропуск дозы у взрослых пациентов и пациентов детского возраста

Пропущенную утреннюю дозу следует принять сразу же, как только пациент заметил, что пропустил прием препарата; утреннюю дозу можно принять вместе с вечерней. Пропущенную вечернюю дозу можно принять только вечером того же дня: пациент не должен принимать две дозы утром следующего дня. На следующий день пациенту следует продолжить прием обычной дозы два раза в сутки в соответствии с рекомендациями.

Переход с терапии или на терапию парентеральными антикоагулянтами

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

Переход с терапии или на терапию варфарином, или другими антагонистами витамина К

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

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

Временное прекращение терапии

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.

Особые группы пациентов

Кардиоверсия

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

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

Пациентам, не проходившим лечение антикоагулянтами, перед проведением кардиоверсии необходимо назначить по крайней мере 5 доз препарата Акселла по 5 мг два раза в сутки (по 2,5 мг два раза в сутки для пациентов, которым требуется уменьшение дозы [см. выше в подразделе «Режим дозирования» раздела 4.2]) для достижения адекватной антикоагуляции.

В случае, если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Акселла, необходимо принять нагрузочную дозу в 10 мг с последующим приемом 5 мг два раза в сутки. Следует уменьшить нагрузочную дозу до 5 мг с последующим приемом 2,5 мг два раза в сутки, если пациент подходит под категорию для снижения дозы (см. раздел 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 Акселла. При принятии решения о назначении и продолжительности

лечения необходимо опираться на установленные рекомендации по применению антикоагулянтов у пациентов, которым требуется проведение кардиоверсии.

Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом (ОКС) и (или) которым выполняют чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ)

Опыт применения апиксабана в рекомендуемой дозе в комбинации с антитромбоцитарными средствами у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и ОКС и (или) которым выполняют ЧКВ после достижения гемостаза ограничен.

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы препарата у пациентов пожилого возраста не требуется (исключение составляют пациенты с фибрилляцией предсердий при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л)).

Пациенты с нарушением функции почек

Взрослые пациенты

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

- при применении апиксабана для профилактики ТГВ у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, для лечения ТГВ, ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ, ТЭЛА коррекции дозы не требуется (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 взрослых пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) применимы следующие рекомендации (см. разделы 4.4 и 5.2):

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

Данные о применении апиксабана у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин, а также у пациентов, находящихся на диализе, отсутствуют. В связи с этим применение препарата Акселла у таких пациентов противопоказано (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенты детского возраста

Согласно данным о взрослых пациентах и ограниченным данным о пациентах детского возраста (см. раздел 5.2) коррекции дозы для пациентов детского возраста с нарушением функции почек легкой или средней степени не требуется. Апиксабан не рекомендуется принимать детям с нарушением функции почек тяжелой степени (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Акселла 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 Акселла 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 два раза выше верхней границы нормы (ВГН) или общего билирубина в полтора и более раз 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 Акселла.

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

Масса тела

Коррекции дозы в зависимости от массы тела для взрослых пациентов не требуется (исключение составляют пациенты с фибрилляцией предсердий при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл [133 мкмоль/л]).

При лечении детей используется фиксированная доза апиксабана, зависящая от массы тела (см. подраздел «Дети» раздела 4.2).

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.

Дети

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

Применение апиксабана для лечения детей с массой тела от 35 кг следует начинать по прошествии как минимум 5 дней после начала применения парентеральных антикоагулянтов (см. раздел 5.1).

Доза апиксабана при лечении детей рассчитывается с учетом массы тела. В таблице 2 представлены рекомендуемые дозы апиксабана для пациентов детского возраста с массой тела ≥ 35 кг.

Таблица 2. Рекомендации по дозированию при лечении ВТЭ и профилактике рецидивирующей ВТЭ у детей с массой тела ≥ 35 кг

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

Согласно рекомендациям по лечению ВТЭ у пациентов детского возраста продолжительность терапии в целом должна быть персонализирована после тщательной оценки пользы лечения и риска возникновения кровотечения (см. раздел 4.4).

Безопасность и эффективность применения препарата Акселла у детей в возрасте от 28 дней до 18 лет с массой тела от 35 кг по показаниям, не включающим лечение ВТЭ и профилактику рецидивирующей ВТЭ, не установлены. Данные о применении препарата для лечения новорожденных и по другим показаниям отсутствуют (см. также раздел 5.1). Таким образом,

препарат Акселла не рекомендуется применять для лечения детей в возрасте от 28 дней до 18 лет с массой тела от 35 кг по другим показаниям, кроме лечения ВТЭ и профилактики рецидивов ВТЭ.

Безопасность и эффективность применения препарата Акселла у детей и подростков младше 18 лет по показанию «профилактика тромбозов» не установлена. Имеющиеся на настоящий момент данные по профилактике тромбозов представлены в разделе 5.1, однако дать рекомендации по дозированию на их основании невозможно.

Способ применения

Препарат Акселла 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 Акселла можно измельчить и развести в воде, или в 5 % водном растворе декстрозы (5ДВ), или в яблочном соке, или смешать с яблочным пюре и незамедлительно принять внутрь (см. разделы 5.2 и 6.3). В качестве альтернативы таблетку препарата Акселла можно измельчить и развести в 60 мл воды или 5ДВ и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд (см. разделы 5.2 и 6.3).

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 большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов.
- Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе.
- Дети с массой тела менее 35 кг.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).
- Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран этексилат и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии аписабаном, когда нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера или когда нефракционированный гепарин применяется при катетерной абляции фибрилляции предсердий (см. разделы 4.4 и 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Риск кровотечений

Как и в случае других антикоагулянтов, пациентов, получающих препарат Акселла, необходимо тщательно наблюдать на предмет признаков кровотечения. При состояниях с высоким риском развития кровотечений препарат рекомендуется применять с осторожностью. Применение препарата Акселла 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 5.1).

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

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз

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

Одновременное применение препарата Акселла с антиагрегантами повышает риск кровотечения (см. раздел 4.5).

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Акселла с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторами обратного захвата серотонина и норэпинефрина (норадреналина) (ИОЗСН) или нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту (АСК).

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

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

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

В клиническом исследовании с участием пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших ОКС и (или) 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 или клинически значимых небольших (КЗНБ) кровотечений по критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis – ISTH) при применении апиксабана был статистически значимо ниже (24,7 % в год), чем при применении АВК (35,8 % в год). Сопутствующее применение АСК повышало риск развития больших кровотечений или КЗНБ кровотечений по

критериям ISTH с 21,0 % в год до 40,5 % в год при добавлении антикоагулянта (апиксабана или АВК) к терапии ингибитором P2Y₁₂. В частности, добавление АСК повышало риск развития больших или КЗНБ кровотечений у пациентов, получавших апиксабан и АВК соответственно с 16,4 % до 33,1 % в год и с 26,1 % до 48,4 % в год.

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

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

В клиническом исследовании у пациентов с ОКС без фибрилляции предсердий с высоким риском тромбоза и несколькими сопутствующими кардиологическими и некардиологическими заболеваниями отмечалось статистически значимое повышение риска кровотечений при применении тройной терапии апиксабаном, АСК и клопидогрелом. В другом клиническом исследовании с участием пациентов с фибрилляцией предсердий одновременное применение АСК приводило к повышению риска развития больших кровотечений и на фоне приема апиксабана, и на фоне приема варфарина. В этом клиническом исследовании сочетанная терапия двумя антиагрегантами применялась редко.

Применение тромболитических средств для лечения острого ишемического инсульта

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

Пациенты с искусственными клапанами сердца

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

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

Хирургические и инвазивные процедуры

Применение препарата Акселла 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 Акселла 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 Акселла следует возобновить как можно скорее при условии, что это допускает клиническая

ситуация и установился достаточный гемостаз (информация о кардиоверсии приведена в разделе 4.2).

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

Временное прекращение терапии

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

Лечение ТГВ и ТЭЛА

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

Пациенты с онкологическими заболеваниями

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

Пациенты с почечной недостаточностью

Взрослые пациенты

Ограниченные клинические данные показывают, что у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) концентрация апиксабана в плазме крови увеличивается, что может повышать риск кровотечения. Для профилактики ВТЭ после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, лечения ТГВ, ТЭЛА и профилактики рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА апиксабан у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) следует применять с осторожностью (см. разделы 4.2, 5.1 и 5.2).

Для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, 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 два 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, 4.3 и 5.2).

Пациенты детского возраста

Применение апиксабана у пациентов детского возраста с тяжелым нарушением функции почек не изучалось, следовательно, таким пациентам не следует принимать апиксабан (см. разделы 4.2 и 5.2).

Пожилые пациенты

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

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

Масса тела

При малой массе тела (< 60 кг) у взрослых пациентов риск кровотечения может повышаться (см. раздел 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Препарат Акселла 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 повышением активности 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 Акселла следует применять с осторожностью (см. разделы 4.2 и 5.2). Перед началом применения препарата Акселла необходимо проверить биохимические показатели функции печени.

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

Взаимодействие с ингибиторами цитохрома Р450 (СYP) и Р-гликопротеина

Не рекомендуется применение препарата Акселла у пациентов, получающих одновременно системное лечение мощными ингибиторами изофермента СYP3A4 и Р-гликопротеина, такими как противогрибковые средства группы азолов (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) и ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир). Эти препараты могут повысить экспозицию апиксабана в два раза (см. раздел 4.5) или выше в присутствии дополнительных факторов, которые также увеличивают экспозицию апиксабана (например, тяжелое нарушение функции почек).

Клинические данные о пациентах детского возраста, получающих одновременно системное лечение мощными ингибиторами СYP3A4 и Р-гликопротеина, отсутствуют (см. раздел 4.5).

Взаимодействие с индукторами изофермента СYP3A4 и Р-гликопротеина

Одновременное применение препарата Акселла с мощными индукторами изофермента СYP3A4 и индукторами Р-гликопротеина (например, рифампицином, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом 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 СYP3A4 и Р-гликопротеина по сравнению с применением апиксабана в монотерапии.

Следующие рекомендации применимы к пациентам, получающим системную терапию мощными ингибиторами изофермента СYP3A4 и Р-гликопротеина (см. раздел 4.5):

- с целью профилактики ВТЭ 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 применять не следует, так как эффективность может быть снижена.

Клинические данные о пациентах детского возраста, получающих одновременно системное лечение мощными индукторами CYP3A4 и P-гликопротеина, отсутствуют (см. раздел 4.5).

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 показатели

Влияние механизма действия апиксабана на показатели свертываемости крови (например, протромбиновое время [ПВ], МНО и активированное частичное тромбопластиновое время [АЧТВ]) соответствует ожидаемому. Наблюдавшиеся изменения этих показателей свертываемости крови при предполагаемой терапевтической дозе невелики и имеют существенную вариабельность (см. разделы 5.1 и 5.2).

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

При выполнении спинальной или эпидуральной анестезии, либо диагностической пункции данных областей у пациентов, получающих антитромботические средства с целью профилактики тромбозов, имеется риск развития эпидуральных или спинальных гематом, которые, в свою очередь, могут являться причиной стойких или необратимых параличей. Данный риск может еще более 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 приема первой дозы препарата Акселла. 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 неврологических расстройств 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 такой необходимости, основываясь на фармакокинетических особенностях апиксабана, следует соблюдать интервал в 20–30 часов (т.е. 2 периода полувыведения) между последней принятой дозой апиксабана и удалением катетера, таким образом, как минимум одна доза апиксабана должна быть пропущена до удаления катетера. Следующую дозу апиксабана можно применять не ранее чем через 5 часов после извлечения катетера. Как и в случае со всеми новыми антикоагулянтными лекарственными препаратами, опыт применения апиксабана при нейроаксиальной блокаде ограничен, и поэтому в такой ситуации следует соблюдать исключительную осторожность.

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

Пациенты с антифосфолипидным синдромом

Применение пероральных антикоагулянтов прямого действия, включая препарат Акселла, у пациентов с диагностированным антифосфолипидным синдромом и тромбозами в анамнезе,

особенно при наличии всех трех положительных тестов (на выявление волчаночного антикоагулянта, антител против кардиолипина и антител против бета-2-гликопротеина I), не рекомендуется. У этих пациентов применение пероральных антикоагулянтов прямого действия может приводить к повышению частоты рецидивов тромботических явлений по сравнению с терапией АВК. Эффективность и безопасность препарата Акселла у пациентов с антифосфолипидным синдромом не установлены.

Вспомогательные вещества

Препарат Акселла содержит лактозу. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одной таблетке, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других препаратов на фармакокинетику апиксабана

Ингибиторы изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина

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

Применение препарата Акселла у пациентов, получающих одновременно системное лечение мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина, такими как противогрибковые средства группы азолов (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) и ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир), не рекомендуется (см. раздел 4.4).

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

Индукторы изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина

Сочетание апиксабана с рифампицином (мощным индуктором изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина) приводило к снижению средних значений AUC и C_{max} апиксабана приблизительно на 54 % и 42 % соответственно. По-видимому, сочетание апиксабана с другими мощными индукторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина (в частности, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами зверобоя продырявленного) может также приводить к снижению концентрации апиксабана в плазме крови (примерно на 50 %). Коррекции дозы апиксабана при его комбинировании со средствами данной группы не

требуется при назначении по показаниям: профилактика тромбоэмболии после эндопротезирования суставов, профилактика инсультов и системной тромбоэмболии при неклапанной фибрилляции предсердий и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА, однако комбинировать данные средства следует с осторожностью. Во время лечения ТГВ и ТЭЛА совместное применение апиксабана и мощных индукторов изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина не рекомендуется, так как при этом эффективность может быть снижена (см. раздел 4.4).

Антикоагулянты, ингибиторы агрегации тромбоцитов, СИОЗС/ИОЗСН и НПВП

В связи с высоким риском возникновения кровотечения одновременное применение с любыми другими антикоагулянтами противопоказано, за исключением особых случаев смены антикоагулянтной терапии, случаев применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера, или применения нефракционированного гепарина при катетерной абляции фибрилляции предсердий (см. раздел 4.3). После совместного введения эноксапарина (в дозе 40 мг однократно) и апиксабана (в дозе 5 мг однократно) отмечался аддитивный эффект данных лекарственных средств на активность фактора свертывания Ха (FXa).

Признаков фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия апиксабана с АСК (в дозе 325 мг 1 раз в сутки) у здоровых людей отмечено не было.

Комбинирование апиксабана с клопидогрелом (в дозе 75 мг 1 раз в сутки), или сочетанием клопидогрела (75 мг 1 раз в сутки) и АСК (162 мг 1 раз в сутки), или прасугрелом (60 мг с последующей дозой 10 мг один раз в сутки) в клинических исследованиях 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, перенесших ОКС и (или) ЧКВ, терапию препаратом Акселла можно назначать в сочетании с антиагрегантами (см. раздел 4.4).

Напроксен (500 мг), который является ингибитором Р- гликопротеина, увеличивает средние значения AUC и C_{max} апиксабана в 1,5 и 1,6 раза соответственно. При приеме апиксабана наблюдалось соответствующее повышение показателей свертываемости крови. Не наблюдалось никаких изменений влияния напроксена на агрегацию тромбоцитов, индуцированную арахидоновой кислотой, а также не отмечено клинически значимого увеличения длительности кровотечения после совместного применения апиксабана и напроксена. Несмотря на эти данные, у отдельных пациентов может наблюдаться более выраженный фармакодинамический ответ после совместного применения апиксабана с другими антиагрегантами.

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

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

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

Комбинирование с другими лекарственными средствами

Клинически значимого фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия апиксабана с ателололом или фамотидином выявлено не было. Комбинирование апиксабана

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

Влияние апиксабана на фармакокинетику других лекарственных средств

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

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

Дигоксин

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

Напроксен

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

Атенолол

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

Активированный уголь

Прием активированного угля уменьшает действие апиксабана (см. раздел 4.9).

Дети

Исследования лекарственного взаимодействия у пациентов детского возраста не проводились. Вышеуказанные данные были получены при изучении взаимодействия у взрослых пациентов, и в случае пациентов детского возраста следует принимать во внимание информацию из раздела 4.4.

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 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 Акселла 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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность апиксабана в популяции взрослых пациентов исследовали в 7 клинических исследованиях III фазы, охватывавших более 21 000 пациентов: более 5000 пациентов в исследованиях профилактики ВТЭ, более 11 000 пациентов в исследованиях неклапанной фибрилляции предсердий и более 4000 пациентов в исследованиях лечения ВТЭ, и среднее время применения составило соответственно 20 дней, 1,7 года и 221 день.

Частыми нежелательными реакциями были кровотечение, кровоподтек, носовое кровотечение и гематома (см. профиль нежелательных реакций и их частоту по показаниям в таблице 3 ниже).

В исследованиях профилактики ВТЭ нежелательные реакции наблюдались в общей сложности у 11 % пациентов, получавших апиксабан в дозе 2,5 мг два раза в сутки. Общая частота возникновения нежелательных реакций, связанных с кровотечением при применении апиксабана, составляла 10 % в исследованиях апиксабана в сравнении с эноксапаринном.

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

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

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 3 приведены нежелательные реакции, которые классифицированы по системно-органным классам и частоте с использованием следующих категорий: 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) для профилактики ВТЭ, профилактики инсульта и системной тромбоземболии у

пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и лечения венозной тромбозомболии у взрослых пациентов, а также для лечения ВТЭ и профилактики рецидивирующей ВТЭ у детей в возрасте от 28 дней до 18 лет с массой тела от 35 кг.

Данные о частоте возникновения нежелательных реакций, указанных в таблице 3, у пациентов детского возраста были получены в клиническом исследовании, в котором эти пациенты получали апиксабан для лечения ВТЭ и профилактики рецидивирующей ВТЭ.

Таблица 3. Нежелательные реакции

Системно-органный класс	Профилактика ВТЭ 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 профилактики рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА у взрослых	Лечение ВТЭ и профилактика рецидивирующей ВТЭ у детей в возрасте от 28 дней до 18 лет
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>				
Анемия	Часто	Часто	Часто	Часто
Тромбоцитопения	Нечасто	Нечасто	Часто	Часто
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>				
Гиперчувствительность, аллергический отек и анафилаксия	Редко	Нечасто	Нечасто	Часто [†]
Кожный зуд	Нечасто	Нечасто	Нечасто*	Часто
Ангioneвротический отек	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>				
Внутричерепные кровоизлияния [†]	Неизвестно	Нечасто	Редко	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>				
Кровоизлияния в ткани глазного яблока (в том числе кровоизлияние в конъюнктиву)	Редко	Часто	Нечасто	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>				
Кровотечения, гематомы	Часто	Часто	Часто	Часто
Артериальная гипотензия (включая гипотензию во время процедуры)	Нечасто	Часто	Нечасто	Часто
Внутрибрюшное кровотечение	Неизвестно	Нечасто	Неизвестно	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>				

Системно-органный класс	Профилактика ВТЭ 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 у взрослых	Лечение ВТЭ и профилактика рецидивирующей ВТЭ у детей в возрасте от 28 дней до 18 лет
Носовое кровотечение	Нечасто	Часто	Часто	Очень часто
Кровохарканье	Редко	Нечасто	Нечасто	Неизвестно
Кровотечение из дыхательных путей	Неизвестно	Редко	Редко	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>				
Тошнота	Часто	Часто	Часто	Часто
Желудочно-кишечное кровотечение	Нечасто	Часто	Часто	Неизвестно
Геморроидальное кровотечение	Неизвестно	Нечасто	Нечасто	Неизвестно
Кровотечение в ротовой полости	Неизвестно	Нечасто	Часто	Неизвестно
Наличие неизменной крови в кале	Нечасто	Нечасто	Нечасто	Часто
Ректальное кровотечение, из десен	Редко	Часто	Часто	Часто
Забрюшинное кровотечение	Неизвестно	Редко	Неизвестно	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>				
Отклонение от нормы биохимических показателей функции печени, повышение активности АСТ, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение	Нечасто	Нечасто	Нечасто	Часто

Системно-органный класс	Профилактика ВТЭ 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 у взрослых	Лечение ВТЭ и профилактика рецидивирующей ВТЭ у детей в возрасте от 28 дней до 18 лет
концентрации билирубина в крови				
Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы	Нечасто	Часто	Часто	Неизвестно
Повышение активности АЛТ	Нечасто	Нечасто	Часто	Часто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>				
Кожная сыпь	Неизвестно	Нечасто	Часто	Часто
Алопеция	Редко	Нечасто	Нечасто	Часто
Многоформная эритема	Неизвестно	Очень редко	Неизвестно	Неизвестно
Кожный васкулит	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>				
Мышечное кровоизлияние	Редко	Редко	Нечасто	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>				
Гематурия	Нечасто	Часто	Часто	Часто
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>				
Межменструальные вагинальные кровотечения, урогенитальные кровотечения	Нечасто	Нечасто	Часто	Очень часто [§]
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>				
Кровотечение в месте введения	Неизвестно	Нечасто	Нечасто	Неизвестно
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>				
Положительная реакция при анализе кала на скрытую кровь	Неизвестно	Нечасто	Нечасто	Неизвестно
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>				
Закрытая травма	Часто	Часто	Часто	Часто
Кровоизлияния и кровотечения после выполнения	Нечасто	Нечасто	Нечасто	Часто

Системно-органный класс	Профилактика ВТЭ 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 у взрослых	Лечение ВТЭ и профилактика рецидивирующей ВТЭ у детей в возрасте от 28 дней до 18 лет
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	Неизвестно	Нечасто	Нечасто	Неизвестно

* Случаев генерализованного кожного зуда в исследовании CV185057 (длительная профилактика ВТЭ) не отмечалось.

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

‡ Включены анафилактические реакции, гиперчувствительность к препарату и гиперчувствительность.

§ Включены обильное менструальное кровотечение, межменструальное кровотечение и вагинальное кровотечение.

Применение препарата Акселла 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.

Дети

Безопасность апиксабана изучалась в одном клиническом исследовании I фазы и трех клинических исследованиях II и III фазы, в которых участвовало 970 пациентов. Из них 568 пациентов получили одну или более доз апиксабана за период применения, составивший в среднем 1, 24, 331 и 80 дней соответственно (см. раздел 5.1). Пациенты получали дозу апиксабана в зависимости от массы тела в той форме, которая подходила им по возрасту.

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

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями у пациентов детского возраста были носовое кровотечение и патологическое вагинальное кровотечение (профиль нежелательных реакций и их частота с разбивкой по показаниям приводятся в таблице 3 выше). У пациентов детского возраста носовое кровотечение (очень часто), патологическое вагинальное кровотечение (очень часто), гиперчувствительность и анафилаксия (часто), зуд (часто), артериальная гипотензия (часто), наличие неизменной крови в кале (часто), повышение активности АСТ (часто), алопеция (часто) и кровотечение после процедуры (часто) регистрировались чаще, чем у взрослых пациентов, получавших апиксабан, а категория частоты этих явлений была такой же, как и у пациентов детского возраста в группе стандартной терапии, за исключением патологического вагинального кровотечения, которое в группе стандартной терапии было зарегистрировано как частое явление. Во всех случаях, кроме одного, повышение активности печеночных трансаминаз было зарегистрировано у пациентов детского возраста, получавших сопутствующую химиотерапию по поводу основного заболевания (злокачественного новообразования).

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

Адрес: 109012 г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт (Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»):

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

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Отдел фармаконадзора

Телефон: +375 17 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Интернет-сайт (Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»):

<https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

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

Адрес: 010000 г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 7172 235-135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Интернет-сайт (Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»):
<https://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

При передозировке апиксабана возрастает риск кровотечений. В рамках контролируемых клинических исследований здоровые добровольцы принимали апиксабан внутрь в дозах до 50 мг в сутки в течение 3–7 дней (25 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней или 50 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней); клинически значимых нежелательных эффектов при этом не отмечалось.

Лечение

В случае геморрагических осложнений необходимо прекратить лечение и установить источник кровотечения. Следует рассмотреть возможность начала соответствующего лечения, например, хирургического гемостаза, переливания свежзамороженной плазмы или применения средства, устраняющего антикоагулянтное действие ингибиторов фактора Ха.

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

В случае передозировки данного препарата можно рассмотреть вопрос о применении активированного угля. При введении взрослым здоровым добровольцам активированного угля через 2 и 6 часов после приема апиксабана в дозе 20 мг 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, когда через 2 и 6 часов после приема апиксабана принимался активированный уголь.

Для ситуаций, при которых необходимо устранение антикоагулянтного действия по причине угрожающего жизни или неконтролируемого кровотечения, для взрослых можно рассмотреть введение концентратов протромбинового комплекса (КПК) или рекомбинантного фактора VIIa. Как показывают изменения результатов анализа образования тромбина, у здоровых добровольцев обращение фармакодинамических эффектов, связанных с апиксабаном, было заметно в конце инфузии и достигало исходных значений в течение 4 часов после начала 30-минутной инфузии КПК с содержанием 4 факторов. Однако клинический опыт применения КПК с содержанием 4 факторов для остановки кровотечения у лиц, получающих апиксабан, отсутствует. Опыт применения рекомбинантного фактора VIIa у лиц, получающих апиксабан, в настоящее время отсутствует. Возможно повторное введение рекомбинантного фактора VIIa с изменением дозы при ослаблении кровотечения.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; прямые ингибиторы фактора Ха.

Код АТХ: B01AF02.

Механизм действия

Апиксабан представляет собой мощный прямой ингибитор фактора Ха (FХа), обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента. Препарат предназначен для приема внутрь. Для реализации антитромботической активности апиксабана не требуется наличия антитромбина III. Апиксабан ингибирует свободный и связанный FХа, а также активность протромбиназы. Апиксабан не оказывает непосредственного прямого влияния на агрегацию тромбоцитов, но опосредованно ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином. За счет ингибирования активности FХа апиксабан предотвращает образование тромбина и тромбов.

Фармакодинамические эффекты

В результате подавления FХа изменяются значения показателей системы свертывания крови: удлинится ПВ, АЧТВ и происходит увеличение МНО. Изменения этих показателей у взрослых пациентов при применении препарата в терапевтической дозе незначительны и в большой степени вариабельны. Поэтому использование их с целью оценки фармакодинамической активности апиксабана не рекомендуется. В тесте генерации тромбина апиксабан снижал эндогенный тромбиновый потенциал – показатель образования тромбина в плазме крови человека.

Ингибирование апиксабаном активности FХа доказано с помощью хромогенного теста с использованием гепарина Rotachrom. Изменение анти-FХа активности прямо пропорционально повышению концентрации апиксабана в плазме крови, при этом максимальные значения активности наблюдаются при достижении максимальной концентрации апиксабана в плазме крови. Линейная зависимость между концентрацией и анти-FХа активностью апиксабана регистрируется в широком диапазоне терапевтических доз препарата. Исследования применения апиксабана с участием пациентов детского возраста показали, что линейная зависимость между концентрацией апиксабана и анти-FХа активностью соответствует зависимости, которая ранее отмечалась в исследованиях у взрослых пациентов. Это подтверждает задокументированный механизм действия апиксабана как селективного ингибитора FХа. Изменения анти-FХа активности при изменении дозы и концентрации апиксабана более выражены и менее вариабельны, чем показатели свертывания крови.

В таблице 4 показаны предполагаемые равновесные концентрации и анти-FХа активность при применении апиксабана по каждому из показаний для взрослых пациентов. У пациентов, получающих апиксабан после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, отношение максимального и минимального уровня анти-FХа 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 4. Предполагаемые равновесные концентрации (нг/мл) и анти-FXa активность (МЕ/мл) апиксабана для взрослых пациентов

	Апиксабан $C_{\max}$	Апиксабан $C_{\min}$	Анти-Ха активность апиксабана Max	Анти-Ха активность апиксабана Min
Медиана (5-й, 95-й перцентиль)				
Профилактика ВТЭ у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава				
2,5 мг 2 раза в сутки	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0.67, 2.4]	0.84 [0.37, 1.8]
Профилактика инсультов и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий				
2,5 мг 2 раза в сутки*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1.0, 3,3]	1,2 [0.51, 2.4]
5 мг 2 раза в сутки	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1.4, 4.8]	1,5 [0.61, 3.4]
Лечение тромбоэмболии				
2,5 мг 2 раза в сутки	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,1 [0.47, 2,4]	0,51 [0.17, 1.4]
5 мг 2 раза в сутки	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0.93, 4.8]	1,0 [0.35, 2.8]
10 мг 2 раза в сутки	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4.0 [1,8, 9.1]	1,9 [0.65, 5.3]

* 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.

Дети

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

В исследовании CV185155 у детей с массой тела от 9 до ≥ 35 кг среднее геометрическое значение минимальной и максимальной анти-FXa активности (с КВ в %) находилось в диапазоне от 27,1 нг/мл (22,2) до 71,9 нг/мл (17,3), что соответствует среднему геометрическому значению минимальной ($C_{\min ss}$) и максимальной ($C_{\max ss}$) равновесной концентрации (с КВ в %), составившему 30,3 нг/мл (22) и 80,8 нг/мл (16,8). Значения концентрации, достигнутой в этих диапазонах анти-FXa активности при режиме дозирования

для пациентов детского возраста, были сопоставимы со значениями у взрослых, получавших апиксабан в дозе 2,5 мг два раза в сутки.

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

В исследовании CV185325 у детей с массой тела от 6 до ≥ 35 кг среднее геометрическое значение (КВ, %) минимальной и максимальной анти-FXa активности (с КВ в %) находилось в диапазоне от 47,1 нг/мл (57,2) до 146 нг/мл (40,2), что соответствовало среднему геометрическому значению $C_{\min ss}$ и $C_{\max ss}$ (с КВ в %), составившему 50 нг/мл (54,5) и 144 нг/мл (36,9). Значения концентрации, достигнутой в этих диапазонах анти-FXa активности при режиме дозирования для пациентов детского возраста, были сопоставимы со значениями у взрослых, получавших апиксабан в дозе 5 мг два раза в сутки.

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

У взрослых абсолютная биодоступность апиксабана достигает 50 % при его применении в дозах до 10 мг. Апиксабан быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная его концентрация 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 приема внутрь апиксабана в дозе 10 мг в виде 2 измельченных таблеток по 5 мг, разведенных в 30 мл воды, экспозиция препарата была сопоставима с таковой после 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, разведенной в 60 мл 5ДВ, экспозиция апиксабана была сопоставима с таковой, наблюдавшейся в других клинических исследованиях с участием здоровых добровольцев, получивших однократную дозу апиксабана 5 мг внутрь в виде таблетки.

Дети

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

Распределение

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

Биотрансформация и элиминация

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

Общий клиренс апиксабана у взрослых составляет приблизительно 3,3 л/ч, период полувыведения – около 12 часов.

О-деметилирование и гидроксилирование по 3-оксопиперидиниловому остатку являются основными путями биотрансформации апиксабана. Апиксабан преимущественно метаболизируется с участием изофермента CYP3A4/5, в меньшей степени – изоферментов CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 и 2J2. Неизмененный апиксабан является основным веществом, циркулирующим в плазме крови человека, активные циркулирующие в кровотоке метаболиты отсутствуют. Кроме того, апиксабан является субстратом транспортных белков, Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP).

Дети

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

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

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Нарушение функции почек не оказывает влияния на максимальную концентрацию апиксабана. Однако отмечалось повышение концентрации апиксабана, коррелировавшее со степенью снижения функции почек, оценивавшейся по значениям клиренса креатинина. У лиц с нарушением функции почек легкой (клиренс креатинина 51–80 мл/мин), средней (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) и тяжелой степени (клиренс креатинина 15–29 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.

Дети

Тяжелое нарушение функции почек у детей в возрасте ≥ 2 лет определяется по расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) – она должна составлять менее 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ площади поверхности тела (ППТ). В таблице 5 ниже приведены пороговые значения, которые использовались в исследовании CV185325 для определения тяжелого нарушения функции почек у пациентов младше 2 лет в зависимости от пола и возраста; каждое из них соответствует pСКФ < 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ ППТ для пациентов в возрасте ≥ 2 лет.

Таблица 5. Пороговые значения рСКФ для включения в исследование CV185325

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

*Пороговое значение рСКФ для включения в исследование CV185325, которое вычисляли по обновленной формуле Шварца (Schwartz, GJ с соавт., CJASN 2009). Если рСКФ у потенциального участника была ниже этого порогового значения, указанного в протоколе, считалось, что у этого участника «недостаточная функция почек», исключающая возможность участия в исследовании CV185325. В качестве порогового было выбрано значение рСКФ, которое было меньше нижнего порога нормального диапазона для пола и возраста на величину 30 % от 1 стандартного отклонения (СО). Пороговые значения для пациентов младше 2 лет соответствуют значению рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м², традиционно характеризующему тяжелую почечную недостаточность у пациентов старше 2 лет.

Пациенты детского возраста, СКФ у которых составляла ≤ 55 мл/мин/1,73 м², не принимали участие в исследовании CV185325, хотя пациенты с легким или среднетяжелым нарушением функции почек (с рСКФ от ≥ 30 до < 60 мл/мин/1,73 м² ППТ) для участия подходили. Согласно данным о взрослых пациентах и ограниченным данным обо всех пациентах детского возраста, получавших аписабан, коррекции дозы для пациентов детского возраста с легким или среднетяжелым нарушением функции почек не требуется. Аписабан не рекомендуется принимать пациентам детского возраста с тяжелым нарушением функции почек (см. разделы 4.2 и 4.4).

Печеночная недостаточность

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

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

Дети

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

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 АУС было приблизительно на 32 % выше.

Пол

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

Дети

Гендерные различия фармакокинетических свойств у пациентов детского возраста не изучались.

Раса и этническое происхождение

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

Дети

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

Масса тела

У пациентов с массой тела более 120 кг концентрация аликсабана 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.

Дети

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

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

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

Дети

Аналогичным образом результаты оценки показателей фармакокинетики и фармакодинамики аликсабана в популяции пациентов детского возраста указывают на линейную зависимость между концентрацией аликсабана и ингибированием активности фактора Ха. Выявленная зависимость соответствует той, что была ранее задокументирована для взрослых.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

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

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Лактоза безводная

Кроскармеллоза натрия

Натрия лаурилсульфат

Магния стеарат

Гипромеллоза 15 мПа.с (E464)

Лактозы моногидрат
Титана диоксид (E171)
Глицерил триацетат
Железа оксид желтый (E172)

Акселла, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Лактоза безводная

Кроскармеллоза натрия

Натрия лаурилсульфат

Магния стеарат

Гипромеллоза 15 мПа.с (E464)

Лактозы моногидрат;

Титана диоксид (E171);

Глицерил триацетат;

Железа оксид красный (E172).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Измельченные таблетки

Лекарственное вещество в измельченных таблетках препарата Акселла сохраняет стабильность в воде, 5ДВ, яблочном соке и яблочном пюре до 4 часов.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 20 таблеток в блистере из поливинилхлорида/полиэтилена/поливинилиденхлорида (ПВХ/ПЭ/ПВДХ) и фольги алюминиевой. По 1, 3 или 5 блистеров в картонную пачку вместе с листком-вкладышем.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21

Телефон: +36-1-431-4000

Электронная почта: drugsafety@richter.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва

Адрес: 119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8

Телефон: +7 495 987-15-55

Электронная почта: drugsafety@g-richter.ru

Республика Беларусь

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Беларусь

Адрес: 220004 г. Минск, пр. Победителей, дом 5, офис 505

Телефон, факс: +375 17 272-64-87

Телефон, факс: +375 17 215-25-21

Электронная почта: drugsafety.by@gedeonrichter.eu

Республика Казахстан

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Казахстан

Адрес: 050008 г. Алматы, ул. Толе Би 187

Телефон: +7 7272 58-26-22

Электронная почта: info@richter.kz; pv@richtergedeon.kz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат Акселла относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Акселла доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа <https://eec.eaeunion.org>. (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).