

Склад

діюча речовина: аrixaban;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг апіксабану;

допоміжні речовини: лактоза безводна, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат, Opadry® II Pink (гіпромелоза 15 сР; лактоза, моногідрат; титану діоксид (Е 171); триацетин; заліза оксид червоний (Е 172)).

Лікарська форма

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: рожеві, овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням «894» з одного боку та «5» – з іншого.

Фармакотерапевтична група

Антитромботичні лікарські засоби. Прямі інгібітори фактора Ха. Код АТХ В01 АF02.

Показання

Профілактика інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки, вік від 75 років, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації).

Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), а також профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА у дорослих (інформація стосовно пацієнтів, які страждають на ТЕЛА та мають нестабільну гемодинаміку, наведена у розділі «Особливості застосування»).

Протипоказання

Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого допоміжного компонента.

Клінічно значуща активна кровотеча.

Захворювання печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі.

Патологія або стан, що супроводжується значним ризиком сильної кровотечі (наприклад, наявна або нещодавно перенесена виразкова хвороба шлунково-кишкового тракту, наявність злоякісних новоутворень з високим ризиком кровотечі, свіжі травми головного або спинного мозку, нещодавно перенесені операції на головному, спинному мозку або офтальмологічні втручання, нещодавні внутрішньочерепні кровотечі, діагностоване або підозрюване варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, аневризми судин, виражені внутрішньохребтові або внутрішньочерепні судинні аномалії).

Одночасне застосування будь-яких інших антикоагулянтів, наприклад нефракціонованого гепарину, низькомолекулярних гепаринів (еноксапарин, дальтепарин тощо), похідних гепарину (фондапаринукс тощо), пероральних антикоагулянтів (варфарин, ривароксабан, дабігатран тощо), за винятком специфічних випадків зміни антикоагулянтної терапії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»): або введення нефракціонованого гепарину у дозах, необхідних для забезпечення прохідності центрального венозного або артеріального катетера, або введення нефракціонованого гепарину під час катетерної абляції для лікування фібриляції передсердь (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Інгібітори CYP3A4 та P-gp.

Одночасне застосування апіксабану та кетоконазолу (400 мг 1 раз на день), який є потужним інгібітором CYP3A4 та P-gp, призводило до 2-кратного збільшення середньої AUC та 1,6-кратного збільшення середньої C_{max} апіксабану.

Еліквіс не рекомендовано призначати пацієнтам, які отримують системне лікування потужними інгібіторами CYP3A4 та P-gp такими як азольні антимікотики (наприклад кетоконазол, ітраконазол, вориконазол та посаконазол) або інгібітори протеази ВІЛ (наприклад ритонавір) (див. розділ «Особливості застосування»).

Очікується, що активні речовини, які не розглядаються як потужні інгібітори CYP3A4 та/або P-gp (наприклад аміодарон, кларитроміцин, дилтіазем, флуконазол, напроксен, квінідин, верапаміл), будуть менш інтенсивно підвищувати концентрацію апіксабану у плазмі. Немає потреби у корекції дози апіксабану при його одночасному застосуванні з речовинами, які не є сильними

інгібіторами CYP3A4 та/або P-гр. Наприклад, дилтіазем (у дозуванні 360 мг 1 раз на день), який вважається помірним інгібітором CYP3A4 та слабким інгібітором P-гр, призводив до 1,4-кратного збільшення середньої AUC та 1,3-кратного збільшення середньої C_{max} апіксабану. Напроксен (разова доза 500 мг) є інгібітором P-гр, але не впливає на CYP3A4. Цей препарат призводив до 1,5-кратного збільшення середньої AUC та 1,6-кратного збільшення середньої C_{max} апіксабану. Кларитроміцин (500 мг, двічі на день), інгібітор P-гр та сильний інгібітор CYP3A4 призводив до 1,6-разового та 1,3-разового збільшення середнього рівня AUC та C_{max} апіксабану відповідно.

Індуктори CYP3A4 та P-гр.

Одночасне застосування апіксабану та рифампіцину (потужний індуктор CYP3A4 та P-гр) призводило до зниження середніх AUC та C_{max} апіксабану приблизно на 54% та 42% відповідно. Одночасне застосування апіксабану та інших потужних препаратів-індукторів CYP3A4 та P-гр (наприклад фенітоїну, карбамазепіну, фенобарбіталу або препаратів звіробію) також може призвести до зниження концентрації апіксабану у плазмі крові. Корекція дози апіксабану не потрібна у разі його одночасного застосування з подібними препаратами.

Однак для профілактики інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (НФП) та для профілактики рецидивів ТГВ та ТЕЛА пацієнтам, які одночасно застосовують лікування потужними індукторами CYP3A4 та P-гр, апіксабан слід застосовувати з обережністю.

Апіксабан не рекомендований для лікування ТГВ і ТЕЛА у пацієнтів, яким одночасно застосовують системне лікування потужними індукторами CYP3A4 та P-гр, оскільки його ефективність може бути порушена (див. розділ «Особливості застосування»).

Антикоагулянти, інгібітори агрегації тромбоцитів, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) або інгібітори зворотного захоплення серотоніну/норадреналіну і (ІЗСН) та нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП).

У зв'язку зі зростанням ризику кровотечі застосування пацієнтам будь-яких інших антикоагулянтів протипоказане, за винятком конкретних обставин зміни антикоагулянтної терапії, коли нефракціонований гепарин вводиться в дозах, необхідних для забезпечення прохідності центрального венозного або артеріального катетера, або нефракціонований гепарин вводиться під час катетерної абляції для лікування фібриляції передсердь (див. розділ «Протипоказання»).

Після комбінованого введення еноксапарину (разова доза 40 мг) та апіксабану (разова доза 5 мг) спостерігався кумулятивний ефект щодо активності анти-Ха фактора.

При одночасному застосуванні апіксабану та ацетилсаліцилової кислоти (325 мг 1 раз на день) виражені фармакокінетичні або фармакодинамічні взаємодії були відсутні.

Одночасне застосування апіксабану з клопідогрелем (75 мг 1 раз на день) або з комбінацією 75 мг клопідогрелю та 162 мг ацетилсаліцилової кислоти 1 раз на день, або із прасугрелем (початкова доза – 60 мг, наступне дозування – 10 мг 1 раз на добу) у дослідженнях I фази не виявило значущого збільшення модельного часу кровотечі або додаткового інгібування агрегації тромбоцитів порівняно із застосуванням антитромбоцитарних препаратів без апіксабану. Підвищення показників згортання крові (ПЧ, МНС та аЧТЧ) узгоджувалось з ефектами апіксабану у монотерапії.

Напроксен (500 мг), який є інгібітором P-гр, призводив до 1,5-кратного збільшення середньої AUC та 1,6-кратного збільшення середньої C_{max} апіксабану. Апіксабан спричиняв відповідне підвищення показників згортання крові. Одночасне застосування напроксену та апіксабану не змінювало ефект напроксену щодо агрегації тромбоцитів, обумовленої впливом арахідонової кислоти, та не призводило до клінічно значущого збільшення часу кровотечі. Незважаючи на це, у окремих осіб може розвиватись більш виражена фармакодинамічна відповідь на одночасне введення антитромбоцитарних препаратів та апіксабану. Еліквіс слід з обережністю застосовувати у поєднанні з СІЗЗС/ІЗЗНС, НПЗП, ацетилсаліциловою кислотою та/або інгібіторами P2Y₁₂, оскільки ці лікарські препарати зазвичай збільшують ризик виникнення кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Наявний обмежений досвід одночасного застосування з іншими інгібіторами агрегації тромбоцитів (такими як антагоністи рецепторів GPIIb/IIIa, дипіридамолом, декстраном або сульфінпіразоном) або тромболітичними засобами. Оскільки такі засоби підвищують ризик кровотеч, одночасне їхнє застосування із препаратом Еліквіс не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші супутні препарати.

При одночасному застосуванні апіксабану та атенололу або фамотидину клінічно виражені фармакокінетичні або фармакодинамічні взаємодії не спостерігалися. Одночасне застосування 10 мг апіксабану та 100 мг атенололу не мало клінічно важливого впливу на фармакокінетику апіксабану. Після подальшого прийому двох лікарських препаратів одночасно середні значення AUC та C_{max} апіксабану

були нижчими на 15% та 18% відповідно порівняно із застосуванням як монотерапії. Одночасне застосування 10 мг апіксабану та 40 мг фамотидину не впливало на значення AUC або C_{\max} апіксабану.

Вплив апіксабану на інші лікарські препарати.

Дослідження апіксабану *in vitro* показали відсутність пригнічувального впливу цього препарату на активність CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 або CYP3A4 ($IC_{50} > 45$ мкмоль/л) та наявність слабого інгібіторного впливу на активність CYP2C19 ($IC_{50} > 20$ мкмоль/л) у концентраціях, значно більших за пікові концентрації препарату у плазмі крові пацієнтів. Апіксабан у концентраціях до 20 мкмоль/л не індукує активність CYP1A2, CYP2B6 або CYP3A4/5. Тому вважається, що апіксабан не змінюватиме показники метаболічного кліренсу супутніх препаратів, метаболізм яких відбувається за участю цих ферментів. Апіксабан не пригнічує значною мірою активність P-гр.

Як описано нижче, у дослідженнях за участю здорових добровольців апіксабан не призводив до значних змін фармакокінетики дигоксину, напроксену або атенололу.

Дигоксин. Одночасне застосування апіксабану (20 мг 1 раз на добу) та дигоксину, який є субстратом P-гр (0,25 мг 1 раз на добу), не змінювало AUC або C_{\max} дигоксину. Таким чином, апіксабан не пригнічує транспорт субстратів, обумовлений P-гр.

Напроксен. Одночасне застосування разових доз апіксабану (10 мг) та типового НПЗП напроксену (500 мг) не впливало на AUC або C_{\max} напроксену.

Атенолол. Одночасне застосування разових доз апіксабану (10 мг) та типового бета-блокатора атенололу (100 мг) не впливало на фармакокінетику атенололу.

Активоване вугілля.

Застосування активованого вугілля знижує рівні експозиції апіксабану (див. розділ «Передозування»).

Особливості щодо застосування

Ризик кровотечі.

Як і у разі прийому інших антикоагулянтів, пацієнти, які приймають Еліквіс, потребують ретельного нагляду з метою виявлення ознак кровотечі. Препарат необхідно застосовувати з обережністю при станах, які супроводжуються підвищеним ризиком кровотечі. У разі виникнення тяжкої кровотечі

застосування препарату Еліквіс слід припинити (див. розділ «Побічні реакції» та «Передозування»).

Хоча лікування апіксабаном не потребує регулярного контролю рівнів експозиції, у виняткових ситуаціях, коли інформація про рівень експозиції апіксабану може допомогти прийняти клінічне рішення (наприклад при передозуванні та невідкладному оперативному втручанні), може бути використаний метод кількісного визначення активності пригнічення фактора Ха Rotachrom[®] (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Існує лікарський засіб для нейтралізації активності інгібітора фактора Ха.

Пам'ятку пацієнта при застосуванні препарату Еліквіс можна знайти за посиланням www.pfizer.ua/node/2196.

Взаємодії з іншими лікарськими препаратами, що впливають на згортання крові.

У зв'язку зі зростанням ризику кровотечі паралельне лікування пацієнтів будь-якими іншими антикоагулянтами протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Застосування Еліквісу одночасно з антитромбоцитарними препаратами підвищує ризик кровотечі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід проявляти обережність, якщо пацієнти паралельно отримують лікування СІЗЗС або ІЗЗСН, або НПЗП, включаючи ацетилсаліцилову кислоту.

Після оперативного втручання не рекомендовано одночасно з апіксабаном призначати інші інгібітори агрегації тромбоцитів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Для пацієнтів з фібриляцією передсердь та станами, які потребують проведення моно- або подвійної антитромбоцитарної терапії, до початку комбінування такої терапії з апіксабаном слід ретельно зважити потенційну користь та ризику.

Під час клінічного дослідження за участю пацієнтів з фібриляцією передсердь одночасне застосування ацетилсаліцилової кислоти підвищувало ризик виникнення сильної кровотечі, пов'язаної з лікуванням апіксабаном, – з 1,8% на рік до 3,4% на рік, а ризик, пов'язаний з варфарином, з 2,7% на рік до 4,6% на рік. У цьому клінічному дослідженні паралельне застосування подвійної антитромбоцитарної терапії було обмеженим (2,1%) (див. розділ «Фармакодинаміка»).

У клінічне дослідження були залучені пацієнти із фібриляцією передсердь із ГКС та/або такі, що підлягають ЧКВ із плановим періодом лікування інгібітором P2Y12, із або без АСК, та пероральним антикоагулянтом (апіксабан або антагоністом вітаміну К (АВК)) протягом 6 місяців. Одночасний прийом АСК у суб'єктів, які отримували апіксабан, підвищував ризик масивної або немасивної клінічно значущої кровотечі за критеріями Міжнародного товариства з вивчення проблем тромбозу та гемостазу (ISTH) на 16,4–33,1% на рік (див. розділ «Фармакодинаміка»).

У ході клінічного дослідження за участю пацієнтів групи високого ризику, після перенесеного гострого коронарного синдрому без фібриляції передсердь, які мали одночасно кілька супутніх захворювань кардіологічного та некардіологічного характеру, та отримували ацетилсаліцилову кислоту або комбінацію ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю, застосування апіксабану супроводжувалось значним зростанням ризику сильних кровотеч за класифікацією ISTH – 5,13% на рік порівняно з групою плацебо, для якої цей ризик становив 2,04% на рік.

Застосування тромболітичних препаратів для лікування гострого ішемічного інсульту.

Досвід застосування тромболітичних препаратів для лікування гострого ішемічного інсульту у пацієнтів, що приймали апіксабан, надзвичайно обмежений (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти зі штучним клапаном серця.

Безпека та ефективність препарату Еліквіс не досліджувались у пацієнтів, які мають штучний клапан серця з або без артеріальної фібриляції. Тому застосування апіксабану не рекомендується у цьому випадку.

Пацієнти з антифосфоліпідним синдромом

Пероральні антикоагулянти прямої дії, включаючи апіксабан, не рекомендуються пацієнтам з тромбозом в анамнезі, у яких діагностовано антифосфоліпідний синдром. Зокрема, у пацієнтів, позитивних за трьома факторами (вовчаківий антикоагулянт, антитіла проти кардіоліпіну та бета-2-глікопротеїну I), лікування пероральними антикоагулянтами прямої дії може бути пов'язане зі збільшенням частоти повторних тромботичних подій у порівнянні з терапією антагоністами вітаміну К.

Хірургічні втручання та інвазивні процедури.

Лікування препаратом Еліквіс слід припинити щонайменше за 48 годин до проведення планової операції або інвазивних процедур з помірним чи високим ризиком розвитку кровотечі. Це стосується втручань для яких розвиток клінічно значущих кровотеч не може бути виключений та процедур, для яких ризик розвитку кровотечі є неприйнятним.

Лікування препаратом Еліквіс слід припинити щонайменше за 24 години до проведення планової операції або інвазивних процедур з незначним ризиком розвитку кровотечі. Це стосується втручань, під час проведення яких будь-які можливі кровотечі очікуються незначними за обсягом, некритичними для цієї ділянки або легко контрольованими.

Якщо операцію чи інвазивну процедуру неможливо відкласти, необхідно вжити відповідних застережних заходів, враховуючи підвищений ризик кровотечі. Слід зважити ризик виникнення кровотечі та ступінь невідкладності втручання.

Слід відновити лікування препаратом Еліквіс якомога швидше після хірургічного втручання або інвазивної процедури, за умови, що це дозволяє клінічна ситуація та були вжиті належні заходи для забезпечення гемостазу (для кардіоверсії див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнтам, які проходять катетерну абляцію для лікування фібриляції передсердь, немає потреби переривати лікування препаратом Еліквіс (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Тимчасове припинення лікування препаратом.

Припинення лікування антикоагулянтами (у тому числі апіксабаном) у зв'язку з активною кровотечею, проведенням планової операції або інвазивних процедур підвищує ризик розвитку тромбозу у пацієнтів. Слід уникати перерви у лікуванні, а у випадках, коли лікування Еліквісом необхідно тимчасово припинити (з будь-яких причин), слід якомога швидше відновити прийом препарату.

Пацієнти, які страждають на ТЕЛА, та мають нестабільну гемодинаміку, або пацієнти, які потребують тромболізу чи легеневої емболектомії.

Еліквіс не рекомендується застосувати як альтернативу нефракціонованому гепарину пацієнтам, які страждають на тромбоемболію легеневої артерії та мають нестабільну гемодинаміку або можуть проходити тромболіз чи легеневу емболектомію, оскільки безпека та ефективність апіксабану у зазначених клінічних ситуаціях не встановлені.

Пацієнти з активним раком.

Ефективність та безпека апіксабану у лікуванні ТГВ, лікуванні ТЕЛА та профілактиці рецидивів ТГВ та ТЕЛА (ВТЕл) для пацієнтів з активним раком не встановлені.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Деякі клінічні дані свідчать про те, що концентрація апіксабану у плазмі крові підвищена у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 15 – 29 мл/хв), що може підвищувати ризик кровотеч. Для профілактики венозної тромбоемболії (ВТЕ) під час планової операції з ендопротезування кульшового або колінного суглоба (ВТЕл), для лікування ТГВ, лікування ТЕЛА та профілактики рецидивів ТГВ та ТЕЛА (ВТЕл) апіксабан слід застосовувати з обережністю пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 15 – 29 мл/хв) (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

Для профілактики інсульту та системної емболії у пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь (НФП), у яких наявні тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну 15 – 29 мл/хв) або рівень сироваткового креатиніну \geq 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) у поєднанні з такими факторами, як вік понад 80 років або маса тіла менше 60 кг, потрібно застосовувати нижчу дозу апіксабану – 2,5 мг двічі на добу (див. розділ «Спосіб застосування»).

Клінічний досвід застосування апіксабану пацієнтам з кліренсом креатиніну $<$ 15 мл/хв або пацієнтам, які знаходяться на діалізі, відсутній, тому апіксабан не рекомендований для застосування цієї категорії пацієнтів (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

Пацієнти літнього віку.

З віком може підвищуватися ризик виникнення кровотеч (див. розділ «Фармакокінетика»).

Також препарат Еліквіс у поєднанні з ацетилсаліциловою кислотою для лікування пацієнтів літнього віку слід застосовувати з обережністю через підвищення ризику виникнення кровотечі.

Маса тіла.

Знижена маса тіла ($<$ 60 кг) може підвищити ризик виникнення кровотеч (див. розділ «Фармакокінетика»).

Печінкова недостатність

Еліквіс протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі (див. розділ «Протипоказання»).

Препарат не рекомендовано застосовувати для лікування пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (див. розділ «Фармакокінетика»).

Еліквіс слід з обережністю застосовувати для лікування пацієнтів з легкою або помірною печінковою недостатністю (клас А або В за Чайлдом – П'ю) (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

Пацієнтів з підвищеними рівнями ферментів печінки (аланінамінотрансфераза/аспартатамінотрансфераза (АЛТ/АСТ) перевищують верхню межу норми у більше ніж 2 рази) або загальним білірубіном, вищим за верхню межу норми в 1,5 або більше разів, не допускали до участі у клінічних дослідженнях. Тому Еліквіс слід з обережністю застосовувати для лікування цієї популяції пацієнтів (див. розділ «Фармакокінетика»). До початку лікування апіксабаном необхідно провести дослідження функцій печінки.

Взаємодії з інгібіторами як цитохрому Р450 3А4 (СУР3А4), так і Р-глікопротеїну (Р-гр).

Еліквіс не рекомендовано призначати пацієнтам, які отримують системне лікування потужними інгібіторами одночасно СУР3А4 та Р-гр, такими як азольні антимікотики (наприклад кетоконазол, ітраконазол, вориконазол та посаконазол) або інгібітори протеази ВІЛ (наприклад ритонавір). Ці лікарські засоби можуть збільшити експозицію апіксабану вдвічі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») або навіть більше за наявності додаткових факторів, здатних підвищувати експозицію апіксабану (таких як тяжке порушення функцій нирок).

Взаємодії з препаратами, які одночасно є індукторами СУР3А4 та Р-гр.

Одночасне застосування препарату Еліквіс та потужних препаратів-індукторів СУР3А4 та Р-гр (наприклад рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал або препаратів звіробую) може призвести до зниження експозиції апіксабану приблизно на 50%. У клінічному дослідженні за участю пацієнтів з фібриляцією передсердь одночасне застосування апіксабану та потужних індукторів одночасно СУР3А4 та Р-гр знижувало ефективність антикоагулянту та підвищувало ризик кровотечі порівняно із застосуванням апіксабану як монотерапії.

Для пацієнтів, які одночасно отримують лікування потужними індукторами СУР3А4 та Р-гр, застосовуються нижчезазначені рекомендації (див. розділ

«Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»):

- апіксабан слід застосовувати з обережністю для профілактики інсульту та системної емболії у пацієнтів з НФП та для профілактики рецидивів ТГВ та ТЕЛА;
- не слід застосовувати апіксабан для лікування ТГВ та ТЕЛА, оскільки його ефективність може бути порушена.

Лабораторні показники.

Результати аналізів згортання крові (наприклад протромбіновий час (ПЧ), міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС) та активований частковий тромбoplastиновий час (aЧТЧ)) змінюються відповідно до очікувань у зв'язку з механізмом дії апіксабану. Зміни, виявлені у результатах цих аналізів при застосуванні терапевтичних доз, є незначними та надзвичайно варіативними (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Інформація про допоміжні речовини.

Еліквіс містить лактозу. Цей лікарський препарат не слід приймати пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, пов'язаними з непереносимістю галактози, повною недостатністю лактази або синдромом порушення всмоктування глюкози та галактози.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Даних про застосування апіксабану вагітним жінкам немає.

Дослідження на тваринах не виявили безпосереднього або опосередкованого шкідливого впливу на репродуктивну функцію. Апіксабан не рекомендовано призначати під час вагітності.

Період годування груддю. Наразі невідомо, чи виділяється апіксабан або його метаболіти з грудним молоком людини. Інформація, отримана під час досліджень на тваринах, свідчить про виділення апіксабану у молоко. Неможливо виключити ризик для новонароджених та немовлят, яких годують груддю.

Слід прийняти рішення щодо припинення годування груддю або припинення/відмови від лікування апіксабаном.

Вплив на репродуктивну функцію. Дослідження на тваринах, яким безпосередньо вводили апіксабан, не виявили впливу цього препарату на фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Еліквіс не впливає або майже не впливає на швидкість реакції під час керування автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози

Спосіб застосування.

Препарат застосовують перорально. Еліквіс слід приймати, запиваючи водою, з їжею чи без їжі.

Для пацієнтів, які не можуть проковтнути цілі таблетки, таблетки препарату Еліквіс можна подрібнити і суспендувати у воді, 5%-му водному розчині декстрози або у яблучному соку, а також можна змішати з яблучним пюре; після цього одразу застосувати препарат перорально (див. розділ «Фармакокінетика»). Також таблетки препарату Еліквіс можна подрібнити і суспендувати у 60 мл води або 5%-му водному розчині декстрози і одразу ввести через назогастральний зонд (див. розділ «Фармакокінетика»).

Препарат Еліквіс у формі таблеток після подрібнення є стабільним у воді, 5%-му водному розчині декстрози, яблучному соку або яблучному пюре до 4 годин.

Дозування.

Профілактика інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь.

Рекомендована доза препарату Еліквіс становить 5 мг перорально двічі на день.

Зниження дози.

Для пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь та щонайменше двома з таких характеристик як: вік ≥ 80 років, маса тіла ≤ 60 кг або рівень креатиніну сироватки $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л), рекомендована доза препарату Еліквіс становить 2,5 мг перорально двічі на день (необхідно застосовувати препарат у дозуванні 2,5 мг).

Лікування слід проводити протягом тривалого часу.

Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), а також профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА.

Рекомендована доза препарату Еліквіс для лікування гострого тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) становить 10 мг перорально двічі на день протягом перших 7 днів. Потім препарат застосовують у дозуванні 5 мг перорально двічі на день. Згідно з діючими медичними

настановами, коротка тривалість лікування (щонайменше 3 місяці) повинна враховувати фактори ризику, що минають (наприклад нещодавнє хірургічне втручання, травма, іммобілізація).

Рекомендована доза препарату Еліквіс для профілактики рецидиву ТГВ та ТЕЛА становить 2,5 мг перорально двічі на добу. Якщо пацієнту показана профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА, дозу 2,5 мг двічі на добу слід починати приймати після завершення 6-місячного курсу лікування препаратом Еліквіс у дозі 5 мг двічі на добу або курсу лікування іншим антикоагулянтном, як зазначено у таблиці 7 (також див. «Фармакодинаміка»).

Таблиця 7

| Показання | Схема застосування |
|---|---|
| Лікування ТГВ або ТЕЛА | 10 мг двічі на добу протягом перших 7 днів |
| | з подальшим застосуванням дози 5 мг двічі на добу |
| Профілактика рецидиву ТГВ та/або ТЕЛА після завершення 6-місячного курсу лікування ТГВ або ТЕЛА | 2,5 мг двічі на добу |

Тривалість загального курсу лікування визначають індивідуально після ретельної оцінки переваг від лікування та ризику кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Пропуск прийому дози.

Якщо прийом препарату було пропущено, пацієнтові слід негайно прийняти Еліквіс та продовжувати лікування у звичайному режимі двічі на день.

Заміна препаратів.

Переведення з парентерального введення антикоагулянтів на лікування апіксабаном (і навпаки) можна проводити в момент прийому наступної запланованої дози (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Ці лікарські засоби не слід застосовувати одночасно.

Переведення з лікування антагоністами вітаміну К на лікування препаратом Еліквіс.

При переведенні пацієнтів зі схеми лікування антагоністом вітаміну К на лікування препаратом Еліквісом слід припинити застосування варфарину або

іншого антагоніста вітаміну К та розпочати лікування препаратом Еліквіс, коли міжнародне нормалізоване співвідношення становитиме $< 2,0$.

Переведення з лікування препаратом Еліквіс на лікування антагоністами вітаміну К.

Переводячи пацієнтів з лікування препаратом Еліквіс на лікування антагоністом вітаміну К, слід продовжувати прийом Еліквісу щонайменше протягом 2 днів після призначення антагоніста вітаміну К. Після двох днів одночасного прийому апіксабану та антагоніста вітаміну К перед прийомом наступної дози Еліквісу визначають міжнародне нормалізоване співвідношення. Комбіноване лікування Еліквісом та антагоністом вітаміну К продовжують, доки міжнародне нормалізоване співвідношення не досягне рівнів $\geq 2,0$.

Порушення функції нирок.

Щодо пацієнтів з легким або помірним порушенням функції нирок існують такі рекомендації:

- для лікування ТГВ, лікування ТЕЛА та профілактики рецидивів ТГВ або ТЕЛА (ВТЕл) корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»);
- для профілактики інсульту та системної емболії у пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь (НФП) та рівнем сироваткового креатиніну $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) у комплексі з такими факторами, як вік понад 80 років або маса тіла менше 60 кг слід застосовувати нижчу дозу апіксабану, як описано вище. У разі відсутності інших критеріїв для зниження дози (вік, маса тіла) корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Щодо пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 15 – 29 мл/хв) існують такі рекомендації (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»):

- для лікування ТГВ, лікування ТЕЛА та профілактики рецидивів ТГВ або ТЕЛА (ВТЕл) апіксабан слід застосовувати з обережністю;
- для профілактики інсульту та системної емболії у пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь (НФП) слід застосовувати нижчу дозу апіксабану – по 2,5 мг двічі на добу.

Клінічний досвід застосування апіксабану пацієнтам з кліренсом креатиніну < 15 мл/хв або пацієнтам, які знаходяться на діалізі, відсутній, тому апіксабан не рекомендований для застосування цій категорії пацієнтів (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Порушення функції печінки.

Еліквіс протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі (див. розділ «Протипоказання»).

Препарат не рекомендовано застосовувати для лікування пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Еліквіс слід з обережністю застосовувати для лікування пацієнтів з легкими або помірними порушеннями функції печінки (клас А або В за класифікацією Чайлда - П'ю); такі пацієнти не потребують корекції дози препарату (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Пацієнтів з підвищеними рівнями ферментів печінки (АЛТ/АСТ перевищують верхню межу норми (ВМН) більш ніж у 2 рази) або загального білірубіну (перевищення ВМП в 1,5 і більше разів) не допускали до участі у клінічних дослідженнях. Тому Еліквіс слід з обережністю застосовувати для лікування цієї групи пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Перед початком лікування апіксабаном необхідно провести дослідження функції печінки.

Маса тіла.

Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії ТЕЛА, а також профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА у дорослих: немає потреби в корекції дози (див. розділ «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

Неклапанна фібриляція передсердь: корекція дози не потрібна, за винятком випадків, зазначених вище (див. «Зниження дози» у розділі «Спосіб застосування та дози»).

Стать.

Немає потреби в корекції дози (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти літнього віку.

Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), а також профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА у дорослих: немає потреби в корекції дози (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Неклапанна фібриляція передсердь: корекція дози не потрібна, за винятком випадків, зазначених вище (див. «Зниження дози» у розділі «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти, які проходять процедуру катетерної абляції.

Пацієнти можуть продовжувати отримувати апіксабан під час катетерної абляції (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Кардіоверсія (неклапанна фібриляція передсердь).

Лікування апіксабаном можна починати або продовжувати у пацієнтів з НФП, які можуть потребувати кардіоверсії.

У пацієнтів, які раніше не отримували антикоагулянти, слід виключити наявність тромбу лівого передсердя за допомогою методів візуалізації (наприклад, трансезофагеальна ехокардіографія (ТЕЕ) або комп'ютерна томографія (КТ)) перед кардіоверсією відповідно до встановлених медичних рекомендацій.

Пацієнтів, які починають лікування апіксабаном, слід призначати 5 мг препарату двічі на добу протягом щонайменше 2,5 дня (5 разових доз) перед кардіоверсією, щоб забезпечити адекватну антикоагуляцію (див. розділ «Фармакодинаміка»). Якщо пацієнт відповідає критеріям зменшення дози (див. вище підрозділи «Зниження дози» і «Порушення функції нирок»), дозу потрібно знизити до 2,5 мг апіксабану двічі на добу протягом щонайменше 2,5 дня (5 разових доз).

Якщо необхідна кардіоверсія, перед прийомом 5 доз апіксабану слід призначити навантажувальну дозу 10 мг, потім приймати 5 мг двічі на добу. Режим дозування потрібно зменшити до навантажувальної дози 5 мг, а потім 2,5 мг двічі на добу, якщо пацієнт відповідає критеріям зменшення дози (див. вище підрозділи «Зниження дози» і «Порушення функції нирок»). Навантажувальну дозу слід приймати щонайменше за 2 години до кардіоверсії (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Для всіх пацієнтів, які проходять процедуру кардіоверсії, слід мати підтвердження того, що пацієнт отримував апіксабан згідно з призначенням. Рішення про початок і тривалість лікування необхідно приймати згідно зі встановленими рекомендаціями щодо застосування антикоагулянтів пацієнтам, які проходять процедуру кардіоверсії.

Пацієнти із неклапанною фібриляцією передсердь (НФП) або гострим коронарним синдромом (ГКС) та/або черезшкірним коронарним втручанням (ЧКВ)

Існує обмежений досвід застосування апіксабану у рекомендованій дозі пацієнтам із НФП, у комбінації із антитромбоцитарними засобами – пацієнтам із ГКС та/або тим, хто підлягає ЧКВ після досягнення гемостазу (див. розділи

«Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Діти.

Ефективність та безпека застосування препарату Еліквіс дітям (віком до 18 років) не встановлені. Дані відсутні.

Передозування

Передозування апіксабану може призвести до зростання ризику виникнення кровотечі. У разі виникнення геморагічних ускладнень необхідно припинити лікування та провести обстеження джерела кровотечі. Слід розглянути ініціювання відповідного лікування, наприклад проведення хірургічного гемостазу, переливання свіжої замороженої плазми або застосування нейтралізуючого засобу для інгібітора фактора Ха.

У ході контрольованих клінічних досліджень пероральне застосування апіксабану здоровим добровольцям в дозах до 50 мг на добу щоденно протягом 3-7 днів (25 мг двічі на день протягом 7 днів або 50 мг один раз на день протягом 3 днів) не призводило до виникнення клінічно важливих небажаних явищ.

У здорових осіб застосування активованого вугілля через 2 та 6 годин після прийому 20 мг апіксабану призводило до зниження середньої AUC апіксабану на 50% та 27% відповідно і не впливало на C_{max} препарату. Застосування активованого вугілля через 2 або 6 годин після прийому апіксабану призводило до зниження періоду напіввиведення апіксабану, який при монотерапії становив 13,4 години, до 5,3 та 4,9 години, відповідно. Таким чином, застосування активованого вугілля може бути корисним для лікування передозування апіксабану або випадкового прийому цього препарату.

Для нейтралізації у разі необхідності антикоагуляції через кровотечу, що становить небезпеку для життя, або неконтрольовану кровотечу існує нейтралізуючий лікарський засіб інгібітора фактора Ха (див. розділ «Особливості застосування»). Можна також розглянути введення концентратів факторів протромбінового комплексу або рекомбінантного фактора VIIa. Оборотної фармакодинамічних ефектів препарату Еліквіс, підтверджена змінами в аналізі утворення тромбіну, була очевидна наприкінці інфузії та досягала вихідних значень у здорових добровольців протягом 4 годин після початку 30-хвилинної інфузії концентрату 4 факторів протромбінового комплексу. Однак клінічний досвід застосування концентрату 4 факторів протромбінового комплексу для усунення кровотечі у осіб, які отримували препарат Еліквіс, відсутній. Досвід застосування рекомбінантного фактора VIIa для лікування осіб, що отримують апіксабан, наразі відсутній. Слід розглянути можливість повторного введення

рекомбінантного фактора VIIa та підбору дози залежно від нормалізації кровотечі.

У разі значної кровотечі необхідно розглянути можливість консультації лікаря-гематолога.

При однократному застосуванні 5 мг апіксабану перорально, гемодіаліз знижував AUC апіксабану на 14% у осіб з термінальною стадією ниркової недостатності. Тому малоймовірно, що гемодіаліз буде ефективним засобом для лікування передозування апіксабану.

Побічні ефекти

Безпеку апіксабану досліджували у ході 4 клінічних випробувань фази III за участю понад 15 000 пацієнтів: понад 11 000 пацієнтів у дослідженнях НФП та понад 4 000 пацієнтів у дослідженнях лікування ВТЕ (ВТЕл); середня загальна тривалість застосування становила 1,7 року і 221 день відповідно (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Частими небажаними реакціями були кровотеча, контузія, носова кровотеча та гематома (профіль небажаних явищ та частота, класифіковані за показаннями, наведені у Таблиці 11).

У дослідженнях NVAF загальна частота небажаних реакцій, пов'язаних з кровотечами, у групі апіксабану становила 24,3% у дослідженні порівняння апіксабану з варфарином та 9,6% у дослідженні порівняння апіксабану з аспірином. У дослідженні порівняння апіксабану з варфарином частота значних шлунково-кишкових кровотеч за класифікацією ISTH (Міжнародне товариство з проблем тромбозу та гемостазу) (у тому числі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, нижніх відділів шлунково-кишкового тракту, а також прямої кишки) у пацієнтів, яким застосовували апіксабан, становила 0,76%/рік. Частота значних внутрішньоочних кровотеч за класифікацією ISTH у пацієнтів, яким застосовували апіксабан, становила 0,18 % на рік.

У дослідженнях ВТЕл загальна частота побічних реакцій, пов'язаних з кровотечами, у групі апіксабану становила 15,6% у дослідженні порівняння апіксабану з еноксапарином/варфарином та 13,3% у дослідженні порівняння апіксабану з плацебо (див. розділ «Фармакодинаміка»).

У таблиці 8 наведено небажані реакції за класами систем органів та частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$), невідомо (неможливо встановити з наявної інформації) для НФП та ВТЕл відповідно.

Таблиця 8

| Небажані реакції | НФП з одним або декількома факторами ризику |
|--|---|
| <i>Розлади з боку крові та лімфатичної системи</i> | |
| Анемія | Часто |
| Тромбоцитопенія | Нечасто |
| <i>Розлади імунітету</i> | |
| Гіперчутливість, алергічний набряк та анафілаксія | Нечасто |
| Свербіж | Нечасто |
| Ангіоневротичний набряк | Невідомо |
| <i>Розлади з боку нервової системи</i> | |
| Крововилив у мозок | Нечасто |
| <i>Розлади з боку органів зору</i> | |
| Крововилив у око (включаючи кон'юнктивальну геморагію) | Часто |
| <i>Розлади з боку судинної системи</i> | |
| Кровотеча, гематома | Часто |
| Гіпотонія (у тому числі гіпотонія під час виконання процедур) | Часто |
| Внутрішньочеревна кровотеча | Нечасто |
| <i>Розлади з боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння</i> | |
| Кровотеча з носа | Часто |
| Кровохаркання | Нечасто |
| Кровотечі з дихальних шляхів | Рідко |
| <i>Розлади з боку шлунково-кишкового тракту</i> | |
| Нудота | Часто |
| Шлунково-кишкова кровотеча | Часто |
| Гемороїдальні кровотечі | Нечасто |
| Кровотечі у ротовій порожнині | Нечасто |
| Гематокезія | Нечасто |
| Кровотеча з прямої кишки, кровотеча з ясен | Часто |
| Кровотеча у заочеревинний простір | Рідко |
| <i>Розлади з боку гепатобіліарної системи</i> | |
| Відхилення у результатах печінкових проб, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, підвищення активності лужної фосфатази крові, підвищення рівня білірубіну крові | Нечасто |
| Підвищення рівня гамма-глутамінотрансферази | Часто |
| Підвищення рівня аланінамінотрансферази | Нечасто |

| | |
|--|---------|
| <i>Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин</i> | |
| Висип на шкірі | Нечасто |
| Алопеція | Нечасто |
| <i>Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини</i> | |
| Крововилив у м'язи | Рідко |
| <i>Розлади нирок та сечовидільної системи</i> | |
| Гематурія | Часто |
| <i>Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз</i> | |
| Патологічні вагінальні кровотечі, кровотечі з сечостатевого тракту | Нечасто |
| <i>Розлади загального характеру</i> | |
| Кровотеча у місці введення препарату | Нечасто |
| <i>Лабораторні дослідження</i> | |
| Позитивний результат тесту на приховану кров | Нечасто |
| <i>Травми, отруєння та ускладнення процедур</i> | |
| Синці | Часто |
| Кров'янисті виділення з рани після медичної процедури (включаючи гематому після медичної процедури, кровотечу з післяопераційної рани, гематому в місці проколу судини та кровотечу з місця встановлення катетера), виділення з рани, кровотеча з місця хірургічного розрізу (включаючи гематому у місці хірургічного розрізу), оперативна кровотеча | Нечасто |
| Травматична кровотеча | Нечасто |

* У дослідженні CV185057 (довгострокова профілактика ВТЕ) випадки генералізованого свербіжжю не спостерігалися.

† Термін «Крововилив у мозок» об'єднує всі внутрішньочерепні або внутрішньоспінальні крововиливи (наприклад, геморагічний інсульт, путаменальні, церебелярні, інтравентрикулярні або субдуральні крововиливи).

Застосування препарату Еліквіс може бути пов'язане зі збільшенням ризику прихованої або явної кровотечі з будь-яких тканин або органів, що може призвести до постгеморагічної анемії. Симптоми та їх тяжкість будуть змінюватись залежно від локалізації, ступеню та тривалості кровотечі (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Звітування про підозрювані побічні реакції.

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дозволяє здійснювати безперервний моніторинг співвідношення між користю та ризиками, пов'язаними із застосуванням лікарського засобу. Просимо медичних працівників звітувати про будь-які

підозрювані побічні реакції.

Умови зберігання

Не потребує спеціальних умов зберігання.

Упаковка

Таблетки по 5 мг, по 10 таблеток у блістері. По 3, по 6 або по 10 блістерів у пачці з картону. Таблетки по 5 мг, по 14 таблеток у блістері. По 2 блістери у пачці з картону.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Сордз Лабораторіз Т/А Брістол-Майєрс Сквібб Фармасьютікал Оперейшнз,
Екстернал Менюфекчуринг/ Swords Laboratories T/A Bristol-Myers Squibb
Pharmaceutical Operations External Manufacturing.