Инструкция по применению
Эликвис Таблетки покрытые пленочной оболочкой 5 мг 60 шт

Характеристики

Форма выпуска: Таблетки покрытые оболочкой
Страна: Ирландия
Производитель: Пфайзер
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Апиксабан
Количество в упаковке: 60
Дозировка действующего вещества: 5 мг
Срок годности: 36.0



Действующее вещество

Апиксабан

Состав

Действующее вещество: Апиксабан(Apixaban)Концентрация действующего вещества (мг): 5

Форма выпуска

Таблетки покрытые оболочкой

Фармакокинетика

Всасывание Абсолютная биодоступность апиксабана достигает 50% при его применении в дозах до 10 мг. Апиксабан быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная его концентрация (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 10 мг имеет линейный характер. При приеме апиксабана в дозах выше 25 мг отмечается ограничение всасывания препарата, что сопровождается снижением его биодоступности. Показатели метаболизма апиксабана характеризуются низкой или умеренной меж- и внутрииндивидуальной вариабельностью (соответствующие значения коэффициента вариации составляют -20% и -30%, соответственно). После перорального приема

апиксабана в дозе 10 мг в виде 2 измельченных таблеток по 5 мг, разведенных в 30 мл воды, экспозиция препарата была сопоставима с таковой после перорального приема 2 целых таблеток апиксабана по 5 мг. После перорального приема апиксабана в дозе 10 мг в виде 2 измельченных таблеток по 5 мг с 30 г яблочного пюре значения Cmax и AUC были на 21% и 16% соответственно ниже, чем после приема 2 целых таблеток по 5 мг. После введения через назогасгральный зонд измельченной таблетки апиксабана в дозе 5 мг, разведенной в 60 мл 5% водного раствора декстрозы (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. 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. Основной путь выведения - через кишечник. Почечная экскреция апиксабана составляет приблизительно 27% от его общего клиренса. Общий клиренс апиксабана составляет приблизительно 3,3 л/ч, период полувыведения (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 и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Нарушение функции почек 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 - от 51 мл/мин до 80 мл /мин), средней (клиренс креатинина - от 30 мл/мин до 50 мл/мин) и тяжелой степени (клиренс креатинина - 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 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. 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 А и В по классификации Чайлд-Пью, соответственно) по сравнению со здоровыми добровольцами. Изменения анти-FXa активности и МНО у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести и здоровых добровольцев были сопоставимы. 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. Пол Экспозиция апиксабана у женщин была на 18% выше, чем у мужчин. Раса и этническое происхождение Результаты, полученные в рамках исследований I фазы, свидетельствуют об отсутствии значимых различий фармакокинетики апиксабана между представителями европеоидной, монголоидной и негроидной рас. Результаты анализов фармакокинетики в различных популяциях, выполненных в рамках программы клинических исследований апиксабана, включавших пациентов, получавших апиксабан после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, в целом соответствуют результатам исследований 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 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, получавших апиксабан в клинических исследованиях II и III фазы, соответствовала таковой 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 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 в сутки в соответствии с исходной схемой. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, таблетку препарата Эликвис® можно измельчить и развести в воде или 5% водной декстрозе (5ДВ) или яблочном соке или смешать с яблочным пюре и незамедлительно принять внутрь (см. раздел "Фармакологические свойства"). В качестве альтернативы таблетку препарата Эликвис® можно измельчить и развести в 60 мл воды или 5ДВ и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд (см. раздел "Фармакологические свойства"). Лекарственное вещество в измельченных таблетках препарата Эликвис® сохраняет стабильность в воде, 5ДВ, яблочном соке и яблочном пюре до 4 часов. 1. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12-24 ч после оперативного вмешательства). При принятии решения о времени начала терапии врачам следует принять во внимание потенциальный положительный эффект от ранней антикоагулянтной терапии в профилактике венозной тромбоэмболии наравне с риском развития постоперационного кровотечения. У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава - от 10 до 14 дней. 2. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг 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 ≥ 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л). Терапию следует продолжать длительное время.

3. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): 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. 4. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА апиксабаном в дозе 5 мг два раза в сутки или другим антикоагулянтом, как указано в таблице 2.   Таблица 2   Дозировки Максимальная суточная доза Лечение тромбоза глубоких вен, ТЭЛА 10 мг два раза в сутки в течение первых 7 дней 20 мг Далее 5 мг два раза в сутки 10 мг Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, ТЭЛА после 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. 2,5 мг два раза в сутки 5 мг   Общую длительность терапии следует подбирать индивидуально после тщательной оценки соотношения пользы от приема препарата и риска развития кровотечения (см. раздел "Особые указания"). Применение у пациентов с нарушением функции почек Для пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени применимы следующие рекомендации: не требуется коррекции дозы при применении апиксабана для профилактики тромбоза глубоких вен у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, для лечения тромбоза глубоких вен, для лечения ТЭЛА и профилактики рецидивов тромбоза глубоких вен, ТЭЛА (см. раздел "Фармакологические свойства"); при применении апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и концентрацией креатинина ≥ 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 снйжения дозы (возраст, масса тела) коррекции терапии не требуется (см. раздел "Фармакологические свойства"). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин) применимы следующие рекомендации (см. разделы "Особые указания" и "Фармакологические свойства"): апиксабан следует применять с осторожностью для профилактики тромбоза глубоких вен у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, для лечения тромбоза глубоких вен, для лечения ТЭЛА и профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, ТЭЛА; у пациентов с фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана 2,5 мг два раза в сутки. Нет данных о применении апиксабана у пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин, а также у пациентов, находящихся на диализе. В связи с этим применение препарата Эликвис® у таких пациентов

противопоказано (см. раздел "Особые указания" и "Фармакологические свойства"). Применение у пациентов с нарушением функции печени Препарат Эликвис® противопоказан у пациентов с заболеваниями печени, сопровождающимися нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений (см. раздел "Противопоказания"). Применение препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью противопоказано (см. раздел "Противопоказания"). 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 (см. разделы "Особые указания" и "Фармакологические свойства"). Из клинических исследований были исключены пациенты, у которых отмечали повышение активности печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) /аспартатаминотрансферазы (АСТ) в два раза выше верхней границы нормы или общего билирубина в полтора и более раз выше верхней границы нормы. В связи с этим следует с осторожностью применять апикеабан у пациентов этой группы (см. разделы "Особые указания" и "Фармакологические свойства"). Следует оценить функцию печени до начала терапии препаратом Эликвис®. Применение у пожилых пациентов Коррекции дозы препарата у пациентов пожилого возраста не требуется (исключение составляют пациенты, указанные в п. 2 - применение при фибрилляции предсердий). Масса тела Коррекции дозы в зависимости от массы тела пациента не требуется (исключение составляют пациенты, указанные в п. 2 - применение при фибрилляции предсердий). 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. 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. Кардиоверсия Пациенты с фибрилляцией

предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, могут начать или продолжить применение препарата Эликвис®. Пациентам, не проходившим лечение антикоагулянтами, перед проведением кардиоверсии необходимо назначить, по крайней мере. 5 доз препарата Эликвис® по 5 мг два раза в сутки (по 2,5 мг два раза в сутки для пациентов, которым требуется уменьшение дозы (см. пункт 2 раздела "Способ применения и дозы")) для достижения адекватной антикоагуляции. В случае если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис®, 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. пункт 2 раздела "Способ применения и дозы"). Необходимо принять нагрузочную дозу, по крайней мере, за 2 часа до проведения кардиоверсии. Перед проведением кардиоверсии необходимо получить подтверждение о надлежащем приеме препарата Эликвис®. При принятии решения о назначении и продолжительности лечения необходимо опираться на установленные рекомендации по применению антикоагулянтов у пациентов, которым требуется проведение кардиоверсии. При временном перерыве в лечении препаратом (случайном или преднамеренном) возрастает риск тромбоза. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости избегать перерывов в лечении препаратом. При временном прекращении антикоагулянтной терапии по любым причинам она должна быть возобновлена как можно скорее.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. 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. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют).

Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном, когда нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера или когда нефракционированный гепарин применяется при катетерной аблации фибрилляции предсердий (см. раздел "Особые указания" и "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"). Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью: Риск развития кровотечений Не рекомендуется применение препарата при заболеваниях печени, сопровождающихся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Необходимо прекратить применение препарата при появлении тяжелого кровотечения. При возникновении осложнения в виде кровотечения, терапия препаратом должна быть остановлена; также необходимо установить источник кровотечения. Среди возможных вариантов остановки кровотечения могут быть рассмотрены хирургический гемостаз или трансфузия свежезамороженной плазмы, при жизнеугрожающих состояниях, которые невозможно контролировать с помощью вышеперечисленных методов, можно рассмотреть возможность введения концентрата протромбинового комплекса (КПК) или рекомбинантного фактора свертывания крови VIIa. У здоровых добровольцев обратимость фармакодинамических эффектов препарата Эликвис® по результатам теста генерации тромбина наблюдалась после инфузии КПК, содержащего 4 фактора свертывания крови. Однако опыт клинического применения КПК, содержащего 4 фактора свертывания крови, с целью остановки кровотечения у пациентов, получающих препарат Эликвис®, отсутствует. Опыт применения рекомбинантного фактора VIIa у пациентов, получающих терапию апиксабаном, на данный момент нет. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении апиксабана с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) (в том числе с ацетилсалициловой кислотой) в связи с тем, что данные препараты увеличивают риск развития кровотечений. Одновременное применение препарата Эликвис® и ацетилсалициловой кислоты (АСК) у пожилых пациентов требует осторожности ввиду потенциально более высокого риска кровотечения.

Применение при беременности и кормлении грудью

Применение при беременности 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. Применение в период грудного вскармливания 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 (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. При необходимости применения препарата Эликвис® следует принять решение об отмене приема препарата или прекращении грудного вскармливания. Влияние на фертильность Апиксабан не влиял на фертильность в исследованиях на животных.

Побочные действия

Частыми нежелательными реакциями были кровотечение, кровоподтек, носовое кровотечение и гематома (см. профиль побочных реакций и их частоту по показаниям ниже). Под частотой побочных реакций понимается: часто - ≥ 1/100, < 1/10, нечасто - ≥ 1/1000, < 1/100, редко - ≥ 1/10000, < 1/1000. Системно-органный класс Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава (нВТЭ) Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с НКФП с одним или болеефакторами риска (НКФП) Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА (лВТЭ) Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы   Анемия Часто - - Тромбоцитопения Нечасто - - Нарушения со стороны иммунной системы   Гиперчувствительность, аллергический отек и анафилаксия Редко Нечасто - Кожный зуд Нечасто Нечасто Нечасто* Нарушения со стороны нервной системы Внутричерепные кровоизлияния - Нечасто Редко Нарушения со стороны органа зрения Кровоизлияния в ткани глазного яблока (в том числе кровоизлияние в конъюнктиву) Редко Часто Нечасто Нарушения со стороны сосудов Кровотечения, гематомы Часто Часто Часто Артериальная гипотензия (включая гипотензию во время процедуры) Нечасто   Внутрибрюшное кровотечение - Нечасто - Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Носовое кровотечение Нечасто Часто Часто Кровохарканье Редко Нечасто Нечасто Кровотечение из дыхательных путей - Редко Редко Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Тошнота Часто - -

Желудочно-кишечное кровотечение Нечасто Часто Часто Геморроидальное кровотечение, кровотечение в ротовой полости - Нечасто - Наличие неизмененной крови в кале Нечасто Нечасто Нечасто Ректальное кровотечение, кровотечение из десен Редко Часто Часто Забрюшинное кровотечение br> - Редко - Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей Повышение активности трансаминаз, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы, патологические изменения функциональных проб печени, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение концентрации билирубина в крови Нечасто - - Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей Кожная сыпь - Нечасто - Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани Мышечное кровоизлияние Редко - - Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей Гематурия Нечасто Часто Часто Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез Межменструальные вагинальные кровотечения, урогенитальные кровотечения - Нечасто Нечасто Общие расстройства и нарушения в месте введения Кровотечение в месте введения - Нечасто _ Лабораторные и инструментальные данные Положительная реакция при анализе кала на скрытую кровь - Нечасто Нечасто Травмы, интоксикации и осложнения процедур Закрытая травма Часто Часто Часто Кровоизлияния и кровотечения 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 Нечасто - - Травматическое кровотечение, кровотечение после проведения процедуры, кровоизлияние в области разреза - Нечасто Нечасто * не отмечали случаев генерализованнбго кожного зуда в исследовании CV185057 (длительная профилактика ВТЭ). Применение препарата Эликвис® 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.

Передозировка

Антидот не известен. При передозировке возрастает риск кровотечений. Не ожидается, что применение гемодиализа при передозировке апиксабана будет эффективной мерой. В рамках контролируемых клинических исследований апиксабан принимался перорально здоровыми добровольцами в дозах до 50 мг/сутки в течение от 3 до 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. В случае передозировки данного препарата можно рассмотреть вопрос о применении активированного угля. При введении здоровым добровольцам активированного угля через 2 и 6 часов после приема апиксабана в дозе 20 мг, площадь под кривой концентрация-время (AUC) для апиксабана уменьшалась на 50% и 27% соответственно (Cmax не изменялось). Период полувыведения апиксабана уменьшался с 13,4 до 5,3 и 4,9 часа соответственно.

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 в сутки), 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. Не рекомендуется применение препарата Эликвис® у пациентов, получающих одновременно системное лечение мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина, такими как антимикотики группы азолов (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) и ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир) (см. раздел "Особые указания"). Препараты, не относящиеся к мощным ингибиторам изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина (например, дилтиазем, напроксен, кларитромицин, амиодарон, верапамил, хинидин), по-видимому, приведут к повышению концентрации апиксабана в плазме крови в меньшей степени. Коррекция дозы апиксабана при его комбинации с другими препаратами, не являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина, не требуется. Например, дилтиазем (умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и слабый ингибитор Р-гликопротеина) в дозе 360 мг 1 раз в сутки, приводил к повышению средних значений AUC апиксабана в 1,4 раза и средних значений Cmax - в 1,3 раза. Напроксен (является ингибитором Р-гликопротеина, но не изофермента CYP3A4) при применении в дозе 500 мг вызывал повышение средних значений AUC и Cmax апиксабана в 1,5 и 1,6 раза, соответственно. Кларитромицин (ингибитор Р-гликопротеина и мощный ингибитор изофермента CYP3A4) в дозе 500 мг 2 раза в сутки приводил к повышению средних значений AUC и Cmax апиксабана в 1,6 и 1,3

раза, соответственно. Индукторы изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина Сочетание 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, так как при этом эффективность может быть снижена (см. раздел "Особые указания"). Антикоагулянты, ингибиторы агрегации тромбоцитов и НПВП В связи с высоким риском возникновения кровотечения одновременное применение с любыми другими антикоагулянтами противопоказано (см. раздел "Противопоказания"). После совместного введения эноксапарина (однократно, в дозе 40 мг) и апиксабана (однократно, в дозе 5 мг) отмечался аддитивный эффект данных лекарственных средств на активность FXa. Признаков фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия апиксабана с ацетилсалициловой кислотой (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) и ацетилсалициловой кислоты (162 мг, 1 раз в сутки) или прасугреля (60 мг с последующей дозой 10 мг один раз в день) в I фазе клинического исследования не приводило к увеличению времени кровотечения или более выраженному угнетению агрегации тромбоцитов по сравнению с применением этих антиагрегантов в монотерапии. Повышение показателей системы свертывания крови (протромбинового времени, МНО и АЧТВ) соответствовало эффектам апиксабана при применении в монотерапии. У пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НФП) с острым коронарным синдромом (ОКС) и/или перенесшим чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) терапию препаратом Эликвис® можно назначать в сочетании с антиагрегантами (см. раздел "Особые указания"). Напроксен (500 мг), который является ингибитором Р-гликопротеина, увеличивает средние значения AUC и Cmax 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 Эликвис® следует с осторожностью применять одновременно с НПВП, АСК или ингибиторами P2Y12, так как эти лекарственные препараты обычно повышают риск кровотечения. Не рекомендуется одновременно применять другие препараты, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений, таких как: тромболитические лекарственные средства, антагонисты рецепторов к гликопротеинам IIb/IIIa, дипиридамол, декстран и сульфинпиразон. Комбинирование с другими лекарственными средствами Не было выявлено клинически значимого фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия апиксабана с атенололом или фамотидином. Комбинирование апиксабана (в дозе 10 мг) с атенололом (в дозе 100 мг) не приводило к развитию клинически значимых изменений параметров фармакокинетики апиксабана, однако оно сопровождалось снижением средних значений AUC и 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 средств В исследованиях in vitro апиксабан не ингибировал активность изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4 (ингибирующая концентрация (IC50) > 45 мкмоль/л) и в то же время слабо подавлял активность изофермента CYP2C19 (IC50 > 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 P-gp, показатели AUC или Cmax 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 Cmax 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 " Передозировка").

Особые указания

Риск кровотечений Как и в случае других антикоагулянтов, пациентов, получающих препарат Эликвис®, необходимо тщательно наблюдать на предмет признаков кровотечения. При состояниях с высоким риском развития кровотечений препарат рекомендуется применять с осторожностью. Применение препарата Эликвис® следует прекратить при развитии тяжелого кровотечения (см. разделы " Побочное действие" и "Передозировка"). 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 " Фармакологические свойства"). Взаимодействие с другими лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз В связи с высоким риском возникновения кровотечения одновременное применение с любыми другими антикоагулянтами противопоказано (см. раздел "Противопоказания"). Одновременное применение препарата Эликвис® с антиагрегантами повышает риск кровотечения (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"). Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Эликвис® с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и ингибиторами обратного захвата серотонина и норэпинефрина (норадреналина) или НПВП, включая АСК. После хирургического вмешательства не рекомендуется применять одновременно с препаратом Эликвис® другие ингибиторы агрегации тромбоцитов (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"). В клиническом исследовании у пациентов с фибрилляцией предсердий с ОКС и/или перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с запланированным периодом лечения ингибитором P2Y12 с АСК или без нее, было изучено применение пероральных антикоагулянтов (апиксабана или антагониста витамина К - АВК) в течение 6 месяцев. Риск больших кровотечений по критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis - ISTH) или клинически значимых небольших кровотечений (КЗНБ) был статистически значимо ниже при применении препарата Эликвис® (24,7% в год) по сравнению с применением АВК (35,8% в год). Сопутствующее применение АСК повышало риск развития больших кровотечений по

критериям ISTH или КЗНБ кровотечений с 21,0% в год до 40,5% в год при добавлении антикоагулянта (апиксабана или АВК) к терапии ингибитором P2Y12. В частности, добавление АСК повышало риск развития больших или КЗНБ кровотечений у пациентов, получавших апиксабан и АВК, соответственно с 16,4% до 33,1% в год и с 26,1% в год до 48,4% в год. Отмечалось статистически значимое повышение риска кровотечений при применении тройной терапии апиксабаном, ацетилсалициловой кислотой (АСК) и клопидогрелом в клиническом исследовании у пациентов с острым коронарным синдромом без фибрилляции предсердий с высоким риском тромбоза и несколькими сопутствующими сердечными и несердечными заболеваниями. В другом клиническом исследовании с участием пациентов с фибрилляцией предсердий одновременное применение АСК приводило к повышению риска развития больших кровотечений и на фоне приема апиксабана и на фоне приема варфарина. В этом клиническом исследовании сочетанная терапия двумя антиагрегантами применялась редко. Применение тромболитических средств для лечения острого ишемического инсульта Опыт применения тромболитических средств для лечения острого ишемического инсульта у пациентов, получающих апиксабан, весьма ограничен. Пациенты с искусственными клапанами сердца Безопасность и эффективность препарата у пациентов с искусственными клапанами сердца с фибрилляцией предсердий и без нее не изучалась. Применение препарата Эликвис® для этой группы пациентов не рекомендуется. Хирургические и инвазивные процедуры Применение препарата Эликвис® 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 Эликвис® 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 ч после отмены апиксабана перед хирургическими вмешательствами. После инвазивной процедуры или хирургического вмешательства применение препарата Эликвис® следует возобновить как можно скорее при условии, что это допускает клиническая ситуация и установился достаточный гемостаз (информация о кардиоверсии приведена в разделе " Способ применения и дозы"). У пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом Эликвис® перед катетерной

аблацией. Временное прекращение терапии Прекращение применения антикоагулянтов, включая препарат Эликвис®, 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 Эликвис®, ее следует возобновить как можно скорее. Лечение тромбоза глубоких вен и ТЭЛА Не рекомендуется заменять терапию нефракционированным гепарином на препарат Эликвис® в период инициации терапии пациентов с ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой, возможным проведением тромболизиса или тромбэктомии легочной артерии, так как безопасность и эффективность апиксабана в данных клинических ситуациях не установлены. Пациенты с онкологическими заболеваниями Эффективность и безопасность апиксабана при лечении ТГВ, лечении ТЭЛА и профилактике рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА (лВТЭ) у пациентов с активно прогрессирующим злокачественным новообразованием не установлены. Пациенты с почечной недостаточностью Ограниченные клинические данные показывают, что у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) увеличиваются концентрации апиксабана в плазме, что может повышать риск кровотечения. Для лечения ТГВ, лечения ТЭЛА и профилактики рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА (лВТЭ) апиксабан у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) (см. разделы "Способ применения и дозы" и "Фармакологические свойства") следует применять с осторожностью. Для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с НФП, пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) и пациентов с уровнем сывороточного креатинина ≥ 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 "Способ применения и дозы"), 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 "Способ применения и дозы" и "Фармакологические свойства"). Пожилые пациенты С возрастом риск кровотечения может повышаться (см. раздел "Фармакологические свойства"). Также одновременное применение препарата Эликвис® и АСК у пожилых пациентов требует осторожности ввиду потенциально более высокого риска кровотечения. Масса тела При малой массе тела (< 60 кг) риск кровотечения может повышаться (см. раздел "Фармакологические свойства"). Пациенты с печеночной недостаточностью Препарат Эликвис® противопоказан пациентам с заболеванием печени, связанным с коагулопатией и клинически значимым риском развития кровотечения

(см. раздел "Противопоказания"). Препарат не рекомендуется принимать пациентам с тяжелым нарушением функции печени (см. раздел " Фармакологические свойства"). Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести (стадия А или В по классификации Чайлда-Пью) (см. разделы "Способ применения и дозы" и "Фармакологические свойства"). Пациенты с повышенными уровнями печеночных ферментов АЛТ/АСТ > 2 х ВГН или общего билирубина ≥ 1,5 х ВГН были исключены из клинических исследований. Поэтому в данной популяции препарат Эликвис® следует применять с осторожностью (см. раздел "Фармакологические свойства"). Перед началом применения препарата Эликвис® необходимо проверить биохимические показатели функции печени. Взаимодействие с ингибиторами цитохрома Р450 и ингибиторами Р-gp Не рекомендуется применение препарата Эликвис® у пациентов, получающих одновременно системное лечение мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина, такими как антимикотики 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 "Взаимодействие с другими лекарственными средствами") или выше в присутствии дополнительных факторов, которые также увеличивают экспозицию апиксабана (например, тяжелое нарушение функции почек). Взаимодействие с индукторами изофермента CYP3A4 и P-gp Одновременное применение препарата Эликвис® с мощными индукторами изофермента CYP3A4 и индукторами P-gp (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и препаратами зверобоя продырявленного) может также приводить к снижению концентрации апиксабана в плазме крови (примерно на 50%). В клиническом исследовании с участием пациентов с фибрилляцией предсердий отмечали снижение эффективности и повышенный риск кровотечений при одновременном применении апиксабана и мощных индукторов изофермента CYP3A4 и P-gp по сравнению с применением апиксабана в монотерапии. Следующие рекомендации применимы к пациентам, получающим системную терапию мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-gp (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"): с целью профилактики венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, профилактики инсульта и системной тромбоэмболии при неклапанной фибрилляции предсердий, а также для профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА, апиксабан следует применять с осторожностью; для лечения ТГВ и ТЭЛА, апиксабан не следует применять, так как эффективность может быть снижена. Оперативные вмешательства, связанные с переломом шейки бедра Эффективность и безопасность апиксабана в клинических исследованиях у пациентов после оперативного вмешательства по

поводу перелома шейки бедра не оценивались. Поэтому он не рекомендуется для данных пациентов. Лабораторные параметры Влияние механизма действия апиксабана на показатели свертываемости крови (например, протромбиновое время (ПВ), МНО и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)) соответствовало ожидаемому. Наблюдавшиеся изменения этих показателей свертываемости крови при предполагаемой терапевтической дозе были невелики и имели существенную вариабельность (см. раздел "Фармакологические свойства"). Информация о вспомогательных веществах Препарат Эликвис® содержит лактозу. Пациенты с редкими наследственными нарушениями, такими как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность Лаппа или глюкозо-галактозная мальабсорбция не должны принимать препарат Эликвис®. Выполнение спинальной, эпидуральной анестезии или пункций у пациентов, получающих препарат Эликвис® При выполнении спинальной или эпидуральной анестезии либо диагностической пункции данных областей у пациентов, получающих антитромботические средства с целью профилактики тромбоэмболий, имеется риск развития эпидуральных или спинальных гематом, которые, в свою очередь могут являться причиной стойких или необратимых параличей. Данный риск может еще более возрастать при использовании установленного эпидурального катетера в послеоперационном периоде или при параллельном применении других лекарственных средств, влияющих на гемостаз. Установленные эпидуральные или субарахноидальные катетеры должны быть удалены как минимум за 5 ч до введения первой дозы препарата Эликвис®. Риск также может возрастать при травматичных или повторных эпидуральных или спинальных пункциях. Пациентов необходимо часто проверять на предмет проявлений и симптомов неврологического дефицита (например, онемение или слабость в ногах, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологического отклонения от нормы необходимо проведение срочной диагностики и лечения. До нейроаксиального вмешательства врачу следует проанализировать соотношение потенциальной пользы и риска для пациентов, которые получают антикоагулянтную терапию или будут получать ее для профилактики тромбоза. Клинический опыт применения апиксабана у пациентов с установленным интратекальным или эпидуральным катетером отсутствует. В случае необходимости данной ситуации, основываясь на фармакокинетических особенностях апиксабана, следует соблюдать интервал в 20-30 ч (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. Пациенты с антифосфолипидным синдромом Прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК), включая препарат Эликвис®, не рекомендуются для применения у пациентов с диагностированным антифосфолипидным синдромом (АФС) и тромбозами в анамнезе, особенно при наличии всех трех положительных тестов (на выявление волчаночного антикоагулянта, антител против кардиолипина и антител против бета-2-гликопротеина I). У этих пациентов применение ПОАК может приводить к повышению частоты рецидивов тромботических явлений по сравнению с антагонистами витамина К. Эффективность и безопасность препарата Эликвис® у пациентов с АФС не установлены. Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами Препарат Эликвис® не влияет или влияет несущественно на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

Условия хранения

Беречь от детей