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



Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Пуэрто-Рико
Производитель: Бристол-Майерс
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Апиксабан
Количество в упаковке: 20
Дозировка действующего вещества: 5 мг
Срок годности: 36

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой "894" на одной стороне и "5" - на другой.

Действующее вещество

Апиксабан

Состав

Действующее вещество: Апиксабан - 5 мг. Вспомогательные вещества: лактоза - 100.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 82 мг, кармеллоза натрия - 8 мг, натрия лаурилсульфат - 2 мг, магния стеарат - 2.5 мг. Состав пленочной оболочки: опадрай II розовый - 8 мг (гипромеллоза 15 cps - 2.96 мг, лактозы моногидрат - 2.48 мг, титана диоксид - 1.87 мг, триацетин - 0.64 мг, краситель железа оксид красный - 0.046 мг).

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Всасывание Абсолютная биодоступность апиксабана достигает 50% при его применении в дозах до 10 мг. Апиксабан быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, Cmax достигается в течение 3-4 ч после перорального приема.

Прием пищи не оказывает влияния на значения показателей площади под кривой «концентрация-время» (AUC) или Cmax апиксабана. Фармакокинетика апиксабана для доз до 10мг 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). Распределение Связь апиксабана с белками плазмы крови человека составляет приблизительно 87 %, объем распределения (Vss) - приблизительно 21 л. Метаболизм и выведение Приблизительно 25% принятой дозы выводится в виде метаболитов, большая часть - через кишечник. Почечная экскреция апиксабана составляет приблизительно 27% от его общего клиренса. Общий клиренс апиксабана составляет приблизительно 3.3 л/час, 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, Р-гликопротеина 70 и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Нарушение функции почек Нарушение функции почек не оказывает влияния на Cmax апиксабана. Однако отмечалось повышение концентрации апиксабана, коррелировавшее со степенью снижения функции почек, оценивавшейся по значениям клиренса креатинина(КК). У лиц с нарушением функции почек легкой (КК - от 51 мл/мин до 80 мл/мин), средней (КК - от 30 мл/мин до 50 мл /мин) и тяжелой степени (КК - от 15 мл/мин до 29 мл/мин), значения AUC апиксабана в плазме крови возрастали на 16%, 29% и 44%, соответственно, по сравнению с лицами, имевшими нормальные значения КК. При этом нарушение функции почек не оказывало очевидного влияния на взаимосвязь между концентрацией апиксабана в плазме крови и его анти-FXa активностью. Исследования апиксабана у пациентов с клиренсом креатинина < 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. В исследовании фармакокинетики и фармакодинамики апиксабана при его однократном приеме в дозе 5 мг у больных с печеночной недостаточностью легкой и средней степени выраженности (классы А и В по Чайлд-Пью, соответственно) и здоровых добровольцев было показано, что печеночная недостаточность не оказывает влияния на эти показатели. Изменения анти-FXa активности и МНО у больных с печеночной недостаточностью средней степени тяжести и здоровых

добровольцев были сопоставимы. Применение у пациентов пожилого возраста У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) отмечались более высокие значения концентрации препарата в плазме крови, чем у более молодых пациентов: среднее значение AUC было приблизительно на 32% выше. Коррекции дозы препарата у пациентов пожилого возраста не требуется. Пол Экспозиция апиксабана у женщин была на 18% выше, чем у мужчин. Коррекции дозы препарата в зависимости от пола пациента не требуется. Раса и этническое происхождение Результаты, полученные в рамках исследований I фазы, свидетельствуют об отсутствии значимых различий фармакокинетики апиксабана между представителями европеоидной, монголоидной и негроидной рас. Результаты анализов фармакокинетики в различных популяциях, выполненных в рамках исследований, включавших пациентов, получавших апиксабан после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, соответствуют результатам исследований I фазы. Коррекции дозы препарата в зависимости от расы или этнического происхождения пациента не требуется. 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. Коррекции дозы в зависимости от массы тела пациента не требуется. Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики Зависимость между параметрами фармакокинетики и фармакодинамики (в том числе 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, перенесших плановое эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава, соответствовала таковой, наблюдавшейся у здоровых добровольцев.

Показания

Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс II и выше по классификации NYHA)). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или с искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА

Способ применения и дозы

Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. В случае пропуска приема препарат следует принять как можно скорее, а в дальнейшем продолжить прием 2 раза/сут в соответствии с исходной схемой. После планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава назначают по 2.5 мг 2 раза/сут (первый прием через 12-24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава - от 10 до 14 дней. Пациентам с фибрилляцией предсердий назначают по 5 мг 2 раза/сут. Дозировку 2.5 мг (таблетка 2.5 мг) применяют 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 ? 1.5 мг/дл (133 мкмоль/л). Для лечения тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) назначают по 10 мг 2 раза/сут в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза/сут. 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. Для профилактики рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) назначают по 2.5 мг 2 раза/сут после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. При нарушении функции почек легкой, средней или тяжелой степени с КК ? 15 мл/мин коррекции дозы апиксабана не требуется. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени с КК < 15 мл/мин, а также у пациентов, находящихся на диализе,

применение препарата Эликвис® не рекомендуется. Следует соблюдать осторожность при приеме препарата Эликвис® пациентами с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класса А или В по классификации Чайлд-Пью), при этом коррекции дозы не требуется. Применение препарата у больных с тяжелой печеночной недостаточностью не рекомендуется. Коррекции дозы препарата у пациентов пожилого возраста не требуется (исключение составляют пациенты с фибрилляцией предсердий). Коррекции дозы в зависимости от массы тела пациента не требуется (исключение составляют пациенты с фибрилляцией предсердий). Коррекции дозы препарата в зависимости от пола пациента не требуется. Коррекции дозы препарата в зависимости от расы или этнического происхождения пациента не требуется. Переход с или на терапию парентеральными антикоагулянтами Перевод с парентеральных антикоагулянтов на препарат Эликвис® и наоборот можно проводить в момент следующего запланированного приема отменяемого препарата (при этом очередная доза отменяемого препарата не принимается). Переход с или на варфарин или другие антагонисты витамина К Перевод пациентов с терапии варфарином или другими антагонистами витамина К на терапию препаратом Эликвис® следует проводить при значении МНО у пациента ниже 2.0. При переводе пациентов с терапии препаратом Эликвис® на варфарин или другие антагонисты витамина К, следует продолжать терапию препаратом Эликвис® в течение 48 ч после приема первой дозы варфарина или других антагонистов витамина К. Через 48 ч следует проконтролировать МНО перед приемом следующей дозы препарата Эликвис®. Совместный прием варфарина (или другого антагониста витамина К) и препарата Эликвис® следует продолжать до достижения МНО ? 2.0. При достижении МНО ? 2.0 прием препарата Эликвис® следует прекратить. Хирургические и инвазивные процедуры Эликвис® следует отменить по крайней мере за 48 ч до плановой операции или инвазивной процедуры с предполагаемым средним или высоким риском развития угрожающего жизни или клинически значимого кровотечения. Эликвис® следует отменить по крайней мере за 24 ч до плановой операции или инвазивной процедуры в случае, если предполагается низкий риск развития кровотечения или возможно кровотечение некритичной локализации, которое возможно легко контролировать. В случае если отложить процедуры невозможно, следует соблюдать особую осторожность, учитывая повышенный риск кровотечения. Также следует оценить соотношение рисков кровотечения и отдаления сроков операции. При неклапанной фибрилляции предсердий обычно не требуется применение "терапии моста" в течении 24-48 ч после отмены апиксабана перед хирургическими вмешательствами. Терапия апиксабаном после вмешательства должна быть возобновлена немедленно по достижении адекватного гемостаза. Пациенты могут продолжать прием препарата Эликвис® во время проведения кардиоверсии. При временном перерыве в

лечении препаратом (случайном или преднамеренном) возрастает риск тромбоза. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости избегать перерывов в лечении препаратом. При временной остановке антикоагуляционной терапии по любым причинам она должна быть возобновлена как можно скорее.

Противопоказания

Клинически значимое кровотечение; состояния, характеризующиеся повышенным риском кровотечений: врожденные или приобретенные нарушения свертываемости крови; обострения язвенной болезни ЖКТ; бактериальный эндокардит; тромбоцитопения; тромбоцитопатии; геморрагический инсульт в анамнезе; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения функции печени, заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений; нарушение функции почек с КК менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе; одновременное применение с препаратами, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений, такими как любые антикоагулянтные препараты, нефракционированные гепарины, низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, далтепарин), производные гепарина (фондапаринукс), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера (см. раздел "Лекарственное взаимодействие"); беременность (данные о применении препарата отсутствуют); грудное вскармливание (данные о применении препарата отсутствуют); детский и подростковый возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; повышенная чувствительность к любому компоненту препарата. С осторожностью Опыт применения препарата с тромболитическими средствами для купирования острого ишемического инсульта ограничен. Апиксабан следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени средней и легкой степени тяжести (классы А или В по классификации Чайлд-Пью). Апиксабан должен применяться с осторожностью при выполнении спинальной/эпидуральной анестезии или спинальной/эпидуральной пункции, а также у пациентов, получающих системную терапию мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина, такими как азоловые противогрибковые средства (в частности, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол), ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир). Также следует соблюдать осторожность при

применении апиксабана с мощными индукторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина (в частности, рифампицином, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами зверобоя продырявленного). Не рекомендуется применение препарата при заболеваниях печени, сопровождающихся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Необходимо прекратить применение препарата при появлении тяжелого кровотечения. При возникновении осложнения в виде кровотечения, терапия препаратом должна быть остановлена; также необходимо установить источник кровотечения. Среди возможных вариантов остановки кровотечения могут быть рассмотрены хирургический гемостаз или трансфузия свежезамороженной плазмы, при жизнеугрожающих состояниях, которые невозможно контролировать с помощью вышеперечисленных методов, можно рассмотреть возможность введения рекомбинантного фактора свертывания крови VIIa, хотя опыта применения этого фактора свертывания крови у пациентов, получающих терапию апиксабаном, на данный момент нет. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении апиксабана с НПВП (в т.ч. с ацетилсалициловой кислотой), в связи с тем, что данные препараты увеличивают риск развития кровотечений. В рамках клинических исследований Эликвис® не применяли у пациентов, перенесших неотложные оперативные вмешательства по поводу перелома шейки бедра, поэтому его эффективность и безопасность у данной категории пациентов не изучалась. Применение при нарушениях функции печени Следует соблюдать осторожность при приеме препарата Эликвис пациентами с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класса А или В по Чайлд-Пью), при этом коррекции дозы не требуется. Применение препарата у больных с тяжелой печеночной недостаточностью не рекомендуется. Применение при нарушениях функции почек У больных с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени со снижением КК до 15 мл/мин коррекции дозы препарата не требуется. Данные по применению препарата у пациентов, имеющих КК< 15 мл/мин, а также у пациентов находящихся на диализе, отсутствуют. Применение препарата Эликвис у данной категории пациентов не рекомендуется Применение у детей Противопоказан детям до 18 лет Применение у пожилых пациентов Коррекции дозы препарата у пациентов пожилого возраста не требуется.

Применение при беременности и кормлении грудью

Применение при беременности 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. Применение в период грудного вскармливания 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 фертильность Апиксабан не влиял на фертильность в исследованиях на животных.

Побочные действия

Нежелательные реакции были отмечены у 11% пациентов получавших апиксабан в дозе -2,5 мг 2 раза в день. Как и при применении других антикоагулянтов, кровотечение может возникнуть у пациентов с факторами риска, такими как, органическое поражение связанное с кровотечением. Наиболее частыми побочными эффектами были анемия; кровотечение; гематомы; тошнота. Нежелательные реакции, развившиеся у пациентов, перенесших ортопедическое оперативное вмешательство, на фоне терапии апиксабаном представлены ниже. Далее под частотой побочных реакций понимается: часто - ≥1/100, меньше 1/10, нечасто -≥1/1000, меньше 1 /100, редко-больше 1/10000, меньше 1/1000. Со стороны крови и лимфатической системы: Часто анемия (в том числе послеоперационная и постгеморрагическая, сопровождающаяся соответствующими изменениями результатов лабораторных исследований); Нечасто тромбоцитопения (в том числе снижение количества тромбоцитов). Со стороны иммунной системы: Редко гиперчувствительность. Со стороны органа зрения: Редко кровоизлияния в ткани глазного яблока (в том числе кровоизлияние в конъюнктиву). Со стороны сердечно-сосудистой системы: Часто кровотечение (в том числе гематома, вагинальные и уретральные кровотечения); Нечасто артериальная гипотензия (в том числе гипотензия во время процедуры). Со стороны дыхательной системы: Нечасто носовое кровотечение; Редко кровохарканье. Со стороны желудочно-кишечного тракта: Часто тошнота; Нечасто желудочно-кишечное кровотечение (в том числе 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 аланинаминотрансферазы); повышение активности аспартатаминотрансферазы; гамма-глутамилтранспептидазы; патологические изменения функциональных проб печени; повышение активности щелочной фосфатазы в крови; повышение концентрации билирубина в крови. Со стороны опорно-двигательного аппарата: Редко мышечное кровоизлияние. Со стороны мочевыделительной системы: Нечасто гематурия (в том числе соответствующие изменения результатов лабораторных исследований). Прочие: Часто закрытая травма; Нечасто кровоизлияния и кровотечение после выполнения инвазивных процедур (в том числе гематома после процедуры, кровотечение из послеоперационной раны, гематома в области пункции сосуда и в месте установки катетера); наличие отделяемого из раны; кровоизлияние в области разреза (в том числе 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 изменялось). 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 апиксабана: Ингибиторы изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина Комбинация апиксабана с кетоконазолом (в дозе 400 мг, 1 раз/), 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 должен применяться с осторожностью у пациентов, получающих системную терапию азоловыми противогрибковыми средствами, в частности кетоконазолом, или другими мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. Препараты, в умеренной степени снижающие скорость выведения апиксабана или ингибирующие изофермент CYP3A4 и/или Р-гликопротеин, как ожидается, приведут к повышению концентрации апиксабана в плазме крови в меньшей степени. Например, дилтиазем (умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и слабый ингибитор Р-гликопротеина) в дозе 360 мг 1 раз.

Особые указания

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. Выполнение спинальной, эпидуральной анестезии или пункций у пациентов, получающих Эликвис При 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. 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 рисков. Эликвис не оказывает существенного влияния на способность к управлению автомобилем и работе с механизмами.

Условия хранения

В сухом месте