Инструкция по применению
Эликвис Таблетки покрытые пленочной оболочкой 2,5 мг 20 шт

Характеристики

Форма выпуска: Таблетки покрытые оболочкой
Страна: Ирландия
Производитель: Пфайзер
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Апиксабан
Количество в упаковке: 20
Дозировка действующего вещества: 2,5 мг
Срок годности: 36



Действующее вещество

Апиксабан

Состав

Действующее вещество: АпиксабанКонцентрация действующего вещества (мг): 2,5

Форма выпуска

Таблетки покрытые оболочкой

Фармакокинетика

ВсасываниеПри применении апиксабана в дозах до 10 мг его абсолютная биодоступность достигает 50%. Апиксабан быстро всасывается из ЖКТ, Cmax достигается в течение 3-4 ч после перорального приема. Прием пищи не оказывает влияния на значения AUC или Cmax 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 внутриндивидуальной вариабельностью (соответствующие значения коэффициента вариации составляют примерно 20% и 30% соответственно). РаспределениеСвязывание апиксабана с белками плазмы крови человека составляет приблизительно 87%, Vss - приблизительно 21 л.Метаболизм и выведениеПриблизительно 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, T1/2 - около 12 ч. 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, P-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Фармакокинетика в особых клинических случаяхНарушение функции почек не оказывает влияния на Cmax 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 (КК - от 15 мл/мин до 29 мл/мин) степени, 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 концентрацией апиксабана в плазме крови и его анти-FXa активностью. Исследования апиксабана у пациентов с КК < 15 мл/мин или находящихся на диализе не проводились.Нарушение функции печени. 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 A и B по классификации Чайлд-Пью соответственно) по сравнению со здоровыми добровольцами. Изменения анти-FXa активности и МНО у больных с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести и здоровых добровольцев были сопоставимы.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 1 фазы, свидетельствуют об отсутствии значимых различий фармакокинетики апиксабана между представителями европеоидной, монголоидной и негроидной рас. Результаты анализов фармакокинетики в различных популяциях, выполненных в рамках исследований, включавших пациентов, получавших апиксабан после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, соответствуют результатам исследований 1 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.Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамикиЗависимость между параметрами фармакокинетики и фармакодинамики (в т.ч. анти-FXa активности, МНО, протромбинового времени, 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 и активностью FXa наилучшим образом описывается с использованием линейной модели. Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики апиксабана, оценивавшаяся у пациентов, получавших апиксабан в клинических исследованиях 2 и 3 фазы, соответствовала таковой у здоровых добровольцев.

Показания

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

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи (первый прием - через 12–24 ч после оперативного вмешательства), по 1 табл. 2 раза в сутки.У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава - от 10 до 14 дней.В случае пропуска приема препарат следует принять как можно скорее, а в дальнейшем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с исходной схемой.Применение у пациентов с нарушением функции почек. У больных с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени (Cl креатинина - от 15 до 29 мл/мин) коррекция дозы препарата не требуется. Так как отсутствуют данные по применению препарата у пациентов, имеющих Cl креатинина у данной категории пациентов не рекомендуется. Применение у пациентов с нарушением функции печени. Эликвис может с осторожностью применяться пациентами с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класса А или В по Чайлд-Пью). У больных, страдающих нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести, коррекция дозы препарата не требуется. Применение препарата у больных с тяжелой печеночной недостаточностью не рекомендуется.

Противопоказания

Гиперчувствительность к активному веществу или вспомогательным компонентам; клинически значимое активное кровотечение;заболевание печени, сопровождающееся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений;тяжелые нарушения функции печени; нарушения функции почек с Cl креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе;не рекомендуется одновременно принимать апиксабан с препаратами, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений;беременность;грудное вскармливание;возраст до 18 лет.С осторожностью:Риск развития кровотечений

Применение при беременности и кормлении грудью

Во время доклинических исследований не обнаружено токсичности препарата в отношении репродуктивной функции. Имеются ограниченные сведения о применении препарата Эликвис в период беременности. Применение апиксабана при беременности не рекомендуется.В исследованиях на крысах, концентрация препарата в грудном молоке была во много раз выше таковой в плазме крови (Cmax 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. Нет сведений о выведении апиксабана или его метаболитов с грудным молоком у человека. При необходимости применения препарата Эликвис в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.Влияние на фертильностьАпиксабан не влиял на фертильность в исследованиях на животных.

Побочные действия

Со стороны крови и лимфатической системы: часто - анемия (в том числе послеоперационная и постгеморрагическая, сопровождающаяся соответствующими изменениями результатов лабораторных исследований); нечасто - тромбоцитопения (в т.ч. снижение количества тромбоцитов).Со стороны иммунной системы: редко - гиперчувствительность.Со стороны органа зрения: редко - кровоизлияния в ткани глазного яблока (в т.ч. кровоизлияние в конъюнктиву).Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - кровотечение (в т.ч. гематома, вагинальные и уретральные кровотечения); нечасто - артериальная гипотензия (в т.ч. гипотензия во время процедуры).Со стороны дыхательной системы: нечасто - носовое кровотечение; редко - кровохарканье.Со стороны ЖКТ: часто - тошнота; нечасто - желудочно-кишечное кровотечение (в т.ч. рвота с примесью крови и мелена), наличие неизмененной крови в кале; редко - ректальное кровотечение, кровотечение из десен. Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто - повышение активности трансаминаз (в том числе повышение активности АЛТ), повышение активности АСТ, гамма-глутамилтранспептидазы, патологические изменения функциональных проб печени, повышение активности ЩФ в крови, повышение концентрации билирубина в крови.Со стороны опорно-двигательного аппарата: редко - мышечное кровоизлияние. Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - гематурия (в т.ч.соответствующие изменения результатов лабораторных исследований).Прочие: часто - закрытая травма; нечасто - кровоизлияния и кровотечение после выполнения инвазивных процедур (в т. ч. 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 т.ч. гематома в области разреза), кровотечение во время оперативного вмешательства.

Передозировка

При передозировке возрастает риск кровотечений. В рамках контролируемых клинических исследований апиксабан принимался перорально здоровыми добровольцами в дозах до 50 мг/сут в течение от 3 до 7 дней (25 мг 2 раза/сут в течение 7 дней или 50 мг 1 раз/сут в течение 3 дней); клинически значимых нежелательных эффектов при этом не отмечалось.Лечение: в случае передозировки данного препарата можно рассмотреть вопрос о применении активированного угля. При введении здоровым добровольцам активированного угля через 2 и 6 ч после приема апиксабана в дозе 20 мг, AUC для апиксабана уменьшалась на 50% и 27% соответственно (Cmax не изменялась). T1/2 апиксабана уменьшался с 13.4 до 5.3 и 4.9 ч соответственно.Антидот не известен. Не ожидается, что применение гемодиализа при передозировке апиксабана будет эффективной мерой.

Взаимодействие с другими препаратами

Влияние других препаратов на фармакокинетику апиксабанаИнгибиторы изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеинаКомбинация апиксабана с кетоконазолом (в дозе 400 мг, 1 раз/сут), являющимся мощным ингибитором как изофермента CYP3A4, так и Р-гликопротеина, приводила к повышению среднего значения AUC апиксабана в 2 раза и среднего значения Cmax - в 1.6 раза. Коррекции дозы апиксабана при его комбинации с кетоконазолом не требуется, однако апиксабан следует применять с осторожностью у пациентов, получающих системную терапию азоловыми противогрибковыми средствами, в частности кетоконазолом, или другими мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина.Индукторы изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеинаСочетание апиксабана с рифампицином (мощным индуктором изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина) приводило к снижению средних значений AUC и Cmax апиксабана приблизительно на 54% и 42% соответственно. По-видимому, сочетание апиксабана с другими мощными индукторами изофермента CYP3A4 и Р-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 тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, однако комбинировать данные средства следует с осторожностью. Во время применения для лечения тромбоза глубоких вен и ТЭЛА совместное применение апиксабана и мощных индукторов изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина не рекомендуется.Антикоагулянты, ингибиторы агрегации тромбоцитов и НПВППосле совместного введения эноксапарина (однократно, в дозе 40 мг) и апиксабана (однократно, в дозе 5 мг) отмечался аддитивный эффект данных средств на активность FXa.Признаков фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия апиксабана с ацетилсалициловой кислотой (в дозе 325 мг 1 раз/сут) у здоровых людей отмечено не было.Не рекомендуется одновременно применять препараты, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений, таких как нефракционированный гепарин или производные гепарина (включая низкомолекулярные гепарины), олигосахариды, ингибирующие FXa (например, фондапаринукс), прямые ингибиторы тромбина II (например, дезирудин), тромболитические лекарственные средства, антагонисты рецепторов к гликопротеинам IIb/IIIa, дипиридамол, декстран, сульфинпиразон, антагонисты витамина К и другие пероральные антикоагулянты. Необходимо отметить, что

нефракционированный гепарин возможно применять в дозах, необходимых для поддержания проходимости венозного или артериального катетера. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава совместное назначение апиксабана с другими антиагрегантами или другими антитромботическими препаратами не рекомендуется.Комбинирование с другими лекарственными средствамиНе было выявлено клинически значимого фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия апиксабана с атенололом или фамотидином. Комбинирование апиксабана (в дозе 10 мг) с атенололом (в дозе 100 мг) не приводило к развитию клинически значимых изменений параметров фармакокинетики апиксабана, однако оно сопровождалось снижением средних значений AUC и Cmax 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 Cmax апиксабана.Влияние апиксабана на фармакокинетику других лекарственных средствВ исследованиях in vitro апиксабан не ингибировал активность изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4 (ингибирующая концентрация (IC50) > 45 мкмоль/л), однако было обнаружено слабое подавление активности изофермента CYP2C19 (IC50 > 20 мкмоль/л) апиксабаном в концентрации, значительно превышающей Cmax препарата в плазме крови при его клиническом применении. Апиксабан не является индуктором изоферментов CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 в концентрациях до 20 мкмоль/л. В связи с этим ожидается, что при совместном применении он не будет оказывать влияния на клиренс препаратов, метаболизирующихся этими изоферментами. Кроме того, апиксабан не ингибирует в значимой степени активность P-гликопротеина.

Особые указания

Риск кровотеченийУ пациентов с фибрилляцией предсердий и состояниями, требующими применения монотерапии или терапии комбинацией из двух антиагрегантных препаратов, следует провести тщательную оценку соотношения польза/риск до начала одновременного применения с препаратом Эликвис.Эликвис не рекомендуется применять у пациентов с заболеванием печени, сопровождающимся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений.У пациентов высокого риска после острого коронарного синдрома, с наличием множественных как кардиальных, так и некардиальных сопутствующих заболеваний, было показано значительное повышение риска кровотечения при совместном применении апиксабана и ацетилсалициловой кислоты или комбинации ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела по сравнению с плацебо.Как и при применении других антикоагулянтов, необходимо тщательное

наблюдение за пациентами, принимающими Эликвис, на предмет развития кровотечений. При развитии тяжелых кровотечений прием препарата Эликвис следует отменить.При развитии геморрагических осложнений необходимо отменить лечение препаратом и выполнить обследование на предмет выявления источника кровотечения. При необходимости назначают соответствующее лечение, в частности, хирургическую остановку кровотечения или трансфузию свежезамороженной плазмы крови.Отмена терапии антикоагулянтами, в т.ч. апиксабаном, при активном кровотечении, перед плановым оперативным вмешательством или инвазивной процедурой, может приводить к повышенному риску тромбозов. Следует избегать длительного прекращения терапии и, если необходимо временно прекратить терапию апиксабаном, то ее необходимо возобновить как можно скорее.Оперативные вмешательства, связанные с переломом шейки бедраВ рамках клинических исследований Эликвис не использовался у пациентов, перенесших неотложные оперативные вмешательства по поводу перелома шейки бедра, таким образом, эффективность и безопасность у данной категории пациентов не изучались. Выполнение спинальной, эпидуральной анестезии или пункций у пациентов, получающих ЭликвисПри выполнении спинальной или эпидуральной анестезии либо диагностической пункции данных областей у пациентов, получающих антитромботические средства с целью профилактики тромбоэмболии, 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 ч до введения первой дозы препарата Эликвис. Клинический опыт применения апиксабана у пациентов с установленным интратекальным или эпидуральным катетером отсутствует. В случае необходимости данной ситуации, основываясь на фармакокинетических особенностях апиксабана, следует соблюдать интервал в 20-30 ч (т.е. 2 T1/2) между последней принятой дозой апиксабана и удалением катетера, таким образом, как минимум одна доза апиксабана должна быть пропущена до удаления катетера. Аналогичное повышение риска может отмечаться при выполнении травматичных или многократных пункций эпидурального или субарахноидального пространств. Необходим частый мониторинг пациентов на предмет развития проявлений нарушений функции нервной системы (в частности, онемения или слабости нижних конечностей, нарушения функции кишечника или мочевого пузыря). При развитии таких нарушений необходимо выполнение экстренного обследования и лечения. Перед выполнением вмешательств на эпидуральных или субарахноидальных пространствах у пациентов, получающих антикоагулянты, в т.ч. с целью профилактики

тромбозов, необходима оценка соотношения потенциальной пользы и риска. Пациенты с искусственными клапанами сердцаБезопасность и эффективность препарата у пациентов с искусственными клапанами сердца с фибрилляцией предсердий и без нее не изучалась. Применение препарата Эликвис для этой группы пациентов не рекомендуется.Лечение тромбоза глубоких вен и ТЭЛАНе рекомендуется заменять терапию нефракционированным гепарином на Эликвис в период инициации терапии пациентов с ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой, возможным проведением тромболизиса или тромбэктомии легочной артерии.Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмамиЭликвис не оказывает существенного влияния на способность к управлению автотранспортом и работе с механизмами.

Условия хранения

Беречь от детей