



ПСК
ФАРМА

Руководство для специалистов здравоохранения по назначению препарата Апиксабан ПСК

Содержание

Содержание	2
1. Руководство для специалистов здравоохранения по назначению препарата Апиксабан ПСК	5
2. Памятка для пациента	5
3. Рекомендованные дозы препарата	6
3.1. Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), имеющих один или несколько факторов риска	6
 Снижение доз	7
 Пропуск дозы	7
 Пациенты с нарушением функции почек	8
 Пациенты с нарушением функции печени	8
 Пациенты, которым проводится катетерная абляция	9
 Пациенты, которым может потребоваться кардиоверсия	9
3.2. Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА), профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА	11
 Пропуск дозы	12
 Пациенты с нарушением функции почек	13
 Пациенты с нарушением функции печени	13
 Пациенты с ТЭЛА и нестабильной гемодинамикой или пациенты, которым требуется тромболизис либо лёгочная эмболэктомия	14



Пациенты с прогрессирующими злокачественными новообразованиями	14
---	----

3.3. Показание к применению: профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава	14
--	----



Пропуск дозы	15
--------------------	----



Пациенты с нарушением функции почек	16
---	----



Пациенты с нарушением функции печени	16
--	----

3.4. Лечение ВТЭ и профилактика рецидивирующей ВТЭ у детей в возрасте от 28 дней до 18 лет с массой тела от 35 кг	17
--	----



Рекомендации по дозированию у детей	17
---	----



Пропуск дозы у детей	17
----------------------------	----



Пациенты детского возраста с нарушением функции почек ..	18
--	----



Пациенты с нарушением функции печени	19
--	----



4. Переход на аликсабан с других препаратов и переход с аликсабана на другие препараты	20
---	----

4.1. Перевод с аликсабана на терапию АВК	20
--	----



Пациенты с повышенным риском кровотечений:	20
--	----



Оперативные вмешательства и инвазивные процедуры:	24
---	----



Временная отмена	26
------------------------	----



Спинальная / эпидуральная анестезия или пункция	26
---	----

Руководство для специалистов здравоохранения по назначению
препарата Аликсабан ПСК



Действия при передозировке и развитии кровотечений..... 28



Интерпретация лабораторных показателей для оценки
свертывания крови 29

1. Руководство для специалистов здравоохранения по назначению препарата Аликсабан ПСК

В настоящем руководстве по назначению лекарственного препарата Аликсабан ПСК представлены рекомендации, направленные на минимизацию риска кровотечения на фоне применения Аликсабан ПСК.

Более подробная информация по препарату Аликсабан ПСК представлена в Общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП).

Данное руководство не заменяет соответствующую ОХЛП.

Перед применением препарата Аликсабан ПСК также следует ознакомиться с ОХЛП данного препарата.

2. Памятка для пациента

Каждому пациенту, которому назначается препарат Аликсабан ПСК, следует предоставить памятку для пациента.

Необходимо объяснить пациенту или лицам, ухаживающим за ним, последствия приёма антикоагулянтов и обсудить с ними важность соблюдения схемы лечения, признаки развития кровотечения и когда необходимо обратиться за медицинской помощью.

В памятке для пациента приведена информация для лечащих врачей, а также представлена контактная информация для экстренных случаев.

Пациенту следует рекомендовать всегда иметь при себе памятку для пациента и предоставлять всем медицинским работникам, занимающимся его/её лечением.

3. Рекомендованные дозы препарата

3.1. Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), имеющих один или несколько факторов риска

Факторы риска развития инсульта при неклапанной ФП включают наличие инсульта или транзиторной ишемической атаки в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальную гипертензию, сахарный диабет, а также хроническую сердечную недостаточность (функциональный класс II и выше по классификации NYHA).

Режим дозирования апиксабана для профилактики инсульта и системных эмболий у взрослых пациентов с неклапанной ФП при наличии одного или нескольких факторов риска:

5 мг внутрь 2 раза в сутки, запивая водой, вне зависимости от приёма пищи. Терапию следует продолжать длительно (рисунок 1)

Рисунок 1



Если пациент не может проглотить таблетку целиком, таблетку апиксабана можно размельчить и размешать с водой, либо с 5 % водным раствором глюкозы, либо с яблочным соком до образования суспензии, либо добавить в яблочное пюре и сразу же после этого принять внутрь. В качестве альтернативы допускается размельчение и размешивание таблеток апиксабана с водой или 5 % водным раствором глюкозы в объёме 60 мл до образования суспензии с непосредственным введением в назогастральный зонд. После размельчения таблетки апиксабана сохраняют стабильность в воде, 5 % водном растворе глюкозы, яблочном соке или яблочном пюре в течение 4 часов.

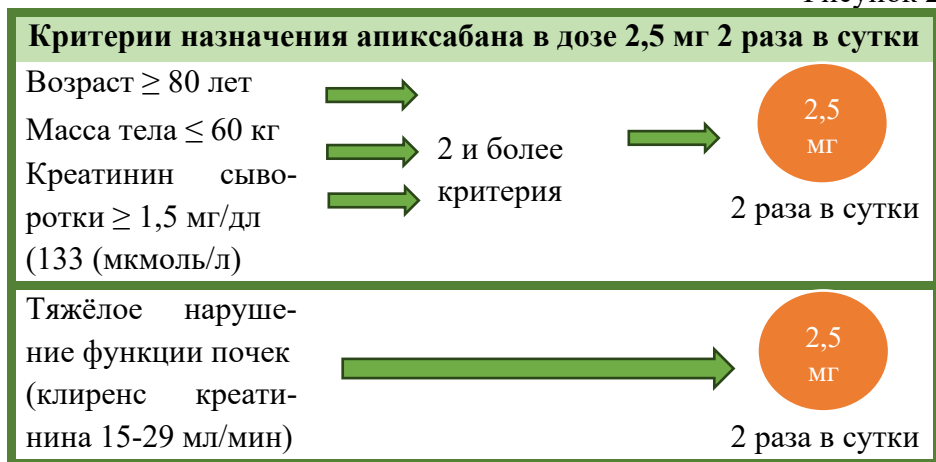


Снижение доз

При наличии у пациентов, по крайней мере, одного из следующих критериев: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг или креатинин сыворотки $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л), рекомендуемая доза апиксабана составляет 2,5 мг внутрь 2 раза в сутки (рисунок 2).

У пациентов с тяжёлым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) доза апиксабана также должна составлять 2,5 мг 2 раза в сутки, при этом не требуется соответствия пациента никаким дополнительным критериям (рисунок 2).

Рисунок 2



Пропуск дозы

Пропущенная утренняя доза должна быть принята сразу же, как только пациент заметит, что пропустил приём препарата; утреннюю дозу можно принять вместе с вечерней. Пропущенную вечернюю дозу можно принять только вечером того же дня: пациент не должен принимать две дозы утром следующего дня. На следующий день пациент должен продолжить приём обычной дозы 2 раза в день в соответствии с рекомендациями.



Пациенты с нарушением функции почек

Нарушение функции почек	
Диализ	Не рекомендуется
Почечная недостаточность (клиренс креатинина <15 мл/мин)	Не рекомендуется
Тяжёлое нарушение функции почек (клиренс креатинина 15-29 мл/мин)	Снижение дозы до 2,5 мг 2 раза в сутки
Лёгкое (клиренс креатинина 51-80 мл/мин) или умеренное (клиренс креатинина 30- 50 мл/мин) нарушение функции почек	5 мг 2 раза в сутки. Коррекции дозы не требуется, если у пациента отсутствуют критерии снижения дозы до 2,5 мг 2 раза в сутки на основании воз- раста, массы тела и/или креати- нина сыворотки (см. раздел 3. «Рекомендован- ные дозы препарата»)



Пациенты с нарушением функции печени

Нарушение функции печени	
Заболевания печени, сопровождающиеся коа- гулопатией и клинически значимым риском кровотечений	Противопока- зано
Тяжёлое нарушение функции почек	Не рекоменду- ется

Нарушение функции печени

Лёгкое или умеренное нарушение функции печени (классов А и В по Чайлд-Пью)

С осторожностью;
Коррекция дозы не требуется

Перед началом терапии аписабаном следует провести определение лабораторных параметров, отражающих функцию печени. Пациенты с повышенной активностью печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) / аспартатаминотрансферазы (АСТ) до уровней выше, чем 2 верхние границы нормы, или с повышенным уровнем общего билирубина до уровня 1,5 верхних границ нормы и более исключались из клинических исследований. Следует соблюдать осторожность при применении аписабана у данных пациентов.



Пациенты, которым проводится катетерная абляция

Аписабан можно продолжать применять у пациентов, которым проводится катетерная абляция по поводу фибрилляции предсердий.



Пациенты, которым может потребоваться кардиоверсия

Допускается начало или продолжение терапии аписабаном у пациентов с неклапанной ФП, которым может потребоваться кардиоверсия. В ситуации, когда пациенту, ранее не получавшему антикоагулянты, показана кардиоверсия, перед ее проведением, согласно общепринятым медицинским рекомендациям, следует рассмотреть вопрос об исключении тромбоза левого предсердия при помощи инструментальных методов исследования с возможностью визуализации тромба (чреспищеводная эхокардиография или компьютерная томография). Если ранее тромбоз полостей сердца уже выявлялся, следует соблюдать общепринятые медицинские рекомендации по проведению необходимых мероприятий перед кардиоверсией.

Руководство для специалистов здравоохранения по назначению
препарата Апиксабан ПСК

Статус пациента	Имеются ли у пациента критерии снижения дозы	Режим дозирования
Начало терапии апиксабаном	Нет	5 мг 2 раза в сутки на протяжении минимум 2,5 суток (5 отдельных доз) перед кардиоверсией
	Да	2,5 мг 2 раза в сутки на протяжении минимум 2,5 суток (5 отдельных доз) перед кардиоверсией
Длительности периода перед кардиоверсией недостаточно для приёма 5 доз апиксабана	Нет	Нагрузочная доза 10 мг минимум за 2 часа до кардиоверсии, далее – приём по 5 мг 2 раза в сутки
	Да	Нагрузочная доза 5 мг минимум за 2 часа до кардиоверсии, далее – приём по 2,5 мг 2 раза в сутки

От всех пациентов перед проведением кардиоверсии следует получить подтверждение о надлежащем приёме апиксабана согласно назначению врача. В ходе принятия решения о начале терапии и её длительности необходимо опираться на установленные клинические рекомендации по применению антикоагулянтов у пациентов, которым требуется проведение кардиоверсии.

3.2. Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА), профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА

Рекомендации по дозированию препарата

Режим дозирования апиксабана для лечения острого ТГВ и ТЭЛА:
10 мг внутрь 2 раза в сутки на протяжении первых 7 дней,
с последующим переходом на приём по 5 мг 2 раза в сутки внутрь;
препарат следует принимать, запивая водой, вне зависимости от
приёма пищи. Решение вопроса о продолжительности терапии
(не менее 3 месяцев) следует принимать индивидуально в
зависимости от наличия факторов риска (перенесённого
оперативного вмешательства, травмы, иммобилизации).

Режим дозирования апиксабана для профилактики
рецидивирующего ТГВ и рецидивирующей ТЭЛА:

2,5 мг внутрь 2 раза в сутки, запивая водой, вне зависимости от
приёма пищи.

Если показанием к применению препарата является
рецидивирующий ТГВ и рецидивирующая ТЭЛА, приём препарата
по 2,5 мг 2 раза в сутки следует начинать после завершения
6 месяцев терапии апиксабаном в дозе 5 мг 2 раза в сутки или другим
антикоагулянтом (рисунок 3).

Рисунок 3

Схема при- ёма	 Утро	 Вечер	Суточ- ная доза
Лечение острого ТГВ или острой ТЭЛА (не менее 3 месяцев)			
1-7 день: 10 мг 2 раза в сутки			20 мг
8 день и далее: 5 мг 2 раза в сутки			10 мг

Профилактика рецидивирующего ТГВ и/или рецидивирующей ТЭЛА после завершения 6 месяцев антикоагулянтной терапии

2,5 мг
2 раза в
сутки

2,5
мг

2,5
мг

5 мг

Общая длительность терапии должна подбираться индивидуально после тщательного сопоставления пользы лечения и риска кровотечений.

Если пациент не может проглотить таблетку целиком, таблетку апиксабана можно размельчить и размешать с водой, либо с 5 % водным раствором глюкозы, либо с яблочным соком до образования суспензии, либо добавить в яблочное пюре и сразу же после этого принять внутрь. В качестве альтернативы допускается размельчение и размешивание таблеток апиксабана с водой или 5 % водным раствором глюкозы в объёме 60 мл до образования суспензии с непосредственным введением в назогастральный зонд. После размельчения таблетки апиксабана сохраняют стабильность в воде, 5 % водном растворе глюкозы, яблочном соке или яблочном пюре в течение 4 часов.



Пропуск дозы

Пропущенная утренняя доза должна быть принята сразу же, как только пациент заметит, что пропустил приём препарата; утреннюю дозу можно принять вместе с вечерней. Пропущенную вечернюю дозу можно принять только вечером того же дня: пациент не должен принимать две дозы утром следующего дня. На следующий день пациент должен продолжить приём обычной дозы 2 раза в день в соответствии с рекомендациями.

Пациенты с нарушением функции почек

Нарушение функции почек	
Диализ	Не рекомендуется
Почечная недостаточность (клиренс креатинина <15 мл/мин)	Не рекомендуется
Тяжёлое нарушение функции почек (клиренс креатинина 15-29 мл/мин)	С осторожностью
Лёгкое (клиренс креатинина 51-80 мл/мин) или умеренное (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) нарушение функции почек	Коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Нарушение функции печени	
Заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией и клинически значимым риском кровотечений	Противопоказано
Тяжёлое нарушение функции почек	Не рекомендуется
Лёгкое или умеренное нарушение функции печени (классов А и В по Чайлд-Пью)	С осторожностью; Коррекция дозы не требуется

Перед началом терапии аликсабаном следует провести определение лабораторных параметров, отражающих функцию печени. Пациенты с повышенной активностью печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) / аспартатаминотрансферазы (АСТ) до уровней выше, чем 2 верхние границы нормы, или с повышенным уровнем общего билирубина до уровня 1,5 верхних границ нормы и более исключались из клинических исследований. Следует соблюдать осторожность при применении аликсабана у данных пациентов.



Пациенты с ТЭЛА и нестабильной гемодинамикой или пациенты, которым требуется тромболизис либо лёгочная эмболектomia

Апиксабан не рекомендуется применять в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у пациентов с ТЭЛА при нестабильной гемодинамике, либо у пациентов с показаниями к тромболизису или эмболектомии лёгочной артерии.



Пациенты с прогрессирующими злокачественными новообразованиями

У пациентов с прогрессирующими злокачественными новообразованиями может быть повышен риск как венозных тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений. В тех случаях, когда для лечения ТГВ или ТЭЛА у онкологических пациентов рассматривается вопрос о назначении апиксабана, следует тщательно сопоставить пользу и риски.

3.3. Показание к применению: профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава

Рекомендации по дозированию препарата

Режим дозирования апиксабана: 2,5 мг внутрь 2 раза в сутки, запивая водой, вне зависимости от приёма пищи. Первый приём должен находиться в интервале от 12 до 24 часов до оперативного вмешательства.

Для определения точного времени приёма препарата пациентом в рамках указанного интервала, врач должен учитывать как потенциальную пользу ранней антикоагуляции для профилактики ВТЭ, так и повышенный риск послеоперационных кровотечений.

У пациентов, которым проводится эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 суток.

У пациентов, которым проводится эндопротезирование коленного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 10 до 14 суток.

Если пациент не может проглотить таблетку целиком, таблетку аписабана можно размельчить и размешать с водой, либо с 5 % водным раствором глюкозы, либо с яблочным соком до образования суспензии, либо добавить в яблочное пюре и сразу же после этого принять внутрь. В качестве альтернативы допускается размельчение и размешивание таблеток аписабана с водой или 5 % водным раствором глюкозы в объёме 60 мл до образования суспензии с непосредственным введением в назогастральный зонд. После размельчения таблетки аписабана сохраняют стабильность в воде, 5 % водном растворе глюкозы, яблочном соке или яблочном пюре в течение 4 часов.



Пропуск дозы

Пропущенная утренняя доза должна быть принята сразу же, как только пациент заметит, что пропустил приём препарата; утреннюю дозу можно принять вместе с вечерней. Пропущенную вечернюю дозу можно принять только вечером того же дня: пациент не должен принимать две дозы утром следующего дня. На следующий день пациент должен продолжить приём обычной дозы 2 раза в день в соответствии с рекомендациями.



Пациенты с нарушением функции почек

Нарушение функции почек	
Диализ	Не рекомендуется
Почечная недостаточность (клиренс креатинина <15 мл/мин)	Не рекомендуется
Тяжёлое нарушение функции почек (клиренс креатинина 15-29 мл/мин)	С осторожностью
Лёгкое (клиренс креатинина 51-80 мл/мин) или умеренное (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) нарушение функции почек	Коррекции дозы не требуется.



Пациенты с нарушением функции печени

Нарушение функции печени	
Заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией и клинически значимым риском кровотечений	Противопоказано
Тяжёлое нарушение функции почек	Не рекомендуется
Лёгкое или умеренное нарушение функции печени (классов А и В по Чайлд-Пью)	С осторожностью; Коррекция дозы не требуется

Перед началом терапии апиксабаном следует провести определение лабораторных параметров, отражающих функцию печени. Пациенты с повышенной активностью печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) / аспартатаминотрансферазы (АСТ) до уровней выше, чем 2 верхние границы нормы, или с повышенным уровнем общего билирубина до уровня 1,5 верхних границ нормы и более исключались из клинических исследований. Следует соблюдать осторожность при применении апиксабана у данных пациентов.

3.4. Лечение ВТЭ и профилактика рецидивирующей ВТЭ у детей в возрасте от 28 дней до 18 лет с массой тела от 35 кг

Апиксабан не рекомендуется применять для лечения детей в возрасте от 28 дней до 18 лет с массой тела от 35 кг по другим показаниям, кроме лечения венозной тромбоэмболии и профилактики рецидивов венозной тромбоэмболии.



Рекомендации по дозированию у детей

Применение апиксабана для лечения детей с массой тела от 35 кг следует начинать по прошествии как минимум 5 дней после начала применения парентеральных антикоагулянтов.

Доза апиксабана при лечении детей рассчитывается с учетом массы тела (рисунок 4).

Согласно рекомендациям по лечению венозной тромбоэмболии у пациентов детского возраста продолжительность терапии в целом должна быть персонализирована после тщательной оценки пользы лечения и риска возникновения кровотечения.

Рисунок 4

	Дни 1–7		День 8 и далее	
Масса тела (кг)	Дозировки	Максимальная суточная доза	Дозировки	Максимальная суточная доза
≥ 35 кг	10 мг 2 раза в сутки	20 мг	5 мг 2 раза в сутки	10 мг



Пропуск дозы у детей

Пропущенная утренняя доза должна быть принята сразу же, как только пациент заметит, что пропустил приём препарата; утреннюю дозу можно принять вместе с вечерней. Пропущенную вечернюю дозу можно принять только вечером того же дня: пациент не должен принимать две дозы утром следующего дня. На следующий день

пациент должен продолжить приём обычной дозы 2 раза в день в соответствии с рекомендациями.



Пациенты детского возраста с нарушением функции почек

На основании данных, полученных у взрослых, и ограниченных данных, полученных у детей, коррекция дозы у детей с почечной недостаточностью лёгкой и умеренной степени тяжести не требуется.

Применение апиксабана у пациентов детского возраста с тяжёлым нарушением функции почек не изучалось, следовательно, таким пациентам не следует принимать апиксабан.

Тяжёлое нарушение функции почек у детей в возрасте ≥ 2 лет определяется по расчётной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) - она должна составлять менее 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ площади поверхности тела (ППТ).

В таблице 1 ниже приведены пороговые значения, которые использовались в исследовании CV185325 для определения тяжёлого нарушения функции почек у пациентов младше 2 лет в зависимости от пола и возраста; каждое из них соответствует рСКФ < 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ ППТ для пациентов в возрасте ≥ 2 лет.

Таблица 1. Пороговые значения рСКФ для включения в исследование CV185325

Постнатальный возраст (пол)	Диапазон нормальных значений СКФ (мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$)	Пороговое значение рСКФ для включения в исследование*
1 неделя (мужской и женский пол)	41 ± 15	≥ 8
2–8 недель (мужской и женский пол)	66 ± 25	≥ 12

Постнатальный возраст (пол)	Диапазон нормаль- ных значений СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Пороговое значе- ние рСКФ для включения в ис- следование*
>8 недель и <2 лет (мужской и жен- ский пол)	96 ± 22	≥ 22
2–12 лет (мужской и женский пол)	133 ± 27	≥ 30
13–17 лет (муж- ской пол)	140 ± 30	≥ 30
13–17 лет (женский пол)	126 ± 22	≥ 30

* Пороговое значение расчётной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) для включения в исследование CV185325, которое вычисляли по обновленной формуле Шварца (Schwartz, GJ с соавт., CJASN 2009). Если рСКФ у потенциального участника была ниже этого порогового значения, указанного в протоколе, считалось, что у этого участника «недостаточная функция почек», исключающая возможность участия в исследовании CV185325. В качестве порогового было выбрано значение рСКФ, которое было меньше нижнего порога нормального диапазона для пола и возраста на величину 30 % от 1 стандартного отклонения (СО). Пороговые значения для пациентов младше 2 лет соответствуют значению рСКФ <30 мл/мин/1,73 м², традиционно характеризующему тяжёлую почечную недостаточность у пациентов старше 2 лет.



Пациенты с нарушением функции печени

Применение апиксабана в популяции пациентов детского возраста с нарушением функции печени не изучалось. Перед началом применения апиксабана необходимо проверить биохимические показатели функции печени.

4. **Переход на апиксабан с других препаратов и переход с апиксабана на другие препараты**

Переход с парентеральных антикоагулянтов на апиксабан (и обратно) может осуществляться при очередной плановой дозе. Эти лекарственные препараты не следует применять одновременно.

Переход с терапии антагонистами витамина К (АВК) на апиксабан. При переводе пациентов с терапии варфарином (или другими АВК) на апиксабан следует отменить варфарин (или другие АВК) и начать терапию апиксабаном, когда значение международного нормализованного отношения (МНО) будет составлять $<2,0$ (см. рисунок 5).

Рисунок 5

Отменить варфарин или другой АВК



Регулярный контроль МНО до достижения уровня $< 2,0$



Назначить апиксабан 2 раза в сутки

4.1. Перевод с апиксабана на терапию АВК

При переводе пациентов с апиксабана на терапию АВК следует продолжать приём апиксабана на протяжении, по крайней мере, 2 суток. После 2 суток совместного приёма апиксабана с АВК следует определить значение МНО перед очередным приёмом апиксабана. Необходимо продолжать совместный приём апиксабана с АВК до тех пор, пока МНО не станет $\geq 2,0$.



Пациенты с повышенным риском кровотечений:

У некоторых пациентов повышен риск кровотечений, в связи с чем следует проводить мониторинг возможной симптоматики

геморрагических осложнений. В случае повышения риска кровотечений следует соблюдать осторожность при применении апиксабана. В случае развития тяжёлого кровотечения следует отменить апиксабан.

Состояния, при которых применение препарата противопоказано, если они рассматриваются в качестве значимых факторов риска крупных кровотечений

- Активные клинически значимые кровотечения
- Заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией и клинически значимым повышением риска кровотечений
- Язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки в настоящее время или в анамнезе
- Наличие злокачественных новообразований, сопровождающихся повышенным риском кровотечений
- Недавняя травма головного или спинного мозга
- Недавно проведенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, либо офтальмологическое оперативное вмешательство
- Внутрочерепное кровоизлияние в недавнем анамнезе
- Известное или подозреваемое наличие варикозного расширения вен пищевода, артериовенозных мальформаций, сосудистых аневризм или значимых отклонений со стороны внутрипозвоночных или внутрочерепных сосудов

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами, влияющие на гемостаз

Антикоагулянты

- Нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (например, эноксапарин, далтепарин),

Учитывая повышенный риск кровотечений, одновременное применение апиксабана и любых других антикоагулянтов противопоказано, за исключением особых обстоятельств при переводе с одного антикоагулянта на другой, если НФГ применяется в дозах, необходимых для

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами, влияющие на гемостаз

производные гепарина (например, фондапаринукс)

- Пероральные антикоагулянты (например, варфарин, ривароксабан, дабигатран)

поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера, либо если НФГ применяется во время катетерной аблации по поводу фибрилляции предсердий.

Ингибиторы агрегации тромбоцитов, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина / норадреналина и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

Одновременное применение апиксабана и антитромбоцитарных препаратов повышает риск кровотечений.

Следует соблюдать осторожность при совместном применении апиксабана с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) / селективными ингибиторами обратного захвата норадреналина (СИОЗН), нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), ацетилсалициловой кислотой (АСК) и/или ингибиторами P2Y₁₂ (например, клопидогрелом).

Опыт совместного применения с другими ингибиторами агрегации тромбоцитов (например, антагонистами рецепторов GР1b/IIIa, дипиридамолом, декстраном или сульфинпиразоном), либо с тромболитическими препаратами ограничен. Поскольку подобные препараты увеличивают риск кровотечений, совместное применение указанных лекарственных препаратов с апиксабаном не рекомендуется.

Факторы, которые могут приводить к увеличению экспозиции / уровня апиксабана в плазме

Нарушение функции почек	<i>См. разделы «Пациенты с нарушением функции почек», в рекомендациях по дозированию по каждому из показаний в отдельности.</i> • Применение не рекомендуется у пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин или у пациентов, которым проводится диализ • Не требуется коррекции дозы у пациентов с лёгким или умеренным нарушением функции почек Пациенты с неклапанной ФП • У пациентов с тяжёлым нарушением функции почек (клиренсом креатинина 15-29 мл/мин) следует применять более низкие дозы апиксабана – по 2,5 мг 2 раза в сутки • Пациентам с креатинином сыворотки $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) в сочетании с возрастом ≥ 80 лет или массой тела ≤ 60 кг следует принимать апиксабан в более низкой дозе – по 2,5 мг 2 раза в сутки
Пожилой возраст	• Коррекция дозы не требуется Пациенты с неклапанной ФП: коррекция дозы не требуется, если отсутствуют прочие факторы риска
Низкая масса тела (≤ 60 кг)	• Коррекция дозы не требуется Пациенты с неклапанной ФП: коррекция дозы не требуется, если отсутствуют прочие факторы риска
Сопутствующее применение с	• Не рекомендуется применять апиксабан у пациентов, получающих сопутствующую

Факторы, которые могут приводить к увеличению экспозиции / уровня апиксабана в плазме

мощными ингибиторами CYP3A4, P-гликопротеина (P-gp)

системную терапию мощными ингибиторами CYP3A4, P-гликопротеина (P-gp), такими как противогрибковые препараты азольного ряда (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) и ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир)

Сопутствующее применение с препаратами, которые не считаются мощными ингибиторами CYP3A4 и P-гликопротеина (P-gp)

- Не требуется коррекция дозы апиксабана при сопутствующем применении, например, с амиодароном, кларитромицином, дилтиаземом, флуконазолом, напроксеном, хинидином и верапамилом

Факторы, которые могут приводить к уменьшению экспозиции / уровня апиксабана в плазме

Сопутствующее применение с мощными индукторами CYP3A4 и P-гликопротеина (P-gp)

- Сопутствующее применение апиксабана с мощными индукторами CYP3A4 и P-gp (например, рифампицином, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или зевробоем) может вызывать уменьшение показателей экспозиции апиксабана примерно на 50% и требует осторожности.

Лечение ТГВ или ТЭЛА: апиксабан не рекомендован



Оперативные вмешательства и инвазивные процедуры:

Следует отменить апиксабан перед выполнением плановых оперативных вмешательств или инвазивных процедур (кроме

кардиоверсии или катетерной аблации), сопровождающихся повышенным риском развития кровотечений (таблица 2).

При невозможности отложить проведение оперативных вмешательств или инвазивных процедур следует соблюдать осторожность, принимая во внимание увеличение риска кровотечений. Риск кровотечений следует сопоставить со срочностью проведения вмешательства.

Если пациенту, получающему апиксабан, требуется провести плановую процедуру, например, хирургическое вмешательство или инвазивную процедуру, сопровождающуюся повышенным риском кровотечений, следует отменить апиксабан заблаговременно до выполнения процедуры, с целью снижения риска кровотечений, связанных с антикоагулянтным эффектом. Период полувыведения апиксабана составляет примерно 12 часов. По истечению данного периода апиксабан представляет собой обратимый ингибитор фактора Ха, в связи с чем действие апиксабана прекращается через 24-48 часов от последнего приёма.

Таблица 2.

Отмена апиксабана перед проведением плановых оперативных вмешательств / инвазивных процедур	
Низкий риск кровотечений (включая вмешательства, при которых развившиеся кровотечения будут критическими вследствие своей локализации и/или смогут легко контролироваться при применении простых механических методов гемостаза)	Минимум за 24 часа до выполнения планового хирургического вмешательства или инвазивной процедуры.
Средний или высокий риск кровотечений (включая вмешательства, при которых вероятность клинически значимых кровотечений исключить нельзя,	Минимум за 48 часов до выполнения планового хирургического вмешательства или инвазивной процедуры.

Отмена апиксабана перед проведением плановых оперативных вмешательств / инвазивных процедур

либо если риск кровотечений считается неприемлемым)



Временная отмена

Отмена антикоагулянтов, включая апиксабан, по поводу активных кровотечений, плановых оперативных вмешательств или инвазивных процедур, повышает риск развития тромбозов. Следует избегать промежутков отсутствия терапии. Если по какой-либо причине возникает необходимость отмены антикоагулянтной терапии апиксабаном, ее следует возобновить как можно скорее, если это допустимо, учитывая клиническую ситуацию и при достижении адекватного гемостаза.



Спинальная / эпидуральная анестезия или пункция

Если проводится нейроаксиальная анестезия (спинальная / эпидуральная) или спинальная / эпидуральная пункция, у пациентов, получающих антитромботические препараты для профилактики тромбозомболических осложнений, повышен риск эпидуральной или спинальной гематомы, которая может привести к длительному или необратимому параличу. Установленные эпидуральные или интратекальные катетеры для применения в послеоперационном периоде необходимо удалить, по крайней мере, за 5 часов до первого приёма апиксабана.

Указания по применению апиксабана у пациентов с установленными интратекальными или эпидуральными катетерами

Опыт клинического применения апиксабана у пациентов с интратекальными или эпидуральными катетерами отсутствует. Если возникает необходимость в подобной процедуре, учитывая общие фармакокинетические характеристики апиксабана, между последней принятой дозой апиксабана и извлечением катетера должен пройти интервал от 20 до 30 часов (2 периода полувыведения), перед извлечением катетера должен быть пропущен, по крайней мере, 1 приём.

Следующий приём аликсабана возможен минимум через 5 часов после извлечения катетера. Как и у любых антикоагулянтных препаратов, опыт применения аликсабана в условиях нейроаксиальной блокады ограничен, в связи с чем рекомендуется соблюдать чрезвычайную осторожность (см. рисунок 6).

Пациентов необходимо часто проверять на предмет возникновения проявлений и симптомов, позволяющих заподозрить неврологические нарушения (онемение или слабость нижних конечностей, дисфункции тазовых органов). Если выявлена неврологическая симптоматика, требуется провести срочную диагностику и лечение.

Рисунок 6





Действия при передозировке и развитии кровотечений

При передозировке апиксабаном повышается риск кровотечения. В случае развития геморрагических осложнений следует прекратить лечение и выявить место кровотечения.

При этом следует рассмотреть возможность начать соответствующее лечение, например, хирургический гемостаз, переливание свежезамороженной плазмы или применение препарата, устраняющего антикоагулянтный эффект ингибиторов фактора Ха. Не ожидается, что применение гемодиализа при передозировке апиксабана будет эффективной мерой.

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности при пероральном приёме однократной дозы апиксабана 5 мг гемодиализ снижал AUC апиксабана на 14 %.

Поэтому маловероятно, что гемодиализ является эффективным методом лечения при передозировке апиксабана.

В рамках контролируемых клинических исследований апиксабан принимался перорально взрослыми здоровыми добровольцами в дозах до 50 мг/сутки в течение от 3 до 7 дней (25 мг, 2 раза в сутки, в течение 7 дней или 50 мг, 1 раз в сутки, в течение 3 дней); клинически значимых нежелательных эффектов при этом не отмечалось.

В случае передозировки данного препарата можно рассмотреть вопрос о применении активированного угля.

При введении взрослым здоровым добровольцам активированного угля через 2 и 6 часов после приёма апиксабана в дозе 20 мг, площадь под кривой концентрация-время (AUC) для апиксабана уменьшалась на 50 % и 27 % соответственно ($C_{\max}$ не изменялось). Период полувыведения апиксабана уменьшался с 13,4 до 5,3 и 4,9 часа соответственно, когда через 2 и 6 часов после приёма апиксабана принимался активированный уголь.

Для ситуаций, при которых необходимо устранение антикоагулянтного действия по причине угрожающего жизни или неконтролируемого кровотечения, для взрослых можно рассмотреть введение концентратов протромбинового комплекса (КПК) или рекомбинантного фактора VIIa. Как показывают изменения результатов анализа образования тромбина, у здоровых добровольцев обращение фармакодинамических эффектов, связанных с апиксабаном, было заметно в конце инфузии и достигало значений на исходном уровне в течение 4 часов после начала 30-минутной инфузии КПК с содержанием 4 факторов. Однако клинический опыт применения КПК с содержанием 4 факторов для остановки кровотечения у лиц, получающих апиксабан, отсутствует. Опыт применения рекомбинантного фактора VIIa у лиц, получающих апиксабан, в настоящее время отсутствует. Возможно повторное введение рекомбинантного фактора VIIa с изменением дозы при ослаблении кровотечения.



Интерпретация лабораторных показателей для оценки свертывания крови

Рутинный клинический мониторинг во время проведения терапии апиксабаном не требуется. В исключительных ситуациях, когда информацию об экспозиции апиксабана необходимо учитывать при принятии решений в конкретной клинической ситуации, например, при передозировке или проведении срочных хирургических вмешательств, может оказаться полезным количественное исследование активности анти-Ха.

Протромбиновое время (ПВ), МНО и активированное частичное тромбопластиновое время (аЧТВ)

Изменения этих параметров свертывания крови при применении предполагаемых терапевтических доз апиксабана малы и характеризуются высокой вариабельностью. Не рекомендуется применять их для оценки фармакодинамических эффектов препарата.

В анализе формирования тромбина апиксабан снижает эндогенный потенциал тромбина, позволяющий количественно оценить формирование тромбина в плазме человека.

Показатели для определения активности анти-Ха

Активность апиксабана продемонстрирована в отношении фактора Ха (анти-Ха активность), которая объективно подтверждается уменьшением ферментативной активности Ха исследованиями при применении многочисленных коммерчески доступных наборов для определения анти-Ха активности; результаты различаются в зависимости от того, какой именно из лабораторных наборов используется. Результаты клинических исследований основаны лишь на данных, полученных при использовании хромогенного анализа Rotachrom® Нерагип. Отмечается практически прямая зависимость активности анти-Ха от концентраций апиксабана в плазме, с достижением максимальных значений к моменту выхода на максимальные концентрации апиксабана в плазме. Взаимосвязь между концентрациями апиксабана в плазме и анти-Ха активностью в широком диапазоне доз апиксабана остается практически линейной.

В таблице 3 приведены расчётные показатели экспозиции в равновесном состоянии и анти-Ха активность по каждому показанию. У пациентов, получающих апиксабан для профилактики ВТЭ после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, колебание между максимальными и минимальными уровнями составляет <1,6 раза. У пациентов, с неклапанной ФП, получающих апиксабан для профилактики инсульта и системных эмболий, колебание между максимальными и минимальными уровнями составляет <1,7 раза. У пациентов, получающих апиксабан для профилактики тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), либо для профилактики рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА, колебание между максимальными и минимальными уровнями составляет <2,2 раза.

Ожидаемые показатели экспозиции аликсабана в равновесном состоянии и активность в отношении фактора Ха (анти-Ха активность)

	Аликсaban $C_{\max}$ (нг/мл)	Аликсaban $C_{\min}$ (нг/мл)	Активность аликсабана в отношении фактора Ха, максимальная (МЕ/мл)	Активность аликсабана в отношении фактора Ха, минимальная (МЕ/мл)
--	------------------------------------	------------------------------------	--	---

Медиана [5-й, 95-й процентиля]

Профилактика ВТЭ: плановое эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава

2,5 мг 2 раза в сутки	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]
2,5 мг 2 раза в сутки *	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 мг 2 раза в сутки	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]

Лечение ТГВ, лечение ТЭЛА, а также профилактика рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА

2,5 мг 2 раза в сутки	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 мг 2 раза в сутки	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 мг 2 раза в сутки	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8, 10,8]	1,9 [0,64, 5,8]

* Пациенты с коррекцией доз на основании наличия, по крайней мере, 2 или 3 критериев снижения доз, представленных на рисунке 2.

5. Дополнительная информация

Если Вам стало известно о развитии нежелательной реакции, об этом следует сообщить в компанию ООО «ПСК Фарма» по электронной почте pv@rusbiopharm.ru или по телефону горячей линии по эффективности и безопасности (24 часа) 8 (800) 234-16-99.

Также информация о развитии нежелательной реакции может быть внесена в базу данных АИС «Фармаконадзор/Мониторинг КИ ЛС» Росздравнадзора. При отсутствии доступа в базу данных сообщения направляются в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) по электронной почте npr@roszdravnadzor.gov.ru или по адресу 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1.

Сообщения специалистов здравоохранения о нежелательных реакциях на лекарственный препарат для медицинского применения Апиксабан ПСК имеют важное значение для анализа профиля безопасности лекарственного препарата и могут послужить основанием для внесения изменения в регистрационную документацию в установленном федеральным законом порядке.