Состав

действующее вещество: apixaban;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 2,5 мг апиксабана;

вспомогательные вещества: лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, натрия лаурилсульфат, магния стеарат, Opadry® ИИ Yellow (гипромеллоза 15 сР лактоза моногидрат, титана диоксид (Е 171) триацетин; железа оксид желтый (Е172)).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: желтые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «893» с одной стороны и «2 1/2» - с другой.

Фармакотерапевтическая группа

Антитромботические лекарственные средства. Прямые ингибиторы фактора Ха. Код АТХ В01 AF02.

Фармакодинамика

Механизм действия

Апиксабан является мощным оборотным прямым и высокоселективным ингибитором активного участка фактора Ха, предназначенным для перорального приема. Для антитромботического действия он не нуждается в антитромбине III. Апиксабан подавляет свободный и связанный с тромбом фактор Ха, а также подавляет активность протромбиназы. Апиксабан не влияет непосредственно на агрегацию тромбоцитов, но опосредованно подавляет процесс агрегации тромбоцитов, индуцированный тромбином. За счет подавления фактора Ха апиксабан препятствует образованию тромбина и формированию тромба. Доклинические исследования апиксабана на животных показали эффективность антитромботического действия препарата для профилактики артериального и венозного тромбоза при приеме в дозах, котрые не нарушали процессов

гемостаза.

Фармакодинамические эффекты

Фармакодинамика апиксабана отражает его механизм действия (угнетение фактора Ха). В результате угнетения фактора Ха апиксабан увеличивает значение таких показателей, как протромбиновое время (ПВ), международное нормализованное отношение (МНО) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Изменения, наблюдаемые в показателях свертывания крови при применении в терапевтических дозах, незначительны и чрезвычайно вариативны, и их не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических свойств апиксабана. При проведении анализа образования тромбина апиксабан снижал эндогенный потенциал тромбина - количественный показатель образования тромбина в плазме крови человека.

Апиксабан также проявляет активность в отношении подавления фактора Ха, подтверждается снижением ферментативной активности фактора Ха по результатам оценки с применением различных коммерческих наборов для выявления подавление активности фактора Ха, хотя конкретные результаты для различных наборов отличались. Результаты клинических исследований имеются лишь для хромогенного анализа Rotachrom® heparin. Активность по подавлению фактора Ха связана с концентрацией апиксабана в плазме. Эта взаимосвязь имеет приближенный к линейному характер, максимальная активность в отношении подавления фактора Ха наблюдается при достижении пиковых концентраций апиксабан в плазме. Взаимосвязь между концентрацией апиксабан в плазме крови и активностью в отношении подавления фактора Ха имеет примерно линейный характер в широком диапазоне доз апиксабана.

Таблица 1 показывает прогнозируемую равновесную концентрацию и активность в отношении подавления фактора Ха для каждого показания. У пациентов, которым применяли апиксабан для профилактики венозной тромбоэмболии (ВТЭ) после хирургического вмешательства по протезированию коленного или тазобедренного сустава, наблюдалось менее 1,6-кратное колебания между пиковым и минимальным уровнями. У пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, которым применяли апиксабан для профилактики инсультов и системной эмболии, полученные результаты свидетельствуют о меньшем 1,7-кратном колебании между пиковым и минимальным уровнями. У пациентов, которым применяли апиксабан для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) или профилактики рецидивов ТГВ и

ТЭЛА, наблюдалось меньше чем 2,2-кратное колебания между пиковым и минимальным уровнями.

Таблица 1

Прогнозируемая равновесная концентрация апиксабана и активность в отношении подавления фактора Ха

Дозировка	Апиксабан, Cmax (нг/мл)	Апиксабан, Cmin (нг/мл)	Максимальная активность апиксабана по угнетении фактора Ха (МЕ / мл)	Минимальная активность апиксабана по угнетении фактора Ха (МЕ / мл)
	Медиана [5-й, 95-й перцентиль]			
Профилактика ВТЭ после плановой операции по протезированию коленного или тазобедренного сустава				
2,5 мг 2 р. д.	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
Профилактика инсультов и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий				
2,5 мг 2 р. д.*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 мг 2 р. д.	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4; 4.8]	1,5 [0,61; 3,4]
Лечение ТГВ, лечения ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (в теле)				
2,5 мг 2 р. д.	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 мг 2 р. д.	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 мг 2 р. д.	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

* Дозировка для популяции корректировалась с учетом 2 из 3 критериев уменьшения дозы в исследовании ARISTOTLE.
2 р. д. - 2 раза в день.

Хотя лечение апиксабан не требует регулярного контроля уровней экспозиции, в исключительных ситуациях, когда информация об уровне экспозиции апиксабан может помочь принять клиническое решение (например, в случае передозировки и неотложного оперативного вмешательства), можно использовать калибровочный метод количественного определения активности подавления фактора Ха.

Клиническая эффективность и безопасность.

Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЕп) в случае протезирования коленного или тазобедренного сустава.

Клиническую программу по исследованию апиксабан был разработан с целью демонстрации эффективности и безопасности применения апиксабан для профилактики венозной тромбоэмболии у различных групп взрослых пациентов, которым проводят плановую замену тазобедренного или коленного сустава. В общем 8464 пациенты прошли рандомизацию в двух базовых двойных слепых многонациональных исследованиях для сравнения применения 2,5 мг апиксабан перорально дважды в день (4236 пациентов) и эноксапарина 40 мг 1 раз в день (4228 пациентов). К общему количеству входило 1262 пациента в возрасте от 75 лет (из них 618 в группе лечения апиксабан), 1004 пациенты с низкой массой тела (≤60 кг) (из них 499 в группе лечения апиксабан), 1495 пациентов с индексом массы тела ≥ 33 кг/м2 (из них 743 в группе лечения апиксабан) и 415 пациентов с нарушением функции почек средней тяжести (из них 203 в группе лечения апиксабан).

В исследовании ADVANCE-3 участвовало 5407 пациентов, которым проводили плановую замену тазобедренного сустава, а в исследовании ADVANCE-2 участвовало 3057 пациентов, которым проводили плановую замену коленного сустава. Участники получали или 2,5 мг апиксабан перорально дважды в день (п/о 2 р. д.), Или 40 мг эноксапарина 1 раз в день подкожно (п/к 1 р. д.). Первую дозу апиксабана применяли через 12-24 часа после операции, тогда как эноксапарин начинали вводить с 9-15 часов до начала операции. Апиксабан и эноксапарин в исследовании ADVANCE-3 применяли пациентам в течении 32-38

дней, а в исследовании ADVANCE-2 - в течение 10-14 дней.

По данным анамнеза 8464 пациентов, участвовавших в исследованиях ADVANCE-3 и ADVANCE-2, 46% пациентов имели гипертензию, у 10% было обнаружено гиперлипидемия, у 9% - диабет, а у 8% - атеросклероз коронарных сосудов.

Апиксабан статистически достоверно обеспечивает более выраженное снижение показателей первичной конечной точки (объединенная конечная точка всех случаев венозного тромбоза и общей смертности) и показателей конечной точки «Значимые случаи венозного тромбоза» (объединенная конечная точка для показателей проксимального тромбоза глубоких вен, нелетальной эмболии легких и смертельных случаев, связанных с возникновением венозного тромбоза) по сравнению с эноксапарином у пациентов обеих групп - плановой замены тазобедренного и коленного суставов (см. таблицу 2).

Таблица 2

Результаты определения эффективности в базовых исследованиях III фазы

Исследование	ADVANCE-3 (тазобедренный сустав)			ADVANCE-2 (коленный сустав)		
Исследуемое лечение	Апиксабан	Эноксапарин	Значение p	Апиксабан	Эноксапарин	Значени p
Доза	2,5 мг п/о 2 р. д.	40 мг п/шк 1 р. д.		2,5 мг п/о 2 р. д.	40 мг п/шк 1 р. д.	
Продолжительность лечения	35 ± 3 дня	35 ± 3 дня		12 ± 2 дня	12 ± 2 дня	
Суммарное количество случаев венозной тромбоэмболии/общая смертность						
Количество случаев/участников	27/1949	74/1917	<0,0001	147/976	243/997	<0,0001
Частота возникновения	1,39%	3,86%		15,06%	24,37%	

Относительный риск 95% ДИ	0,36 (0,22, 0,54)		0,62 (0,51, 0,74)			
Значимое венозной тромбоэмболии						
Количество случаев/участников Частота возникновения	10/2199 0,45%	25/2195 1,14%	0,0107	13/1195 1,09%	26/1199 2,17%	0,0373
Относительный риск (%)	0,40 (0,15; 0,80)			0,50 (0,26; 0,97)		

У пациентов, которым применяли 2,5 мг апиксабан или 40 мг эноксапарина наблюдали подобную частоту для таких конечных точек безопасности, как сильное кровотечение, объединенная конечная точка сильной и клинически значимой несильной кровотечения (КВНК), а также конечная точка всех кровотечений. Все критерии кровотечения включали кровотечение из места оперативного вмешательства.

В исследованиях II и III фазы с участием пациентов, которым проводили плановые операции с целью замены тазобедренного или коленного сустава, общая частота таких нежелательных явлений, как кровотечение, анемия и отклонения показателей уровня трансаминаз (например уровня аланин-аминотрансферазы), у пациентов из группы лечения апиксабан была численно ниже по сравнению с группой лечения эноксапарином.

Среди пациентов, которым проводили операции с целью замены коленного сустава, в группе лечения апиксабаном в течении планируемого периода лечения было зарегистрировано 4 случая эмболии легких против ни одного случая в группе лечения эноксапарином. Объяснение такому увеличению количества случаев возникновения эмболии легких дать невозможно.

Профилактика инсультов и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.

В клинической программе (исследование ARISTOTLE: апиксабан по сравнению с варфарином и AVERROES: апиксабан по сравнению с ацетилсалициловой кислотой) были рандомизированы 23799 пациентов, из которых 11927 из группы лечения апиксабаном. Программа была разработана таким образом, чтобы показать эффективность и безопасность применения апиксабана для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и наличием одного или нескольких дополнительных факторов риска, а именно:

- наличие в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки;
- возраст ≥75 лет;
- артериальная гипертензия;
- сахарный диабет;
- симптоматическая сердечная недостаточность (класс ≥II по классификации NYHA).

Исследование ARISTOTLE

В исследовании ARISTOTLE в целом были рандомизированы 18201 пациента; участников распределяли между группами двойного слепого лечения апиксабаном по 5 мг 2 раза в день (или для некоторых пациентов (4,7%) по 2,5 мг 2 раза в день, см. раздел «Способ применения и дозы») или варфарином (целевой уровень МЧС в пределах 2,0 - 3,0). Пациенты получали исследуемый препарат в среднем в течении 20 месяцев.

Средний возраст участников составил 69,1 года, средний индекс CHADS2 - 2,1. В анамнезе у 18,9% пациентов был инсульт или транзиторная ишемическая атака.

В этом исследовании лечения апиксабаном обеспечивало статистически достоверное преимущество по первичной конечной точке профилактики инсульта (геморрагического или ишемического) и системной эмболии (см. таблицу 3) по сравнению с применением варфарина.

Таблица 3

Эффективность у пациентов с фибрилляцией предсердий, которые участвовали в исследовании ARISTOTLE

Показатель	Апиксабан N=9120 n (%/год)	Варфарин N=9081 n (%/год)	Соотношение рисков (95% ДИ)	Значение p
Инсульт или системная эмболия	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Ишемический или неуточненный инсульт	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Геморрагический инсульт	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Системная емболия	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

У пациентов, которые были распределены в группу лечения варфарином, медиана времени (%), в течение которого МЧС было в пределах 2,0 - 3,0 при применении препарата в терапевтическом окне, составляла 66%.

Апиксабан продемонстрировал снижение частоты возникновения инсульта и системной эмболии (по сравнению с лечением варфарином) при различных значениях среднего времени терапевтического окна. Для самого квартилей относительно среднего значения соотношения рисков для апиксабана и варфарина достигало 0,73 (95% ДИ 0,38, 1,40).

Основные вторичные конечные точки сильного кровотечения и общей смертности изучали с помощью предварительно выбранной стратегии иерархической проверки гипотез для контроля суммарной погрешности I типа в исследовании. Для основных вторичных конечных точек сильного кровотечения и общей смертности также была получена статистически достоверная преимущество (см. Таблицу 4). При более тщательном контроле МЧС преимущества апиксабан над варфарином относительно общей смертности уменьшались.

Таблица 4

Вторичные конечные точки у пациентов с фибрилляцией предсердий в исследовании ARISTOTLE

Показатель	Апиксабан N = 9088 n (%/год)	Варфарин N = 9052 n (%/год)	Соотношение рисков (95% ДИ)	Значение p
Конечные точки кровотечения				
Сильные*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	<0,0001
Летальный	10 (0,06)	37 (0,24)		
Внутричерепные	52 (0,33)	122 (0,80)		
Сильные + КВНК	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	<0,0001
Все случаи	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	<0,0001
Другие конечные точки				
Общая смертность	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Инфаркт миокарда	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

* Сильное кровотечение, определенная согласно критериям Международного общества по изучению проблем тромбоза и гемостаза (ISTH).

Суммарная частота прекращения лечения из-за побочных реакций в исследовании ARISTOTLE составила 1,8% при применении апиксабан и 2,6% при применении варфарина.

Результаты эффективности в предварительно выбранных подгруппах (включая подгруппы по таким показателям, как индекс CHADS2, возраст, масса тела, пол, состояние функции почек, наличие в анамнезе инсульта, транзиторной ишемической атаки и диабета) согласовывались с первичными результатами эффективности для общей популяции исследования.

Частота возникновения значительных желудочно-кишечных кровотечений по классификации ISTH (включая кровотечения из верхних, нижних отделов желудочно-кишечного тракта и кровотечения из прямой кишки) составила 0,76% в год при применении апиксабана и 0,86% в год при применении варфарина.

Показатель частоты сильных кровотечений в предварительно выбранных подгруппах (включая подгруппы по таким показателям, как индекс CHADS2, возраст, масса тела, пол, состояние функции почек, наличие в анамнезе инсульта, транзиторной ишемической атаки и диабета) согласовывался с результатами общей популяции.

Исследование AVERROES.

Всего в исследовании AVERROES были рандомизированы 5598 пациентов, которым было невозможно применять лечение антагонистами витамина K. Участники исследования были распределены в группы лечения апиксабаном по 5 мг дважды в день (или для некоторых пациентов (6,4%) по 2,5 мг два раза в день (см. раздел «Способ применения и дозы»)) или ацетилсалициловой кислотой. Ацетилсалициловую кислоту применяли 1 раз в день в дозе 81 мг (64%), 162 мг (26,9%), 243 мг (2,1%) или 324 мг (6,6%). Величину дозы определял исследователь. Пациенты получали исследуемый препарат в среднем в течение 14 месяцев. Средний возраст участников составил 69,9 года, средний индекс CHADS2 - 2,0. 13,6% пациентов в прошлом перенесли инсульт или транзиторную ишемическую атаку.

Обычно к причинам невозможности применения терапии антагонистами витамина K относили: невозможность/низкую вероятность достижения требуемых уровней международного нормализованного соотношения в требуемый срок (42,6%), отказ пациента от лечения антагонистами витамина K(37,4%), индекс CHADS2 = 1 и рекомендации врача не проводить лечение антагонистами витамина K(21,3%), невозможность обеспечить соблюдение пациентом инструкций по применению антагониста витамина K(15%) и сложность/прогнозируемую сложность выхода на связь с пациентом в случае необходимости немедленного изменения дозирования (11,7%).

Исследование AVERROES было завершено досрочно по рекомендациям

независимого Комитета по мониторингу данных в связи с получением убедительных доказательств снижения частоты возникновения инсульта и системной эмболии в сочетании с благоприятным профилем безопасности препарата.

Суммарная частота прекращения лечения из-за побочных реакций в исследовании AVERROES составила 1,5% при применении апиксабан и 1,3% при применении ацетилсалициловой кислоты. В этом исследовании лечения апиксабаном обеспечивало статистически достоверное преимущество по первичной конечной точке профилактики инсульта (геморрагической, ишемической или неуточненной) или системной эмболии (см. таблицу 5) по сравнению с применением ацетилсалициловой кислоты.

Таблица 5

Ключевые результаты эффективности у пациентов с фибрилляцией предсердий, принимавших участие в исследовании AVERROES

Показатель	Апиксабан N = 2807 n (%/год)	Ацетилсалициловая кислота N = 2791 n (%/год)	Соотношение рисков (95% ДИ)	Значение p
Инсульт или системная эмболия *	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	<0,0001
Ишемический или неуточненной инсульт	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Геморрагический инсульт	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Системная эмболия	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	

Инсульт, системная эмболия, инфаркт миокарда или смерть в результате заболевания сосудов*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Инфаркт миокарда	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Смерть вследствие заболевания сосудов	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Общая смертность †	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* Оценка с помощью стратегии последовательной проверки гипотез, разработанной таким образом, чтобы контролировать суммарную погрешность I типа в исследовании.

† Вторичная конечная точка.

Статистически достоверная разница в частоте сильных кровотечений при применении апиксабан и ацетилсалициловой кислоты отсутствовала.

Пациенты, которым проводят кардиоверсию

EMANATE - открытое многоцентровое исследование, в котором принимали участие 1500 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НФП), которые не принимали антикоагулянты или получали лечение менее 48 часов и каким было запланировано проведение кардиоверсии.

Рандомизацию пациентов было проведено в соотношении 1:1 в группы, принимавших апиксабан или гепарин и/или антагонисты витамина К для профилактики сердечно-сосудистых событий. Электрическую и/или фармакологической кардиоверсии проводили после по крайней мере 5 доз апиксабаном по 5 мг 2 раза в день (или по 2,5 мг дважды в день у отдельных пациентов)* или по крайней мере через 2 часа после 10 мг нагрузочной дозы (или 5 мг нагрузочной дозы у отдельных пациентов)*, если было необходимо провести кардиоверсию ранее (*см. раздел «Способ применения и дозы»).

В группе лечения апиксабаном 342 пациенты получали нагрузочную дозу (331 пациент получал дозу 10 мг, а 11 получали дозу 5 мг).

В группе лечения апиксабан (n = 753) не было инсультов (0%), в группе лечения гепарином и/или антагонистами витамина К (n = 747, RR 0,00, 95% CI 0,00, 0,64) наблюдали 6 (0,80%) инсультов.

Смерть по всем причинам наблюдали у 2 пациентов (0,27%) в группе лечения апиксабаном и у 1 пациента (0,13%) в группе лечения гепарином и/или антагонистами витамина К. О случаях системной эмболии не сообщалось.

Случаи сильных и клинически важных несильных кровотечений наблюдали у 3 (0,41%) и 11 (1,50%) пациентов соответственно в группе лечения апиксабан сравнению с 6 (0,83%) и 13 (1,80%) пациентов в группе лечение гепарином и/или антагонистами витамина К.

Проведенное поисковое исследование показало сопоставимую эффективность и безопасность между группами лечения апиксабаном и гепарином и/или антагонистами витамина К во время кардиоверсии.

Лечение ТГВ, лечения ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (в теле).

Клиническая программа (AMPLIFY: апиксабан сравнению с эноксапарином/варфарином; AMPLIFY-EXT: апиксабан сравнению с плацебо) была разработана с целью демонстрации эффективности и безопасности апиксабан для лечения ТГВ и/или ТЭЛА (AMPLIFY) и расширенных

возможностей препарата в профилактике рецидивов ТГВ и/или ТЭЛА после 6 - 12 месяцев лечения ТГВ и/или ТЭЛА с помощью антикоагулянтов (AMPLIFY-EXT). Оба исследования были рандомизированны в двойные слепые международными испытаниями в параллельных группах, проводились с участием пациентов с симптоматическим проксимальным ТГВ или симптоматической ТЭЛА. Все основные конечные точки безопасности и эффективности оценивались независимым комитетом на основе замаскированных данных.

Исследование AMPLIFY.

В исследовании AMPLIFY 5395 пациентов были рандомизированы в: группу лечения апиксабан перорально по 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней с последующим применением апиксабан внутрь по 5 мг 2 раза в сутки в течение 6 месяцев, группу лечения эноксапарином по 1 мг/кг 2 раза в сутки подкожно в течение не менее 5 дней (до достижения показателя МНО (международное нормализованное отношение)[3] 2 и группу лечения варфарином (целевой диапазон значений МНО 2,0 - 3,0) перорально в течение 6 месяцев.

Средний возраст пациентов составил 56,9 года, и в 89,8% рандомизированных пациентов наблюдались неспровоцированные явления ВТЭ.

У пациентов, вошедших в группу лечения варфарином, средний процент времени пребывания в терапевтическом диапазоне показателя МЧС 2,0 - 3,0 составлял 60,9. Апиксабан продемонстрировал снижение частоты возникновения рецидивирующей симптоматической ВТЭ или летальных случаев, связанных с ВТЭ, при различных значениях среднего времени терапевтического окна. Для самого квартилей относительно среднего значения соотношения рисков для апиксабан и эноксапарина/варфарина составил 0,79 (95% ДИ 0,39; 1,61).

В этом исследовании было показано, что апиксабан не уступает эноксапарину/варфарину по такой комбинированной первичной точке, как классифицирована рецидивирующая симптоматическая ВТЭ (ТГВ или ТЭЛА без летальных последствий) или летальный исход, связанный с ВТЭ.

Эффективность апиксабан при начального курса лечения ВТЭ была сопоставимой у пациентов, получавших препарат с целью лечения ТЭЛА [относительный риск 0,9; 95% ДИ (0,5, 1,6)] и ТГВ [относительный риск 0,8; 95%

ДИ (0,5, 1,3)]. Эффективность для различных подгрупп, в том числе классифицированных по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ), функцией почек, величиной показателя ТЭЛА, местом расположения тромба ТГВ, а также предыдущим применением парентерального гепарина, в целом была сходной.

Основной первичной конечной точкой для анализа безопасности было кровотечение. В этом исследовании апиксабан обнаружил статистически значимые преимущества по сравнению с эноксапарином/варфарином по первичной конечной точке безопасности [относительный риск 0,31, 95% ДИ (0,17, 0,55), величина P <0,0001] (см. Таблицу 6).

Таблица 6

Результаты анализа кровотечений в исследовании AMPLIFY

Показатель	Апиксабан N=2676 n (%)	Эноксапарин/варфарин N=2689 n (%)	Относительный риск (95% ДИ)
Значительная	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Значительная + КВНК	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Незначительная	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Все виды	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Установлено значительное кровотечение и КВНК в любой анатомической области, как правило, были меньше в группе апиксабан сравнению с группой эноксапарина/варфарина. Классифицирована по системе ISTH значительное желудочно-кишечное кровотечение отмечалась у 6 пациентов (0,2%), которым применяли апиксабан, и у 17 пациентов (0,6%), принимавших эноксапарин/варфарин.

Исследование AMPLIFY-EXT.

В исследовании AMPLIFY-EXT 2482 пациенты были рандомизированы в группу лечения апиксабан по 2,5 мг два раза в сутки внутрь в группу лечения апиксабан по 5 мг дважды в сутки перорально или в группу лечения плацебо в течение 12 месяцев после завершения начального курса лечения антикоагулянтами в течение 6-12 месяцев. Из них 836 пациентов (33,7%) принимали участие в исследовании AMPLIFY перед привлечением к участию в исследование AMPLIFY-EXT. Средний возраст пациентов составил 56,7 года, и в 91,7% рандомизированных пациентов наблюдались непровоковани явления ВТЭ.

В этом исследовании обе дозы апиксабана обнаружили статистически значимые преимущества по сравнению с плацебо по такой первичной конечной точке, как симптоматическая рецидивирующая ВТЭ (ТГВ или ТЭЛА без летальных последствий) или летальный исход из любой причине (см. Таблицу 7).

Таблица 7

Результаты оценки эффективности в исследовании AMPLIFY-EXT

Показатель	Апиксабан	Апиксабан	Плацебо	Относительный риск(95% ДИ)	
	2,5 мг (N=840)	5,0 мг (N=813)	(N=829)	Апиксабан 2,5 мг по сравнению с плацебо	Апиксабан 5,0 мг по сравнению с плацеб
	n (%)				
Летальный исход из-за рецидива ВТЭ или по каким-либо причинам	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40)¥	0,19 (0,11; 0,33)¥
ВТЭ *	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
ТЭЛА*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Летальный исход по любым причинам	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		

Летальный исход, связанный с рецидивом ВТЭ или ВТЭ	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11, 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Летальный исход, связанный с рецидивом ВТЭ или сердечно-сосудистыми нарушениями	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32	0,19 (0,11; 0,33)
ТГВ † без летального исхода	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
ТЭЛА † без летального исхода	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Летальный исход, связанный с ВТЭ	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

¥ Значение p <0,0001.

* Для пациентов, у которых наблюдалось более одного явления - составляющие комплексной конечной точки, в отчете отмечали только первое явление (например, если у участника исследования наблюдалось сначала ВТЭ, а затем ТЭЛА, в отчет вносили только ВТЭ).

† В отдельных лиц могло возникнуть больше одного явления, и они могли быть указаны в обоих классификациях.

Эффективность апиксабан для профилактики рецидива ВТЭ оставалась стабильной в разных подгруппах, в том числе классифицированных по таким признакам, как возраст, пол, индекс массы тела и функции почек.

Первичной конечной точкой безопасности было значительное кровотечение в

течении периода лечения. В этом исследовании частота значительных кровотечений для обеих доз апиксабана не было статистических отличий от плацебо. Не было выявлено статистически значимой разницы по частоте возникновения значительных, незначительных кровотечений, КВНК и всех кровотечений между группами применения апиксабана по 2,5 мг дважды в сутки и плацебо.

Классифицирована по системе ISTH значительная желудочно-кишечное кровотечение наблюдалось у 1 (0,1%) пациента, принимал апиксабан в дозе 5 мг дважды в сутки, не наблюдалось ни у одного из пациентов, принимавших апиксабан в дозе 2,5 мг дважды в сутки и была отмечена у 1 пациента (0,1%), который принимал плацебо.

Дети.

Европейское агентство по оценке лекарственных препаратов отсрочило обязательное предоставление результатов исследований применения препарата Эликвис с участием пациентов, относящихся к одной или более подгруппам пациентов детского возраста, с венозной или артериальной тромбоэмболией (информацию о применении детям см. в разделе «Способ применения и дозы »).

Фармакокинетика

Всасывание.Биодоступность апиксабана при применении доз до 10 мг включительно составляет 50%. Апиксабан быстро всасывается, максимальная концентрация (Cmax) препарата достигается через 3 - 4 часа после приема таблетки. Прием с пищей не влияет на AUC или Cmax апиксабана при применении дозы 10 мг. Апиксабан можно принимать с пищей или без пищи.

При пероральном приеме в дозах, не превышающих 10 мг, фармакокинетика апиксабан демонстрирует линейный характер с дозопропорциональным ростом экспозиции. В дозах³ 25 мг для апиксабана характерно всасывание, ограниченное растворимостью, и сниженной биодоступностью. Показателям экспозиции апиксабан присуща низкая или умеренная вариабельность, что отражается внутренней вариабельностью у одного участника в пределах ~ 20% коэффициента вариативности (КВ) и вариабельностью между многими участниками в пределах ~ 30% КВ.

После приема внутрь 10 мг апиксабана в виде 2 измельченных таблеток по 5 мг, взвешенных в 30 мл воды, экспозиция была сравнима с экспозицией после перорального применения 2 цельных таблетках по 5 мг. После приема внутрь 10 мг апиксабана в виде 2 измельченных таблетках по 5 мг с 30 г яблочного пюре показатели Cmax и AUC были ниже на 20% и 16% соответственно по сравнению с применением 2 цельных таблетках по 5 мг.

Снижение экспозиции нельзя считать клинически значимым. После применения измельченной таблетки апиксабана по 5мг, взвешенных в 60 мл 5% водного раствора глюкозы и введенной через назогастральный зонд, экспозиция была подобна экспозиции, которая наблюдалась в других клинических исследованиях с участием здоровых добровольцев, которым перорально применяли одну таблетку апиксабан по 5 мг.

Учитывая прогнозируемый фармакокинетический профиль апиксабан, что имеет пропорциональную зависимость от дозы, результаты проведенных исследований биодоступности применимы к низким дозам апиксабана.

Распределение. Связывание с белками плазмы у людей составляет примерно 87%. Объем распределения составляет примерно 21 литр.

Метаболизм и выведение. Апиксабан выводится из организма несколькими путями. Примерно 25% введенной в организм человека дозы апиксабан выводилось в виде метаболитов, причем большая часть метаболитов выводилась с калом. Почечный клиренс апиксабан обеспечивает примерно 27% общего клиренса. В клинических и доклинических исследованиях наблюдали дополнительную роль билиарного и прямого кишечного путей выведения препарата.

Общий клиренс апиксабан составляет примерно 3,3 л/ч, а период полувыведения примерно равен 12 часам.

Основными путями биотрансформации является О-деметилирование и гидроксилирование 3-оксопиперидинилового ядра. Метаболизм апиксабан происходит преимущественно за счет CYP3A4/5. Незначительную роль в метаболизма препарата играют CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 и 2J2. В плазме крови

человека неизмененный апиксабан является основным циркулирующим составом, связанным с этим лекарственным препаратом. Циркулирующих активных метаболитов препарата в плазме крови нет. Апиксабан является субстратом транспортных белков, P-gp и белка резистентности рака молочной железы.

Нарушение функции почек.

Нарушение функции почек не влияло на пиковую концентрацию апиксабана. По результатам оценки клиренса креатинина было выявлено, что рост экспозиции апиксабан коррелирует со снижением функции почек. У лиц с легким (клиренс креатинина 51 - 80 мл/мин), умеренным (КК 30 - 50 мл/мин) и тяжелой (клиренс креатинина 15 - 29 мл/мин) нарушением функции почек концентрация апиксабан в плазме по сравнению с лицами с нормальным КК росла на 16%, 29% и 44% соответственно. Нарушение функции почек не мало выраженного влияния на взаимосвязь между концентрацией апиксабан в плазме крови и выраженностью подавления фактора Ха.

Нарушение функции печени.

В исследовании, где 8 участников с легким нарушением функции печени (класс А по шкале Чайлд - Пью с индексом 5 (n = 6) и 6 (n = 2)) и 8 участников с умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд - Пью с индексом 7 (n = 6) и 8 (n = 2)) сравнивали с 16 здоровыми добровольцами из контрольной группы, фармакокинетика и фармакодинамика разовой дозы апиксабан (5 мг) без изменений при наличии нарушения функции печени. Изменения активности подавления фактора Ха и изменения международного нормализованного соотношения были сопоставимы у здоровых добровольцев и пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени.

Пациенты пожилого возраста.

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) наблюдали более высокую концентрацию препарата в плазме крови по сравнению с молодыми пациентами; средние значения AUC у пациентов пожилого возраста были выше примерно на 32% и без изменения Cmax.

Пол.

Уровень экспозиции апиксабан у женщин был примерно на 18% выше, чем у

мужчин.

Этническое происхождение и расовая принадлежность.
Результаты исследований I фазы свидетельствуют об отсутствии заметной разницы между показателями фармакокинетики апиксабан у представителей европеоидной, монголоидной и негроидной рас. Результаты популяционного анализа фармакокинетики, проведенного с участием пациентов, получавших апиксабан после плановой операции замены тазобедренного или коленного сустава, согласовывались с результатами исследований I фазы.

Масса тела.
Если сравнивать экспозицию апиксабан у лиц с разной массой тела, то при массе тела более 120 кг экспозиция снижалась примерно на 30% по сравнению с таковой при нормальной массе (65 - 85 кг), а для массы тела ниже 50 кг было характерно рост экспозиции примерно на 30%.

Фармакодинамическая/фармакокинетический взаимосвязь.
Фармакокинетическое/фармакодинамическое (ФК/ФД) соотношение между концентрацией апиксабан в плазме и некоторыми ФД конечными точками (активность по подавлению фактора Ха, МЧС, ПЧ, аЧТВ) оценивали после введения различных доз апиксабан в широком диапазоне от 0,5 до 50 мг. Наилучшим образом взаимозависимость между концентрацией апиксабан в плазме крови и активностью подавления фактора Ха описывает линейная модель. Соотношение фармакокинетических/фармакодинамических параметров, обнаружены у пациентов, получавших апиксабан после плановой операции замены тазобедренного или коленного сустава, согласовывались с показателями у здоровых добровольцев.

Показания

Профилактика венозной тромбоэмболии у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по протезированию коленного или тазобедренного сустава.

Профилактика инсультов и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, которые имеют один или несколько факторов риска, таких как наличие в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки, возраст от 75 лет, артериальная гипертензия, сахарный диабет, симптоматическая сердечная недостаточность (не менее класс II по

классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации).

Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых (информация о пациентов, страдающих ТЭЛА и имеют нестабильную гемодинамику, приведена в разделе «Особенности применения»).

Противопоказания

1. Гиперчувствительность к активному веществу или к любому вспомогательному компоненту.
2. Клинически значимое активное кровотечение.
3. Заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией и клинически существенным риском кровотечения.
4. Патология или состояние, сопровождающееся значительным риском сильного кровотечения (например имеющаяся или недавно перенесенная язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, свежие травмы головного или спинного мозга, недавно перенесенные операции на головном, спинном мозге или офтальмологические вмешательства, недавние внутричерепные кровотечения, диагностированное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов, выраженные внутришннехребетніе или внутричерепные сосудистые аномалии).
5. Одновременное применение любых других антикоагулянтов, например нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (эноксапарин, дальтепарин т.д.), производных гепарина (фондапаринукс и т.д.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, дабигатран и т.д.), за исключением специфических случаев изменения антикоагулянтной терапии (см. «Способ применения и дозы») или введение нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения проходимости центрального венозного или артериального катетера.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Ингибиторы CYP3A4 тар-gp.

Одновременное применение апиксабан и кетоконазола (400 мг 1 раз в день), который является мощным ингибитором CYP3A4 и P-gp, приводило к 2-кратному увеличению средней AUC и 1,6-кратного увеличения средней Cmax апиксабан.

Эликвис не следует назначать пациентам, которые получают системное лечение мощными ингибиторами CYP3A4 и P-gp, такими как азольные антимикотики (например кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) или ингибиторы протеазы ВИЧ (например ритонавир) (см. Раздел «Особенности применения»).

Ожидается, что активные вещества, которые не считаются мощными ингибиторами CYP3A4 и P-gp (например дилтиазем, напроксен, кларитромицин, амиодарон, верапамил, хинидин), будут менее интенсивно повышать концентрацию апиксабана в плазме. Нет необходимости в коррекции дозы апиксабана при одновременном применении с веществами, которые не являются сильными ингибиторами CYP3A4 и/или P-gp. Например, дилтиазем (в дозировке 360мг 1 раз в день), который считается умеренным ингибитором CYP3A4 и слабым ингибитором P-gp, приводило к 1,4-кратному увеличению средней AUC и 1,3-кратного увеличения средней Cmax апиксабана. Напроксен (разовая доза 500 мг) является ингибитором P-gp, но не влияет на CYP3A4. Этот препарат приводил к 1,5-кратного увеличения средней AUC и 1,6-кратного увеличения средней Cmax апиксабан. Кларитромицин (500 мг дважды в день), ингибитор P-gp и сильный ингибитор CYP3A4 приводил к 1,6-кратному и 1,3-кратному увеличения среднего уровня AUC и Cmax апиксабана соответственно.

Индукторы CYP3A4 тар-gp.

Одновременное применение апиксабана и рифампицина (мощный индуктор CYP3A4 и P-gp) приводило к снижению средних AUC и Cmax апиксабана примерно на 54% и 42% соответственно. Одновременное применение апиксабана и других мощных препаратов-индукторов CYP3A4 и P-gp (например фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала или препаратов зверобоя) также может привести к снижению концентрации апиксабана в плазме крови. Коррекция дозы апиксабан не нужна в случае его одновременного применения с подобными препаратами. Однако для профилактики ВТЭ во время плановой операции по эндопротезированию тазобедренного или коленного сустава, профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НФП) и для профилактики рецидивов ТГВ и ТЕЛА пациентам, одновременно принимающих лечение мощными индукторами CYP3A4 и P-gp, апиксабан следует применять с осторожностью.

Апиксабан не рекомендуется для лечения ТГВ и ТЭЛА у пациентов, которые одновременно применяют системное лечение мощными индукторами CYP3A4 и P-gp, поскольку его эффективность может быть нарушена (см. раздел «Особенности применения»).

Антикоагулянты, ингибиторы агрегации тромбоцитов, СИОЗС/ИЗЗСН и НПВП.

В связи с ростом риска кровотечения одновременное применение пациентам любых других антикоагулянтов противопоказано (см. «Противопоказания»).

После комбинированного введения эноксапарина (разовая доза 40 мг) и апиксабана (разовая доза 5 мг) наблюдался аддитивный эффект в отношении активности фактора анти-Ха.

При одновременном применении апиксабана и ацетилсалициловой кислоты (325 мг 1 раз в день) выражены фармакокинетические или фармакодинамические взаимодействия отсутствовали.

Одновременное применение апиксабан с клопидогрелем (75 мг 1 раз в день) или с комбинацией 75 мг клопидогреля и 162мг ацетилсалициловой кислоты 1 раз в день, или с прасугрелем (начальная доза - 60 мг, следующее дозировка - 10 мг 1 раз в сутки) в исследованиях I фазы не выявило значимого увеличения модельного времени кровотечения или дополнительного ингибирования агрегации тромбоцитов по сравнению с применением антитромбоцитарных препаратов без апиксабана. Повышение показателей свертывания крови (ПВ, МЧС и аЧТВ) согласовывалось с эффектами апиксабана в качестве монотерапии.

Напроксен (500 мг), который является ингибитором P-gp, приводило к 1,5-кратному увеличению средней AUC и 1,6-кратному увеличению средней Cmax апиксабана. Апиксабан вызывал соответствующее повышение показателей свертывания крови. Одновременное применение напроксена и апиксабан не меняло эффекта напроксена по агрегации тромбоцитов, обусловленной влиянием арахидоновой кислоты, но не приводило к клинически значимому увеличению времени кровотечения. Несмотря на это, у отдельных лиц может развиваться

более выраженный фармакодинамический ответ на одновременное введение антитромбоцитарных препаратов и апиксабана. Эликвис следует с осторожностью применять в сочетании с СИОЗС/ИЗЗСН или НПВП (в том числе с ацетилсалициловой кислотой), поскольку эти лекарственные средства обычно увеличивают риск возникновения кровотечения. В ходе клинического исследования с участием пациентов с острым коронарным синдромом наблюдалось значительное повышение риска возникновения кровотечения при применении в комбинации трех препаратов: апиксабан, ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля (см. Раздел «Особенности применения»).

Одновременно с препаратом Эликвис не следует назначать препараты, применение которых связывают с серьезными кровотечениями, а именно: тромболитические препараты, антагонисты рецепторов GPIIb/IIIa, тиенопиридины (например клопидогрел), дипиридамол, декстран, сульфинпиразон.

Другие сопутствующие препараты.

При одновременном применении апиксабана и атенолола или фамотидина клинически выраженные фармакокинетические или фармакодинамические взаимодействия не наблюдались. Одновременное применение 10 мг апиксабана и 100 мг атенолола не имело клинически важного влияния на фармакокинетику апиксабан. После дальнейшего приема двух лекарственных средств одновременно средние значения AUC и Cmax апиксабан были ниже на 15% и 18% соответственно по сравнению с применением в качестве монотерапии. Одновременное применение 10 мг апиксабан и 40 мг фамотидина не влияло на значение AUC или Cmax апиксабан.

Влияние апиксабана на другие лекарственные препараты.

Исследование апиксабан in vitro показали отсутствие угнетающего влияния этого препарата на активность CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4 (ИК50> 45 мкмоль/л) и наличие слабого ингибиторного влияния на активность CYP2C19 (ИК50> 20 мкмоль/л) в концентрациях, значительно превышающих максимальные концентрации препарата в плазме крови пациентов. Апиксабан в концентрациях до 20 мкмоль/л не индуцирует активность CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4/5. Поэтому считается, что апиксабан не будет менять показатели метаболического клиренса сопутствующих препаратов,

метаболизм которых происходит с участием этих ферментов. Апиксабан не угнетает значительной степени активность P-gp.

Как описано ниже, в исследованиях с участием здоровых добровольцев апиксабан не приводил бы к значительным изменениям фармакокинетики дигоксина, напроксена или атенолола.

Дигоксин. Одновременное применение апиксабан (20 мг 1 раз в сутки) и дигоксина, который является субстратом P-gp (0,25 мг 1 раз в сутки), не меняло AUC или Cmax дигоксина. Таким образом, апиксабан не угнетает транспорт субстратов, обусловлен P-gp.

Напроксен. Одновременное применение разовых доз апиксабан (10 мг) и типового НПВП напроксена (500 мг) не влияло на AUC или Cmax напроксена.

Атенолол. Одновременное применение разовых доз апиксабан (10 мг) и типового бета-блокатора атенолола (100 мг) не влияло на фармакокинетику атенолола.

Активированный уголь.

Применение активированного угля снижает уровень экспозиции апиксабан (см. раздел «Передозировка»).

Особенности применения

Риск кровотечения.

Как и в случае приема других антикоагулянтов, пациенты, которые принимают Эликвис , нуждаются в тщательном наблюдении с целью выявления признаков кровотечения. Препарат следует применять с осторожностью при состояниях, сопровождающихся повышенным риском кровотечения. В случае возникновения тяжелого кровотечения применения препарата Эликвис следует прекратить (см. раздел «Побочные реакции» и «Передозировка»).

Хотя лечение апиксабаном не требует регулярного контроля уровней экспозиции, в исключительных ситуациях, когда информация об уровне

экспозиции апиксабана может помочь принять клиническое решение (например, при передозировке и неотложном оперативном вмешательстве), может быть использован метод количественного определения активности подавления фактора Xa Rotachrom® (см. раздел «Фармакодинамика»).

Взаимодействия с другими лекарственными средствами, влияющими на свертываемость крови.

В связи с ростом риска кровотечения параллельное лечение пациентов любыми другими антикоагулянтами противопоказано (см. «Противопоказания»).

Применение препарата Эликвис одновременно с антитромбоцитарными препаратами повышает риск кровотечения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Следует проявлять осторожность, если пациенты параллельно получают лечение селективнимы ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) или ингибиторами обратного захвата серотонина/норадреналина (ИЗЗСН), или нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту.

После оперативного вмешательства не рекомендуется одновременно с апиксабаном назначать другие ингибиторы агрегации тромбоцитов (см.раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Для пациентов с фибрилляцией предсердий и состояниями, которые требуют проведения моно- или двойной антитромбоцитарной терапии, до начала комбинирования такой терапии с апиксабаном следует тщательно взвесить потенциальную пользу и риски.

Во время клинического исследования с участием пациентов с фибрилляцией предсердий одновременное применение ацетилсалициловой кислоты повышало риск возникновения сильного кровотечения, связанной с лечением апиксабан - с 1,8% в год до 3,4% в год, а риск, связанный с варфарином, - с 2,7% в год до 4,6% в

год. В этом клиническом исследовании одновременное применение двойной антитромбоцитарной терапии было ограниченным (2,1%).

В ходе клинического исследования с участием пациентов группы высокого риска после перенесенного острого коронарного синдрома, которые имели одновременно несколько сопутствующих заболеваний кардиологического и некардиологичного характера и получали ацетилсалициловую кислоту или комбинацию ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля, применение апиксабан сопровождалось значительным ростом риска сильных кровотечений по классификации Международного общества по изучению проблем тромбоза и гемостаза (ISTH) - 5,13% в год по сравнению с группой плацебо, для которой этот риск составлял 2,04% в год.

Применение тромболитических препаратов для лечения острого ишемического инсульта.

Опыт применения тромболитических препаратов для лечения острого ишемического инсульта у пациентов, принимавших апиксабан, чрезвычайно ограничен.

Пациенты с искусственным клапаном сердца.

Безопасность и эффективность препарата Эликвис не исследовали у пациентов, имеющих искусственный клапан сердца с или без артериальной фибрилляции. Поэтому применение апиксабан не рекомендуется в этом случае.

Хирургические вмешательства и инвазивные процедуры.

Лечение препаратом Эликвис следует прекратить не менее чем за 48 часов до проведения плановой операции или инвазивных процедур с умеренным или высоким риском развития кровотечения. Это касается вмешательств, для которых развитие клинически значимых кровотечений не может быть исключен, и процедур, для которых риск развития кровотечения неприемлемо.

Лечение препаратом Эликвис следует прекратить не менее чем за 24 часа до проведения плановой операции или инвазивных процедур с незначительным риском развития кровотечения. Это касается вмешательств, при проведении которых любые возможные кровотечения ожидаются незначительными по объему, некритичными для этого участка или легко контролируемыми.

Если операцию или инвазивной процедуре невозможно отложить, необходимо принять соответствующие меры, учитывая повышенный риск кровотечения. Следует учесть риск возникновения кровотечения и степень неотложности вмешательства.

Следует возобновить лечение препаратом Эликвис как можно скорее после хирургического вмешательства или инвазивной процедуры, при условии, что это позволяет клиническая ситуация и были приняты надлежащие меры для обеспечения гемостаза (для кардиоверсии см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Временное прекращение лечения.

Прекращение лечения антикоагулянтами (в том числе апиксабаном) в связи с активным кровотечением, проведением плановой операции или инвазивных процедур повышает риск развития тромбоза у пациентов. Следует избегать перерыва в лечении, а в случае, когда лечение необходимо временно прекратить (по любым причинам), следует как можно скорее возобновить прием препарата.

Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция.

При применении нейроаксиальных (спинномозговой или эпидуральной) анестезии или проведении спинальной или эпидуральной пункции пациенты, получающие лечение антитромбоцитарных препаратов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, имеют повышенный риск образования эпидуральной или спинальной гематомы, которая может привести к долговременному или окончательному параличу. Риск возникновения этих явлений может увеличиваться из-за использования постоянных катетеров в послеоперационный период или одновременное применение лекарственных препаратов, влияющих на процессы свертывания крови. Постоянный

эпидуральный или подоболочковый катетер необходимо удалить минимум за 5 часов до приема первой дозы препарата Эликвис . Также риск может увеличиваться вследствии травматической или неоднократной эпидуральной или спинномозговой пункции. Необходимо постоянно контролировать состояние пациентов для выявления симптомов неврологических нарушений (например онемение или слабость в ногах, нарушение функций кишечного тракта или мочевого пузыря). Если у пациента появляются признаки неврологических нарушений, обязательно следует безотлагательно провести диагностику и лечение. Перед нейроаксиальным вмешательством врач должен взвесить потенциальную пользу и риски для пациентов, получающих антикоагулянты или будут получать антикоагулянты для профилактики образования тромбов.

Клинический опыт применения апиксабан пациентам с постоянными подоболочечном или эпидуральный катетер отсутствует. При необходимости такого применения препарата следует, основываясь на данных фармакокинетики, выдержать интервал между последним приемом апиксабан и удалением катетера в 20 - 30 часов (то есть вдвое больше периода полувыведения). Кроме того, перед удалением катетера необходимо пропустить хотя бы одну дозу апиксабан. Следующую дозу препарата можно применять не ранее чем через 5 часов после удаления катетера. Как и по всем новых антикоагулянтов препаратов, опыт применения апиксабан пациентам с нейроаксиальных блокадой ограничен. Поэтому применение апиксабан этим пациентам требует особой осторожности.

Пациенты, страдающие ТЭЛА и имеют нестабильную гемодинамику, или пациенты, нуждающиеся в тромболизисе или легочной эмболэктомии.

Эликвис не рекомендуется применить в качестве альтернативы нефракционированного гепарина пациентам, страдающим тромбоэмболию легочной артерии и имеют нестабильную гемодинамику или могут проходить тромболиз или легочную эмболэктомию, поскольку безопасность и эффективность апиксабана в указанных клинических ситуациях не установлены.

Пациенты с активным раком.

Эффективность и безопасность апиксабан в лечении ТГВ, лечении ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА (в теле) для пациентов с активным раком не установлены.

Пациенты с нарушением функции почек.

Некоторые клинические данные свидетельствуют о том, что концентрация апиксабана в плазме крови повышена у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15 - 29 мл/мин), что может повышать риск кровотечений. Для профилактики венозной тромбоэмболии (ВТЭ) при плановой операции по эндопротезированию тазобедренного или коленного сустава (ВТЕп), для лечения ТГВ, лечения ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА (в теле) апиксабан следует применять с осторожностью пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина 15 - 29 мл/мин) (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с НПФ, у которых имеются нарушения функции почек (клиренс креатинина 15 - 29 мл/мин) или уровень сывороточного креатинина ≥ 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) в сочетании с такими факторами, как возраст более 80 лет или масса тела менее 60 кг, нужно применять дозу апиксабан - 2,5 мг дважды в сутки (см. раздел «Способ применения»).

Клинический опыт применения апиксабан пациентам с клиренсом креатинина <15 мл/мин или у пациентов, находящихся на диализе, отсутствует, поэтому апиксабан не рекомендуется для применения этой категории пациентов (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Пациенты пожилого возраста.

С возрастом может повышаться риск возникновения кровотечений (см. раздел «Фармакокинетика»).

Также препарат Эликвис в сочетании с ацетилсалициловой кислотой у пациентов пожилого возраста следует применять с осторожностью из-за повышения риска кровотечения.

Масса тела.

Снижена масса тела (<60кг) повышает риск возникновения кровотечений (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с нарушением функции печени

Эликвис противопоказан пациентам с заболеваниями печени, которые сопровождаются коагулопатией и клинически существенным риском кровотечения (см. раздел «Противопоказания»).

Препарат не рекомендуется применять для лечения пациентов с тяжелым нарушением функции печени (см. раздел «Фармакокинетика»).

Эликвис следует с осторожностью применять у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени (класс А или В по Чайлд - Пью) (см. раздел «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Пациентов с повышенными уровнями ферментов печени (аланинаминотрансфераза/аспартатаминотрансфераза (АЛТ/АСТ) превышают верхнюю границу нормы более чем в 2 раза) или общим билирубином, выше верхней границы нормы в 1,5 или более раз, не допускали к участию в клинических исследованиях. Поэтому Эликвис следует с осторожностью применять для лечения этой популяции пациентов (см. раздел «Фармакокинетика»). До начала лечения апиксабаном необходимо провести исследование функции печени.

Взаимодействия с ингибиторами как цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), так и P-гликопротеина (P-gp).

Эликвис не следует назначать пациентам, которые получают системное лечение мощными ингибиторами одновременно CYP3A4 и P-gp, такими как азольные антимикотики (например кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) или ингибиторы протеазы ВИЧ (например ритонавир). Эти лекарственные средства могут увеличить экспозицию апиксабан вдвое (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий») или даже более при наличии дополнительных факторов

повышения экспозиции апиксабан (таких как тяжелое нарушение функции почек).

Взаимодействия с препаратами, которые одновременно являются индукторами CYP3A4 и P-gp.

Одновременное применение препарата Эликвис и мощных препаратов-индукторов CYP3A4 и P-gp (например рифампицина, фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала или препаратов зверобоя) может привести к снижению экспозиции апиксабан примерно на 50%. В клиническом исследовании с участием пациентов с фибрилляцией предсердий одновременное применение апиксабан и мощных индукторов CYP3A4 и P-gp снижало эффективность антикоагулянта и повышало риск кровотечения по сравнению с применением апиксабан качестве монотерапии.

Для пациентов, которые одновременно получают лечение мощными индукторами CYP3A4 и P-gp, применяют нижеприведенные рекомендации (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»):

- апиксабан следует применять с осторожностью профилактики ВТЭ во время плановой операции по эндопротезированию тазобедренного или коленного сустава, профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с НПФ и для профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА;
- не следует применять апиксабан для лечения ТГВ и ТЭЛА, поскольку его эффективность может быть нарушена.

Хирургическое лечение перелома бедра.

Клинические исследования эффективности и безопасности применения апиксабан пациентам, которые проходят хирургическое лечение перелома бедра, не проводили. Таким образом, применение препарата таким пациентам не рекомендуется.

Лабораторные показатели.

Результаты анализов свертывания крови (например протромбиновое время (ПВ), международное нормализованное отношение (МЧС) и активированное частичное

тромбопластиновое время (АЧТВ)) изменяются в соответствии с ожиданиями в связи с механизмом действия апиксабан. Изменения, обнаруженные в результатах этих анализов при применении терапевтических доз, незначительны и чрезвычайно вариативны.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Эликвис не влияет или почти не влияет на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность. Данных о применении апиксабан беременным женщинам нет. Исследования на животных не выявили непосредственного или косвенного вредного воздействия на репродуктивную функцию. Апиксабан не следует назначать во время беременности.

Период кормления грудью. Пока неизвестно, выделяется апиксабан или его метаболиты с грудным молоком человека. Информация, полученная в ходе исследований на животных, свидетельствует о выделении апиксабан в молоко. Невозможно исключить риск для новорожденных и младенцев, которых кормят грудью.

Следует принять решение о прекращении кормления грудью или прекращения / отказа от лечения апиксабан.

Влияние на репродуктивную функцию. Исследования на животных, которым непосредственно вводили апиксабан, не выявили влияния этого препарата на фертильность.

Способ применения и дозы

Препарат применяют перорально.

Эликвис следует принимать, запивая водой, с пищей или без пищи.

Для пациентов, которые не могут проглотить целые таблетки, таблетки препарата Эликвис можно измельчить и суспендировать в воде, 5% -ном водном растворе глюкозы или в яблочном соке, а также можно смешать с яблочным

пюре; после этого сразу применить препарат перорально (см. раздел «Фармакокинетика»). Также таблетки препарата Эликвис можно измельчить и суспендировать в 60 мл воды или 5% -ном водном растворе глюкозы и сразу ввести через назогастральный зонд (см. Раздел «Фармакокинетика»).

Препарат Эликвис в форме таблеток после измельчения является стабильным в воде, 5% -ном водном растворе глюкозы, яблочном соке или яблочном пюре до 4 часов.

Дозировки.

Профилактика венозной тромбоэмболии в случае планового протезирования коленного или тазобедренного сустава.

Рекомендуемая доза Эликвис составляет 2,5 мг перорально дважды в день. Первую дозу следует принять через 12 - 24 часа после операции.

Выбирая время для первого введения препарата в пределах этого окна, врачи должны учитывать потенциальную пользу от более раннего начала введения антикоагулянтов для профилактики венозной тромбоэмболии и потенциальный риск возникновения послеоперационного кровотечения.

Для пациентов, перенесших операцию с целью замены тазобедренного сустава, рекомендованная продолжительность лечения составляет 32 - 38днив, а для пациентов, перенесших операцию с целью замены коленного сустава - 10 - 14 дней.

Профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.

Рекомендуемая доза Эликвис составляет 5 мг перорально дважды в день.

Снижение дозы.

Для пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и по меньшей мере двумя из таких характеристик, как: возраст ≥80рокив, масса тила≤60кг или уровень креатинина сыворотки ≥1,5мг/дл (133мкмоль/л), рекомендуемая доза Эликвис составляет 2,5 мг перорально дважды в день.

Лечение следует проводить в течение длительного периода времени.

Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Рекомендуемая доза Эликвис для лечения ТГВ и ТЭЛА составляет 10 мг перорально дважды в день в течение первых 7 дней. Затем препарат применяют в дозе 5 мг перорально дважды в день. Согласно действующим медицинским установками, короткая продолжительность лечения (не менее 3 месяцев) должна учитывать факторы риска, проходят (например недавнее хирургическое вмешательство, травма, иммобилизация).

Рекомендуемая доза Эликвис для профилактики рецидива ТГВ и ТЭЛА составляет 2,5 мг перорально дважды в сутки. Если пациенту показана профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА, дозу 2,5 мг дважды в сутки следует начинать принимать после завершения 6-месячного курса лечения Эликвис в дозе 5 мг дважды в сутки или курса лечения другим антикоагулянтом, как указано в таблице 8 (также см. «Фармакодинамика»).

Показания	Схема применения	Максимальная суточная доза
Лечение ТГВ или ТЭЛА	первые 7 дней – 10 мг дваджы в сутки	20 мг
	дальнейшее применением дозы 5 мг дважды в сутки	10 мг
Профилактика рецидива ТГВ и/или ТЭЛА после завершения 6-месячного курса лечения ТГВ или ТЭЛА	2,5мг дважды в сутки	5 мг

Продолжительность общего курса лечения определяют индивидуально после тщательной оценки преимуществ лечения и риска кровотечения (см. Раздел

«Особенности применения»).

Пропуск приема дозы.
Если прием препарата был пропущен, пациенту следует немедленно принять Эликвис и продолжать лечение в обычном режиме дважды в день.

Замена препаратов.
Перевод с парентерального введения антикоагулянтов для лечения апиксабан (и наоборот) можно проводить в момент приема следующей запланированной дозы (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Эти лекарственные средства не следует применять одновременно.

Перевод по лечению антагонистами витамина К лечения препаратом Эликвис.

При переводе пациентов из схемы лечения антагонистом витамина К лечения препаратом Эликвис следует прекратить применение варфарина или иного антагониста витамина К и начать лечение препаратом Эликвис , когда международное нормализованное отношение составит <2,0.

Перевод с лечения Эликвис на лечение антагонистами витамина К.

Переводя пациентов с лечения Эликвис на лечение антагонистом витамина К, следует продолжать прием Эликвиса минимум в течение 2 дней после назначения антагониста витамина К. После двух дней одновременного приема апиксабан и антагониста витамина К перед приемом следующей дозы Эликвису определяют международное нормализованное отношение. Комбинированное лечение Эликвисом и антагонистом витамина К продолжают, пока международное нормализованное отношение не достигнет уровней ≥ 2,0.

Нарушение функции почек.

По пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек существуют следующие рекомендации:

- для профилактики венозной тромбоэмболии (ВТЭ) при плановой операции по эндопротезированию тазобедренного или коленного сустава (ВТЕп), для лечения ТГВ, лечения ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ или ТЭЛА (в теле) коррекция дозы не требуется (см. Раздел «Фармакокинетика»);
- для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НФП) и уровнем сывороточного креатинина ≥1,5мг/дл (133мкмоль/л) в комплексе с такими факторами, как возраст более 80 лет или масса тела менее 60 кг, следует применять более низкую дозу апиксабан, как описано выше. В случае отсутствия других критериев для снижения дозы (возраст, масса тела) коррекция дозы не требуется (см. Раздел «Фармакокинетика»).

Пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15 - 29мл/мин) применяют следующие рекомендации (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»):

- для профилактики венозной тромбоэмболии (ВТЭ) при плановой операции по эндопротезированию тазобедренного или коленного сустава (ВТЕп), для лечения ТГВ, лечения ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ или ТЭЛА (в теле) апиксабан следует применять с осторожностью;
- для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НФП) следует применять более низкую дозу апиксабан - по 2,5 мг дважды в сутки.

Клинический опыт применения апиксабан пациентам с клиренсом креатинина <15 мл/мин или у пациентов, находящихся на диализе, отсутствует, поэтому апиксабан не рекомендуется для применения этой категории пациентов (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

Нарушение функции печени.

Эликвис противопоказан пациентам с заболеваниями печени, которые сопровождаются коагулопатией и клинически существенным риском кровотечения (см. Раздел «Противопоказания»).

Препарат не рекомендуется применять для лечения пациентов с тяжелым нарушением функции печени (см. Раздел «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

Эликвис следует с осторожностью применять для лечения пациентов с легкой или умеренным нарушением функции печени (класс А или В по классификации

Чайлд - Пью) такие пациенты не нуждаются в коррекции дозы препарата (см. раздел «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

Пациентов с повышенными уровнями ферментов печени (АЛТ/АСТ превышают верхнюю границу нормы (ВГН) более чем в 2 раза) или общего билирубина (превышение верхней границы нормы в 1,5 и более раз) не допускали к участию в клинических исследованиях. Поэтому Эликвис следует с осторожностью применять для лечения этой группы пациентов (см. Раздел «Особенности применения» и «Фармакокинетика»). Перед началом лечения апиксабан необходимо провести исследование функции печени.

Масса тела.

Профилактика венозной тромбоэмболии во время плановой операции по эндопротезированию тазобедренного или коленного сустава, лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых нет необходимости в коррекции дозы (см. Раздел «Фармакокинетика »и« Особенности применения »).

Неклапанная фибрилляция предсердий коррекция дозы не требуется, за исключением случаев, указанных выше (см. «Снижение дозы» в разделе «Способ применения и дозы»).

Пол.

Нет нужды в коррекции дозы (см. Раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты пожилого возраста.

Профилактика венозной тромбоэмболии во время плановой операции по эндопротезированию тазобедренного или коленного сустава, лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых нет необходимости в коррекции дозы (см. Раздел «Фармакокинетика »и« Особенности применения »).

Неклапанная фибрилляция предсердий коррекция дозы не требуется, за исключением случаев, указанных выше (см. «Снижение дозы» в разделе «Способ применения и дозы»).

Пациенты, которым проводят кардиоверсию

Пациенты с НПФ, которым необходимо проводить кардиоверсию, могут начинать или продолжать прием апиксабан.

Для пациентов, ранее не принимавших антикоагулянты, к проведению кардиоверсии необходимо обеспечить прием не менее 5 доз апиксабан по 5 мг дважды в день (2,5 мг дважды в день для пациентов, которым показано уменьшение дозы (см. Выше разделы «Снижение дозы» и «Нарушение функции почек») для обеспечения необходимого антикоагулянтного эффекта. Если кардиоверсию необходимо провести до введения 5 доз апиксабан, сначала вводят 10 мг нагрузочной дозы, а затем принимают 5 мг апиксабан раза в день. Если у пациента наблюдается соответствие критериям уменьшения дозы, режим дозирования нужно уменьшить до нагрузочной дозы 5 мг, а затем - 2,5 мг апиксабан дважды в день (см. выше разделы «Снижение дозы» и «Нарушение функции почек»). Введение нагрузочной дозы следует проводить по крайней мере за 2 часа до кардиоверсии (см. раздел «Фармакодинамика»).

К проведению кардиоверсии необходимо убедиться, что пациент принимал апиксабан по назначению.

При решении вопроса о начале и продолжительности лечения необходимо принимать во внимание установленные рекомендации по применению антикоагулянтов пациентам, которым проводят кардиоверсию.

Дети

Эффективность и безопасность применения препарата Эликвис детям (в возрасте до 18 лет) не установлены. Данные отсутствуют.

Передозировка

Известного антидота к препарату Эликвис не существует. Передозировка апиксабан может привести к росту риска возникновения кровотечения. В случае возникновения геморрагических осложнений необходимо прекратить лечение и провести обследование источника кровотечения. Следует рассмотреть инициирование соответствующего лечения, например проведение хирургического гемостаза или переливания свежей замороженной плазмы.

В ходе контролируемых клинических исследований пероральное применение апиксабан здоровым добровольцам в дозе до 50 мг в сутки в течение 3-7днив (25

мг дважды в день в течение 7 дней или 50 мг 1 раз в день в течение 3 дней) не приводил к возникновению клинически важных побочных эффектов.

У здоровых добровольцев прием активированного угля через 2 и 6 часов после приема 20 мг апиксабан приводило к снижению средней AUC апиксабан на 50% и 27% соответственно и не влияло на Cmax препарата. Применение активированного угля через 2 или 6 часов после приема апиксабан приводило к снижению периода полувыведения апиксабан, который при монотерапии составил 13,4годины, до 5,3 и 4,9годины соответственно. Таким образом, применение активированного угля может быть полезным для лечения передозировки апиксабан или случайного приема этого препарата.

Если кровотечение, что представляет опасность для жизни, невозможно остановить с помощью описанных выше мероприятий, можно рассмотреть введение концентратов факторов протромбинового комплекса или рекомбинантного фактора VIIa. Оборачиваемость фармакодинамических эффектов препарата Эликвис , подтвержденная изменениями в анализе образования тромбина, была очевидна в конце инфузии и достигала исходных значений у здоровых добровольцев в течение 4 часа после начала 30-минутной инфузии концентрата 4факторив протромбинового комплекса. Однако клинический опыт применения концентрата 4факторив протромбинового комплекса для устранения кровотечения у лиц, получавших препарат Эликвис отсутствует. Опыт применения рекомбинантного фактора VIIa для лечения лиц, получающих апиксабан, пока отсутствует. Следует рассмотреть возможность повторного введения рекомбинантного фактора VIIa и подбора дозы в зависимости от нормализации кровотечения.

В случае значительного кровотечения необходимо рассмотреть возможность консультации врача-гематолога.

При однократном применении 5 мг апиксабан внутрь гемодиализ снижал AUC апиксабан на 14% у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Поэтому маловероятно, что гемодиализ будет эффективным средством для лечения передозировки апиксабан.

Побочные реакции

Безопасность апиксабан исследовали в ходе 7 клинических испытаний III фазы с участием более 21000 пациентов: более 5000 пациентов в исследованиях ВТЕп, более 11000 пациентов в исследованиях НПФ и более 4000 пациентов в исследованиях лечения ВТЭ (в теле) средняя общая продолжительность применения составляла 20 дней, 1,7року и 221день соответственно (см. раздел

«Фармакодинамика»).

Частыми нежелательными реакциями были кровотечение, контузия, носовое кровотечение и гематома (профиль нежелательных явлений и частота, классифицированные по показаниям, приведены в таблице 13).

В ходе исследований ВТЕп в целом у 11% пациентов, принимавших апиксабан в дозе 2,5 мг дважды в сутки, наблюдались побочные реакции. Общая частота побочных реакций, связанных с кровотечениями, в исследованиях из сравнения апиксабан и эноксапарина составляла 10% в группе апиксабан.

В исследованиях НФП общая частота нежелательных реакций, связанных с кровотечениями в группе апиксабан составляла 24,3% в исследовании сравнения апиксабан с варфарином и 9,6% в исследовании сравнения апиксабан с аспирином. В исследовании сравнения апиксабан с варфарином частота значительных желудочно-кишечных кровотечений по классификации ISTH (Международное общество по проблемам тромбоза и гемостаза) (в том числе из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, нижних отделов желудочно-кишечного тракта, а также прямой кишки) у пациентов , которым применяли апиксабан, составляла 0,76% / год. Частота значительных внутриглазных кровотечений по классификации ISTH у пациентов, которым применяли апиксабан, составляла 0,18% / год.

В исследованиях в теле общая частота побочных реакций, связанных с кровотечениями в группе апиксабан составляла 15,6% в исследовании сравнения апиксабан с эноксапарином / варфары-ном и 13,3% в исследовании сравнения апиксабан с плацебо (см. Раздел «Фармакодинамика»).

В таблице 9 приведены нежелательные реакции, которые наблюдались при применении препарата для профилактики венозной тромбоэмболии, НЕКЛАПАННОЙ фибрилляции предсердий, для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых, по классам систем органов и частотой: очень часто (≥1 / 10), часто (от ≥1 / 100 до <1/10), нечасто (от ≥1 / 1000 до <1/100), редко (от ≥1 / 10000 до < 1/1000), очень редко (<1/10000), неизвестно (невозможно установить по имеющейся информации).

Нежелательные реакции	ВТЕп	НФП с одним или несколькими факторами риска	ВТЕл

Со стороны крови и лимфатической системы			
Анемия	Часто	Часто	Часто
Тромбоцитопения	Нечасто	Нечасто	Часто
Расстройства иммунитета			
Гиперчувствительность, аллергический отек и анафилаксия	Редко	Нечасто	Нечасто
Зуд	Нечасто	Нечасто	Нечасто*
Ангионевротический отек	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Со стороны нервной системы			
Кровоизлияние в мозг†	Неизвестно	Нечасто	Редко
Со стороны органов зрения			
Кровоизлияние в глаз (включая конъюнктивальную геморрагии)	Редко	Часто	
Со стороны сосудистой системы			
Кровотечения, гематома	Часто	Часто	Нечасто
Гипотония (в том числе гипотония во время выполнения процедур)	Нечасто	Часто	Нечасто
Внутрибрюшное кровотечение	Неизвестно	Нечасто	Неизвестно
Со стороны респираторной системы, грудной клетки и средостения			
Кровотечение из носа	Нечасто	Часто	Часто
Кровохарканье	Редко	Нечасто	Нечасто
Кровотечения из дыхательных путей	Неизвестно	Редко	Редко
Со стороны желудочно-кишечного тракта			
Тошнота	Часто	Часто	Часто
Желудочно-кишечное кровотечение	Нечасто	Часто	Часто
Гематохезия	Нечасто	Нечасто	Нечасто

Геморроидальные кровотечения	Неизвестно	Нечасто	Нечасто
Кровотечения в ротовой полости	Неизвестно	Нечасто	Часто
Кровотечения из прямой кишки, кровотечение из десен	Редко	Часто	Часто
Кровотечения в забрюшинное пространство	Неизвестно	Редко	Неизвестно
Со стороны пищеварительной системы			
Отклонение в результатах печеночных проб, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы крови, повышение уровня билирубина крови	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Повышение уровня гамма-глутаминотрансферазы	Нечасто	Часто	Часто
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	Нечасто	Нечасто	Часто
Со стороны кожи и подкожных тканей			
Высыпания на коже	Неизвестно	Нечасто	Часто
Алопеция	Редко	Нечасто	Нечасто
Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани			
Кровоизлияние в мышцы	Редко	Редко	Нечасто
Расстройства почек и мочевыделительной системы			
Гематурия	Нечасто	Часто	Часто
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез			
Патологические вагинальные кровотечения, кровотечения из мочеполового тракта	Нечасто	Нечасто	Часто
Расстройства общего характера			

Кровотечение в месте введения препарата	Неизвестно	Нечасто	Нечасто
Лабораторные исследования			
Положительный результат теста на скрытую кровь	Неизвестно	Нечасто	Нечасто
Травмы, отравления и осложнения процедур			
Синяки	Часто	Часто	Часто
Кровянистые выделения из раны после медицинской процедуры (включая гематому после медицинской процедуры, кровотечение из послеоперационной раны, гематомы в месте прокола сосуда и кровотечение из места установки катетера), выделения из раны, кровотечение из места хирургического разреза (включая гематому в месте хирургического разреза), оперативная кровотечение	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Травматическая кровотечение	Неизвестно	Нечасто	Нечасто

* В исследовании CV185057 (долгосрочная профилактика ВТЭ) случаи генерализованного зуда не наблюдалось.
† Термин «Кровоизлияние в мозг» объединяет все внутричерепные или внутриспинальными кровоизлияния (например геморрагический инсульт, путаменальни, церебелярни, интравентикулярни или субдуральные кровоизлияния).

Применение препарата Эликвис может быть связано с увеличением риска скрытой или явной кровотечения из любой ткани или органа, что может привести к постгеморрагической анемии. Симптомы и их тяжесть будут меняться в зависимости от локализации и выраженности или масштабов кровотечения (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакодинамика»).

Отчет о подозреваемых побочные реакции.

Отчет о подозреваемых побочные реакции после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет осуществлять непрерывный мониторинг соотношения между пользой и рисками, связанными с применением лекарственного средства. Просим медицинских работников отчитываться о любых подозреваемые побочные реакции.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Не требует специальных условий хранения.

Упаковка

Таблетки по 2,5 мг, по 10 таблеток в блистере. По 2 блистера в пачке из картона.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ /Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Бетрибштетте Фрайбург, Мусвальдаль 1, 79090 Фрайбург, Германия/Betriebsstatte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — Государственного реестра лекарственных средств Украины.