



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109012
Телефон: (499) 578 02 20; (499) 578 06 70; (495) 698 45 38
www.roszdravnadzor.gov.ru

12.09.2025 № 022-935/25

На № _____ от _____

Об образовательных материалах
по безопасности лекарственного
препарата Аликсабан (аликсабан)



2632823

Субъекты обращения
лекарственных средств

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств образовательные материалы для специалистов системы здравоохранения и пациентов, разработанные компанией ООО «Атолл» в качестве дополнительных мер минимизации рисков, связанных с применением лекарственного препарата Аликсабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2.5 мг, 5 мг.

- Приложения: 1. Руководство для медицинских работников по назначению препарата на 21 л. в 1 экз.
2. Памятка для пациента на 2 л. в 1 экз.

Врио руководителя

Д.В. Пархоменко

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственных препаратов. Обо всех случаях нежелательных реакций просим сообщать в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) либо держателю регистрационных удостоверений.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор):

Почтовый адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1,

e-mail: npr@roszdravnadzor.gov.ru,

онлайн на сайте: external.roszdravnadzor.ru

Общество с ограниченной ответственностью «Атолл»:

Почтовый адрес: 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

Апиксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

РУКОВОДСТВО ПО НАЗНАЧЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Данное руководство не заменяет общую характеристику лекарственного препарата (ОХЛП) и Листок-вкладыш (ЛВ) лекарственного препарата Апиксабан. В ОХЛП и ЛВ представлена полная информация по медицинскому применению лекарственного препарата. Перед назначением препарата ознакомьтесь с ОХЛП.

Данный образовательный материал предоставляется с целью дальнейшей минимизации риска развития кровотечения при применении лекарственного препарата Апиксабан (апиксабан) и в качестве руководства для медицинских работников по управлению этим риском.

Содержание

Памятка пациента	4
Показание к применению: профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска.....	5
Рекомендации по режиму дозирования	5
Снижение дозы.....	5
Пропуск дозы	6
Пациенты с нарушением функции почек	6
Пациенты с нарушением функции печени	7
Пациенты, которым выполняют катетерную абляцию	7
Пациенты, которым выполняют кардиоверсию	7
Синдром отмены	8
Показание к применению: лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых	8
Рекомендации по режиму дозирования	8
Пропуск дозы	9
Пациенты с нарушением функции почек	9
Пациенты с нарушением функции печени	10
Гемодинамически нестабильные пациенты с ТЭЛА или пациенты, которым необходим тромболизис или легочная эмболектomia	10
Пациенты с активно прогрессирующим злокачественным новообразованием ..	10
Показание к применению: Профилактика венозной тромбоэмболии у взрослых пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава	10
Рекомендации по режиму дозирования	10
Пропуск дозы	11
Пациенты с нарушением функции почек	11
Пациенты с нарушением функции печени	11
Переход на терапию или с терапии апиксабаном	12
Переход с или на варфарин или другие антагонисты витамина К.....	12
Переход с терапии апиксабаном на терапию АВК	12
Пациенты, потенциально подверженные более высокому риску развития кровотечения	12

Хирургическое вмешательство и инвазивные процедуры.....	15
Временное прекращение терапии.....	15
Спинальная/эпидуральная анестезия или диагностическая пункция	16
Рекомендации по применению апиксабана у пациентов с установленным интратекальным или эпидуральным катетером	16
Лечение передозировки и кровотечения	17
Использование тестов на свертываемость крови	17
Протромбиновое время (ПВ), МНО и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	18
Анализ анти-FXa активности	18
Список литературы	20
Для заметок	21

Памятка пациента

Памятку пациента следует предоставлять каждому пациенту, которому назначен препарат Аликсабан. Врачу, назначающему лечение, следует объяснить пациентам значение антикоагулянтной терапии, проинформировать о важности соблюдения режима лечения, признаках или симптомах кровотечения, а также о том, в каких случаях следует обращаться за помощью к медицинскому работнику.

В Памятке для пациента содержится информация для медицинских работников о назначенной пациенту антикоагулянтной терапии и важная контактная информация на случай неотложной помощи.

Следует рекомендовать пациентам всегда носить с собой Памятку и предъявлять ее каждому медицинскому работнику. Также следует напомнить пациентам о необходимости информировать медицинских работников о том, что они принимают Аликсабан, если им предстоит проведение хирургического вмешательства или инвазивных процедур.

Показание к применению: профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска

Факторы риска

- инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе,
- возраст 75 лет и старше,
- артериальная гипертензия,
- сахарный диабет,
- сопровождающаяся симптомами хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс II и выше по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)).

Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца.

Рекомендации по режиму дозирования

Рекомендуемая доза апиксабана составляет 5 мг два раза в сутки. Терапию следует продолжать длительное время (рисунок 1).

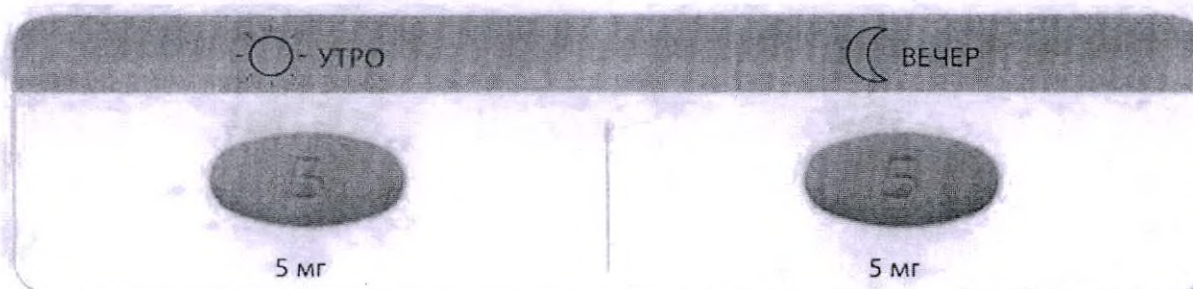


Рисунок 1.

Препарат Апиксабан принимают внутрь независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, таблетку препарата Апиксабан можно измельчить и развести в воде или 5% водной декстрозе (5ДВ) или яблочном соке или смешать с яблочным пюре и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку препарата Апиксабан можно измельчить и развести в 60 мл воды или 5ДВ и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд.

Лекарственное вещество в измельченных таблетках препарата Апиксабан сохраняет стабильность в воде, 5ДВ, яблочном соке и яблочном пюре до 4 часов.

Снижение дозы

У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих критериев снижения дозы - возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $> 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) (рисунок 2).

У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин) также следует назначать апиксабан в дозе 2,5 мг два раза в сутки (рисунок 2).

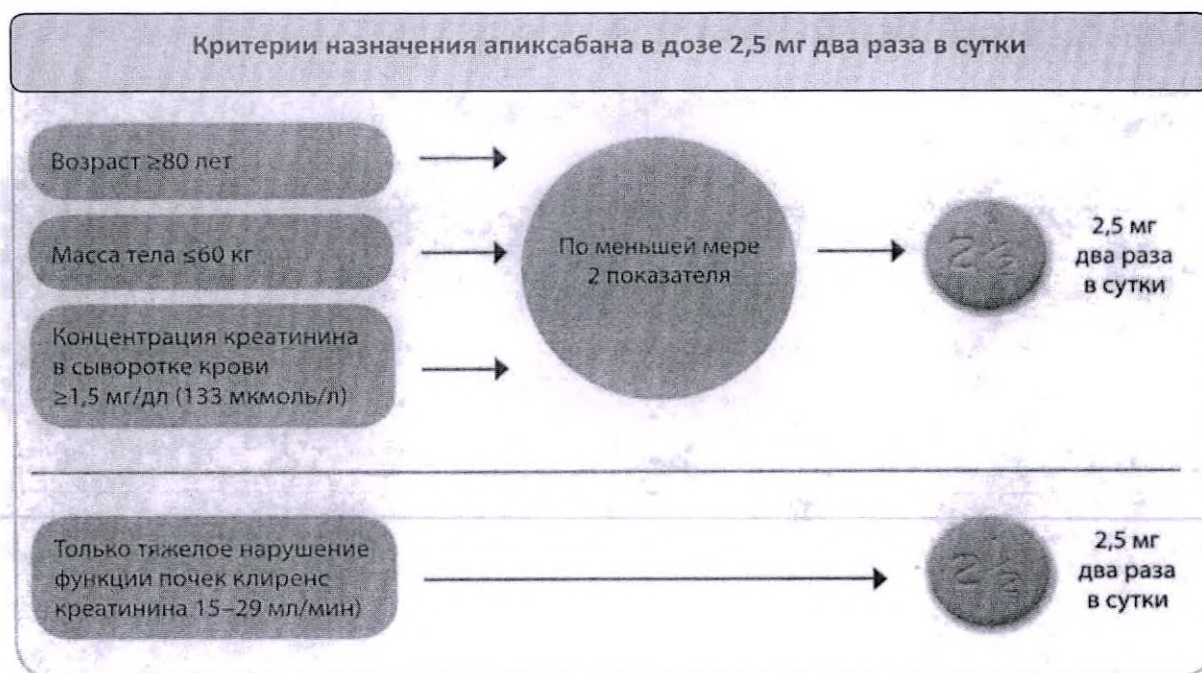


Рисунок 2.

Пропуск дозы

В случае пропуска дозы пациенту следует как можно скорее принять препарат Апиксабан и в дальнейшем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с исходной схемой.

Пациенты с нарушением функции почек

Нарушение функции почек	
Применение у пациентов, находящихся на диализе	Противопоказано
Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин	Противопоказано
Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина 15-29 мл/мин)	Снижение дозы до 2,5 мг два раза в сутки
Нарушение функции почек легкой (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) или средней (клиренс креатинина 51-80 мл/мин) степени тяжести	5 мг два раза в сутки. Если пациент не соответствует критериям для снижения дозы до 2,5 мг два раза в сутки исходя из возраста, массы тела и/или концентрации креатинина в сыворотке крови, коррекции дозы не требуется (см. раздел по режиму дозирования)

Пациенты с нарушением функции печени

Нарушение функции печени	
Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений	Противопоказано
Тяжелое нарушение функции печени	Противопоказано
Нарушение функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А или В по классификации Чайлда- Пью)	Следует соблюдать осторожность. Коррекция дозы не требуется.

Из клинических исследований были исключены пациенты, у которых отмечали повышение активности печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ)/ аспартатаминотрансферазы (АСТ) в два раза выше верхней границы нормы или общего билирубина в полтора и более раз выше верхней границы нормы. В связи с этим следует с осторожностью применять апиксабан у пациентов этой группы. Следует оценить функцию печени до начала терапии препаратом Апиксабан.

Пациенты, которым выполняют катетерную абляцию

У пациентов, которым выполняют катетерную абляцию в связи с фибрилляцией предсердий, терапию апиксабаном можно продолжать.

Пациенты, которым выполняют кардиоверсию

У пациентов с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, можно начать или продолжить лечение препаратом Апиксабан.

У пациентов, ранее не получавших антикоагулянты, следует рассмотреть возможность исключения тромбоза левого предсердия с помощью визуализирующих методов исследования (например, чреспищеводной эхокардиографии или компьютерной томографии) перед выполнением кардиоверсии в соответствии с установленными медицинскими рекомендациями. У пациентов, у которых ранее был обнаружен внутрисердечный тромб, перед проведением кардиоверсии необходимо следовать установленным медицинским рекомендациям.

Статус пациента	Пациент соответствует критериям снижения дозы?	Схема применения
Начало лечения апиксабаном	Нет	5 мг два раза в сутки в течение по меньшей мере 2,5 суток (5 разовых доз) до проведения кардиоверсии
	Да	2,5 мг два раза в сутки в течение по меньшей мере 2,5 дней (5 разовых доз) до проведения кардиоверсии

Статус пациента	Пациент соответствует критериям снижения дозы?	Схема применения
Недостаточно времени для приема 5 доз апиксабана до проведения кардиоверсии	Нет	нагрузочная доза 10 мг по меньшей мере за 2 часа до проведения кардиоверсии с последующим приемом 5 мг два раза в день
	Да	нагрузочная доза 5 мг по меньшей мере за 2 часа до проведения кардиоверсии с последующим приемом 2,5 мг два раза в сутки

Перед проведением кардиоверсии необходимо получить подтверждение у пациента о приеме препарата Апиксабан согласно назначению. При принятии решения о назначении и продолжительности лечения необходимо опираться на установленные медицинские рекомендации по применению антикоагулянтов у пациентов, которым требуется проведение кардиоверсии.

Синдром отмены

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

Показание к применению: лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбозмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых

Рекомендации по режиму дозирования

Рекомендуемая доза апиксабана для лечения острого ТГВ и лечения ТЭЛА составляет 10 мг два раза в сутки в течение первых 7 дней, затем 5 мг внутрь два раза в сутки.

Решение о длительности терапии должно основываться на оценке наличия и обратимости факторов, предрасполагающих к рецидивированию (т. е. предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации и т. д.), а также проявлений ТГВ и/или ТЭЛА, составляя, как минимум, 3 месяца. Рекомендуемая доза апиксабана для профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА составляет 2,5 мг внутрь два раза в сутки.

В случаях, когда показана профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА, прием препарата в дозе 2,5 мг два раза в сутки после, как минимум, 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА апиксабаном в дозе 5 мг два раза в сутки или другим антикоагулянтом, как показано на рисунке 3.

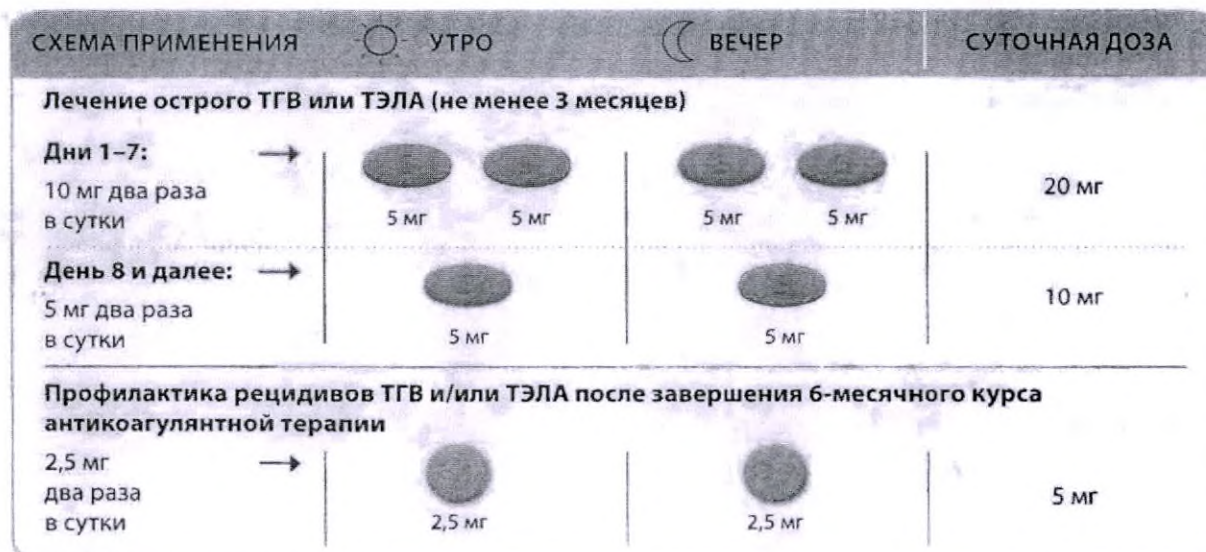


Рисунок 3.

Общую продолжительность терапии следует подбирать индивидуально после тщательной оценки соотношения пользы от приема препарата и риска развития кровотечения.

Препарат Аликсабан принимают внутрь независимо от приема пищи. В случае пропуска приема препарат следует принять как можно скорее, а в дальнейшем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с исходной схемой.

Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, таблетку препарата Аликсабан можно измельчить и развести в воде или 5% водной декстрозе (5ДВ) или яблочном соке или смешать с яблочным пюре и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку препарата Аликсабан можно измельчить и развести в 60 мл воды или 5ДВ и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд.

Лекарственное вещество в измельченных таблетках препарата Аликсабан сохраняет стабильность в воде, 5ДВ, яблочном соке и яблочном пюре до 4 часов.

Пропуск дозы

В случае пропуска приема препарат следует принять как можно скорее, а в дальнейшем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с исходной схемой.

Пациенты с нарушением функции почек

Нарушение функции почек	
Применение у пациентов, находящихся на диализе	Противопоказано
Почечная недостаточность (клиренс креатинина <15 мл/мин)	Противопоказано
Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина 15-29 мл/мин)	Применять с осторожностью
Нарушение функции почек легкой (клиренс креатинина 51 -80 мл/мин) или средней (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) степени тяжести	Коррекции дозы не требуется

Пациенты с нарушением функции печени

Нарушение функции печени	
Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений	Противопоказано
Тяжелое нарушение функции печени	Противопоказано
Нарушение функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А или В по классификации Чайлда- Пью)	Применять с осторожностью Коррекции дозы не требуется

Следует оценить функцию печени до начала терапии апиксабаном. Из клинических исследований были исключены пациенты, у которых отмечали повышение активности печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ) в два раза выше верхней границы нормы или общего билирубина в полтора и более раз выше верхней границы нормы. В связи с этим следует с осторожностью применять апиксабан у пациентов этой группы.

Гемодинамически нестабильные пациенты с ТЭЛА или пациенты, которым необходим тромболизис или легочная эмболектomia

Не рекомендуется заменять терапию нефракционированным гепарином на апиксабан в период инициации терапии пациентов с ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой, возможным проведением тромболизиса или тромбэктомии легочной артерии.

Пациенты с активно прогрессирующим злокачественным новообразованием

Пациенты с активно прогрессирующим злокачественным новообразованием могут подвергаться высокому риску как венозной тромбоэмболии, так и кровотечений. Эффективность и безопасность апиксабана при лечении ТГВ, лечения ТЭЛА и профилактике рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА у таких пациентов не установлены. В случаях, когда применение апиксабана рассматривается для лечения ТГВ или ТЭЛА у пациентов со злокачественными новообразованиями, следует провести тщательную оценку ожидаемого соотношения пользы и риска.

Показание к применению: Профилактика венозной тромбоэмболии у взрослых пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава

Рекомендации по режиму дозирования

Рекомендуемая доза апиксабана по 2,5 мг два раза в сутки. Первую дозу следует принять через 12-24 часа после оперативного вмешательства.

При принятии решения о времени начала терапии врачам следует принять во внимание потенциальный положительный эффект от ранней антикоагулянтной терапии в профилактике венозной тромбоэмболии наравне с риском развития постоперационного кровотечения.

У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая продолжительность терапии составляет **32-38 дней**.

У пациентов, перенесших эндопротезирование коленного сустава, рекомендуемая продолжительность терапии составляет **10-14 дней**.

Препарат Аликсабан принимают внутрь независимо от приема пищи. В случае пропуска приема препарат следует принять как можно скорее, а в дальнейшем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с исходной схемой.

Препарат Аликсабан принимают внутрь независимо от приема пищи. В случае пропуска приема препарат следует принять как можно скорее, а в дальнейшем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с исходной схемой.

Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, таблетку препарата Аликсабан можно измельчить и развести в воде или 5% водной декстрозе (5ДВ) или яблочном соке или смешать с яблочным пюре и незамедлительно принять внутрь.

В качестве альтернативы таблетку препарата Аликсабан можно измельчить и развести в 60 мл воды или 5ДВ и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд.

Лекарственное вещество в измельченных таблетках препарата Аликсабан сохраняет стабильность в воде, 5ДВ, яблочном соке и яблочном пюре до 4 часов.

Пропуск дозы

в случае пропуска приема препарат следует принять как можно скорее, а в дальнейшем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с исходной схемой.

Пациенты с нарушением функции почек

Нарушение функции почек	
Применение у пациентов, находящихся на диализе	Противопоказано
Почечная недостаточность (клиренс креатинина <15 мл/мин)	Противопоказано
Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина 15-29 мл/мин)	Применять с осторожностью
Нарушение функции почек легкой (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) или средней (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) степени тяжести	Коррекции дозы не требуется

Пациенты с нарушением функции печени

Нарушение функции печени	
Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений	Противопоказано
Тяжелое нарушение функции печени	Противопоказано
Нарушение функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А или В по классификации Чайлда- Пью)	Применять с осторожностью Коррекции дозы не требуется

Следует оценить функцию печени до начала терапии Аликсабан. Из клинических исследований были исключены пациенты, у которых отмечали повышение активности печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ) в два раза выше верхней границы нормы или общего билирубина в полтора и более раз выше верхней границы нормы. В связи с этим следует с осторожностью применять аликсабан у пациентов этой подгруппы.

Переход на терапию или с терапии аликсабаном

Перевод с парентеральных антикоагулянтов на препарат Аликсабан и наоборот можно проводить в момент следующего запланированного приема отмененного препарата (при этом очередная доза отмененного препарата не принимается).

Переход с или на варфарин или другие антагонисты витамина К

Перевод пациентов с терапии варфарином или других антагонистов витамина К (АВК) на терапию препаратом Аликсабан следует проводить при значении международного нормализованного отношения (МНО) у пациента ниже 2,0 (рисунок 4).

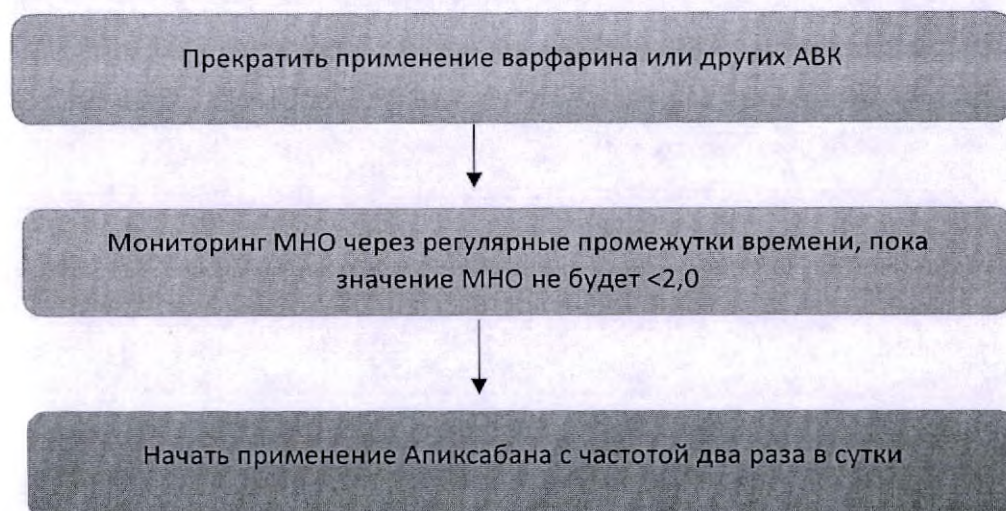


Рисунок 4.

Переход с терапии аликсабаном на терапию АВК

При переводе пациентов с терапии препаратом Аликсабан на варфарин или другой АВК следует продолжать терапию препаратом Аликсабан в течение 48 ч после приема первой дозы варфарина или других АВК. Через 48 ч следует проконтролировать МНО перед приемом следующей дозы препарата Аликсабан. Совместный прием варфарина или другого АВК с препаратом Аликсабан следует продолжать до достижения МНО $> 2,0$. При достижении МНО $> 2,0$ прием препарата Аликсабан следует прекратить.

Пациенты, потенциально подверженные более высокому риску развития кровотечения

Некоторые подгруппы пациентов подвержены повышенному риску развития кровотечения. Следует проводить **тщательный мониторинг** состояния пациентов для выявления признаков и симптомов осложнений кровотечения. Аликсабан следует

применять с осторожностью при состояниях с повышенным риском развития геморрагических осложнений. В случае развития тяжелого кровотечения применение апиксабана следует **прекратить**.

Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском развития большого кровотечения, и при котором применение препарата противопоказано	
• активное клинически значимое кровотечение. • заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. • существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; • наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; • недавнее повреждение головного или спинного мозга; • недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; • недавно перенесенный геморрагический инсульт; • установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; • артериовенозная мальформация; • аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов.	

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами, оказывающими влияние на гемостаз	
Антикоагулянты • Нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, далтепарин), производные гепарина (фондапаринукс) • Пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран)	Вследствие повышенного риска кровотечения одновременное применение апиксабана с любыми другими антикоагулянтными препаратами противопоказано, за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном, когда нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера или когда нефракционированный гепарин применяется при катетерной абляции фибрилляции предсердий
Ингибиторы агрегации тромбоцитов, СИОЗС/СИОЗСиН и НПВП	Одновременное применение апиксабана с антиагрегантами повышает риск кровотечения. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении апиксабана с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и ингибиторами обратного захвата серотонина и норэпинефрина (норадреналина) или нестероидными противовоспалительными препаратами, включая ацетилсалициловую кислоту и/или ингибиторами P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. Опыт одновременного применения с другими ингибиторами агрегации тромбоцитов (такими как ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, дипиридамол, декстран или сульфинпиразон) или тромболитическими

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами, оказывающими влияние на гемостаз	
	препаратами ограничен. Поскольку указанные лекарственные препараты повышают риск кровотечения, их не рекомендуется применять одновременно с апиксабаном
Нарушение функции почек	<i>См. разделы о применении у пациентов с нарушением функции почек в рекомендациях по режиму дозирования для каждого отдельного показания</i> - Противопоказано применение у пациентов с нарушением функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. - У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек коррекция дозы препарата не требуется. Пациенты с НФП - У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) доза должна быть снижена до 2,5 мг два раза в сутки - У пациентов с концентрацией креатинина в сыворотке крови $>1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) в сочетании с возрастом >80 лет или массой тела <60 кг доза апиксабана должна быть снижена до 2,5 мг два раза в сутки
Пожилые пациенты	- Коррекции дозы не требуется. Пациенты с НФП - Коррекция дозы не требуется, за исключением комбинации с другими факторами
Низкая масса тела: <60 кг	- Коррекции дозы не требуется. Пациенты с НФП - Коррекция дозы не требуется, за исключением комбинации с другими факторами
Одновременное применение с мощными ингибиторами CYP3A4 и P-др	Не рекомендуется применение апиксабана у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение мощными ингибиторами CYP3A4 и P-гликопротеина, такими как антимиотики группы азолов (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) и ингибиторами протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) (например, ритонавир)
Одновременное применение с препаратами, которые не считаются мощными ингибиторами CYP3A4 и P-гликопротеина	Коррекция дозы апиксабана не требуется при одновременном применении с такими препаратами, как например: амиодарон, кларитромицин, дилтиазем, флуконазол, напроксен, хинидин и верапамил
Одновременное применение с мощными индукторами CYP3A4 и P-гликопротеин	Одновременное применение апиксабана с мощными индукторами CYP3A4 и P-гликопротеина (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенobarбитал или препараты зверобоя

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами, оказывающими влияние на гемостаз	
	продырявленного) может приводить к снижению экспозиции апиксабана примерно на 50%, терапию следует проводить с осторожностью Лечение ТГВ или ТЭЛА • Применение апиксабана не рекомендуется

Хирургическое вмешательство и инвазивные процедуры

Прием апиксабана следует прекратить до проведения планового хирургического вмешательства или инвазивных процедур с риском развития кровотечения (за исключением кардиоверсии или катетерной абляции) (см. таблицу ниже).

Если операцию или инвазивную процедуру нельзя откладывать, их нужно проводить с надлежащей осторожностью, учитывая повышенный риск кровотечения. Следует соотнести риск кровотечения и необходимость экстренного вмешательства.

В случае, если пациенту, получающему апиксабан, требуется плановая процедура, такая как хирургическое вмешательство или инвазивная процедура, ассоциированная с повышенным риском развития кровотечения, прием апиксабана следует прекратить за достаточный период времени до проведения процедуры, чтобы снизить риск кровотечений, связанных с применением антикоагулянтов. Период полувыведения апиксабана составляет приблизительно 12 часов. Учитывая, что апиксабан является обратимым ингибитором фактора Ха, его антикоагулянтная активность должна снизиться в течение 24-48 часов после последней принятой дозы.

Временное прекращение терапии

Прекращение применения апиксабана до проведения планового хирургического вмешательства/инвазивной процедуры	
Низкий риск кровотечения (включены вмешательства, при которых кровотечение, в случае его возникновения, будет минимальным, некритичным по локализации и/или легко контролируемым с помощью обычного механического гемостаза)	По меньшей мере за 24 часа до проведения планового хирургического вмешательства или инвазивной процедуры с низким риском кровотечения.
Умеренный или высокий риск кровотечения (включены вмешательства, при которых не исключена вероятность клинически значимого кровотечения или при которых риск кровотечения был бы неприемлемым)	По меньшей мере за 48 часов до проведения планового хирургического вмешательства или инвазивной процедуры

Прекращение применения антикоагулянтов, включая апиксабан по причине активного кровотечения, плановой операции или инвазивной процедуры увеличивает для пациента риск тромбоза. Перерывов в лечении следует избегать, и, если по какой-либо причине

требуется временное прекращение антикоагулянтной терапии апиксабаном, ее следует возобновить как можно скорее.

Спинальная/эпидуральная анестезия или диагностическая пункция

При выполнении спинальной или эпидуральной анестезии либо диагностической пункции данных областей у пациентов, получающих антитромботические средства с целью профилактики тромбозов, имеется риск развития эпидуральных или спинальных гематом, которые, в свою очередь могут являться причиной стойких или необратимых параличей. Данный риск может еще более возрасти при использовании установленного эпидурального катетера в послеоперационном периоде или при параллельном применении других лекарственных средств, влияющих на гемостаз. Установленные эпидуральные или субарахноидальные катетеры должны быть удалены как минимум за 5 ч до введения первой дозы апиксабана.

Рекомендации по применению апиксабана у пациентов с установленным интратекальным или эпидуральным катетером

Клинический опыт применения апиксабана у пациентов с установленным интратекальным или эпидуральным катетером отсутствует. В случае необходимости данной ситуации, основываясь на фармакокинетических особенностях апиксабана, следует соблюдать интервал в **20-30 ч** (т. е. 2 периода полувыведения) между последней принятой дозой апиксабана и удалением катетера, таким образом, как минимум одна доза апиксабана должна быть пропущена до удаления катетера. Следующую дозу апиксабана можно применять **не ранее чем через 5 часов** после извлечения катетера. Как и в случае со всеми новыми антикоагулянтными лекарственными препаратами, опыт применения апиксабана при нейроаксиальной блокаде ограничен, и поэтому в такой ситуации следует соблюдать исключительную осторожность (рисунок 5).

Пациентов необходимо часто проверять на предмет проявлений и симптомов неврологического дефицита (например, онемение или слабость в ногах, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологического отклонения от нормы необходимо проведение срочной диагностики и лечения.

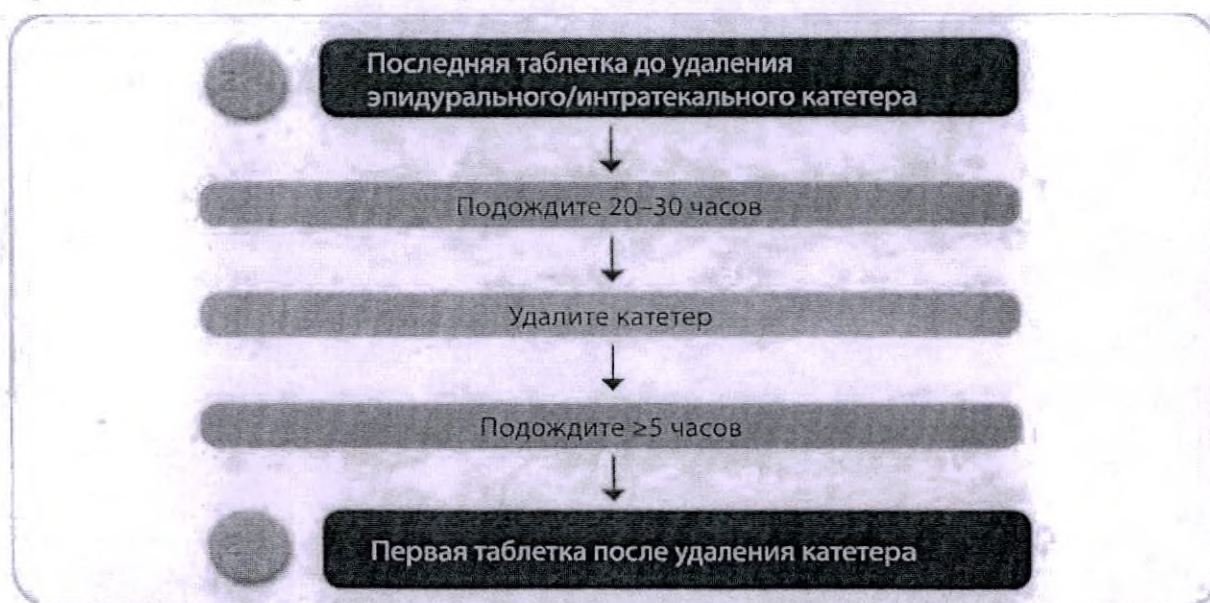


Рисунок 5.

Лечение передозировки и кровотечения

Передозировка апиксабана может привести к повышению риска развития кровотечения. В случае возникновения геморрагических осложнений лечение следует прекратить и установить источник кровотечения. Следует рассмотреть возможность начать соответствующее лечение, например, хирургический гемостаз, трансфузию свежзамороженной плазмы или применение препарата, нейтрализующего действие ингибиторов фактора Ха.

В контролируемых клинических исследованиях здоровые добровольцы принимали апиксабан внутрь в дозах до 50 мг в день в течение 3-7 дней (25 мг два раза в день в течение 7 дней или 50 мг один раз в день в течение 3 дней). Клинически значимых нежелательных реакций при этом не отмечалось.

Антидот не известен. У здоровых добровольцев прием активированного угля через 2 и 6 часов после приема апиксабана в дозе 20 мг снижал среднее значение AUC на 50% и 27% соответственно, не изменялось. Средний период полувыведения уменьшился с 13,4 часа при приеме только апиксабана до 5,3 часа и 4,9 часа соответственно, при приеме активированного угля через 2 и 6 часов после апиксабана. Таким образом, прием активированного угля может быть полезен при передозировке или случайном проглатывании апиксабана.

В ситуациях, когда необходима отмена антикоагулянтной терапии вследствие угрожающего жизни или неконтролируемого кровотечения, следует применять препарат, способный нейтрализовать действие ингибиторов фактора Ха. Также можно рассмотреть возможность применения концентратов протромбинового комплекса (КПК) или рекомбинантного фактора Vlla. Обратимость фармакодинамических эффектов апиксабана по результатам теста генерации тромбина наблюдалась в конце инфузии, и исходные значения достигались в течение 4 часов после начала 30-минутной инфузии КПК, содержащего 4 фактора свертывания крови, у здоровых добровольцев. Однако опыт клинического применения КПК, содержащего 4 фактора свертывания крови, с целью остановки кровотечения у лиц, получающих апиксабан, отсутствует. Опыт применения рекомбинантного фактора Vlla у лиц, получающих апиксабан, в настоящее время также отсутствует. Может быть рассмотрена возможность повторного применения рекомбинантного фактора Vlla с титрованием дозы в зависимости от уменьшения кровотечения.

В случае развития массивных кровотечений следует рассмотреть вопрос о консультации гематолога или гемостазиолога.

У пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек при гемодиализе отмечалось снижение AUC апиксабана на 14% после однократного приема препарата внутрь в дозе 5 мг. Таким образом, гемодиализ видимо не является эффективным методом лечения передозировки апиксабана.

Использование тестов на свертываемость крови

Хотя терапия апиксабаном не требует постоянного клинического мониторинга, тем не менее, может быть целесообразным проведение калиброванного количественного анализа анти-Ха-факторной активности в тех исключительных случаях, когда данные о воздействии апиксабана могут способствовать принятию клинических решений, например, при передозировке и экстренном хирургическом вмешательстве.

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

В результате подавления активности FXa изменяются значения показателей системы свертывания крови: удлиняется протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время и происходит увеличение МНО.

Изменения этих показателей при применении препарата в терапевтической дозе незначительны и в большой степени вариабельны. Поэтому использование их с целью оценки фармакодинамической активности апиксабана не рекомендуется.

В тесте генерации тромбина апиксабан снижал эндогенный тромбиновый потенциал — показатель образования тромбина в плазме крови человека.

Анализ анти-FXa активности

Анти-FXa активность апиксабана также подтверждается снижением ферментативной активности фактора Ха, определяемой с помощью ряда коммерческих наборов для определения анти-FXa активности. Однако результаты, получаемые при использовании разных наборов, отличаются. На сегодняшний день доступны данные только хроматогенного анализа с использованием гепарина Rotachrom®, полученные в ходе клинических исследований. Анти-FXa активность характеризуется прямой линейной зависимостью от концентрации апиксабана в плазме крови, при этом максимальные значения активности наблюдаются при достижении максимальной концентрации апиксабана в плазме крови. Взаимосвязь между концентрацией апиксабана в плазме крови и анти-FXa активностью сохраняет линейность в широком диапазоне доз апиксабана.

В таблице 1 показаны предполагаемые равновесные концентрации и анти-FXa активность при применении апиксабана по каждому из показаний. У пациентов, получающих апиксабан после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, отношение максимального и минимального уровня анти-FXa активности в интервале между приемом доз препарата не превышает 1,6. У пациентов, получающих апиксабан по поводу профилактики инсульта и системной тромбоэмболии при неклапанной фибрилляции предсердий, данное отношение составляет менее 1,7, а у пациентов, получающих апиксабан по поводу лечения тромбоза глубоких вен и профилактики рецидивов тромбозов глубоких вен - менее 2,2.

Предполагаемые равновесные концентрации (нг/мл) и анти-FXa активность (IU/мл)				
	Апиксабан C _{max}	Апиксабан C _{min}	Anti-Xa Активность апиксабана Max	Anti-Xa Активность Апиксабана Min
	Медиана [5th, 95th Персентиль]			
Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава				
2,5 мг 2 раза в день	77 [41, 146]	51 [23 ,109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]

Профилактика инсультов и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий				
2,5 мг 2 раза в день*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 мг 2 раза в день	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
Лечение тромбоэмболии				
2,5 мг 2 раза в день	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,1 [0,47, 2,4]	0,51 [0,17, 1,4]
5 мг 2 раза в день	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,93, 4,8]	1,0 [0,35, 2,8]
10 мг 2 раза в день	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,0 [1,8, 9,1]	1,9 [0,65, 5,3]

* Корректировка дозы согласно критериям снижения дозы в исследовании ARISTOTLE. Предполагаемые равновесные концентрации (нг/мл) и анти-FXa активность (IU/мл)

Список литературы

1. Общая характеристика лекарственного препарата (ОХЛП) Аликсaban представлена на сайте <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/DrugRegistrationDetails.aspx>
2. Листок-вкладыш (ЛВ) лекарственного препарата Аликсaban представлена на сайте <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/DrugRegistrationDetails.aspx>
3. Официальный сайт Группы Компаний «Озон Фармацевтика» <https://ozonpharm.ru/>



Атолл

Для заметок

This image shows a full page of a handwriting practice worksheet. It consists of approximately 20 horizontal rows. Each row is defined by two parallel dotted lines, creating a series of uniform gaps for letter height. The paper is otherwise blank, with no margins or additional markings.

ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Апиксабан

(апиксабан)

таблетки, покрытые пленочной оболочкой



2,5 мг



5 мг

(поставить галочку рядом с назначенной дозировкой)

ВСЕГДА НОСИТЕ ЭТУ ПАМЯТКУ С СОБОЙ

Предъявляйте эту памятку каждому врачу, стоматологу и любому другому медицинскому работнику, который оказывает Вам медицинскую помощь, до начала лечения.

Информация для пациентов

Принимайте препарат Апиксабан регулярно в соответствии с информацией, изложенной в листке-вкладыше. Если Вы пропустили прием дозы, примите ее, как можно скорее, как только вспомните об этом, и продолжайте придерживаться назначенной врачом схемы применения препарата.

Не прекращайте прием препарата Апиксабан, не посоветовавшись с врачом, так как существует риск развития инсульта или других осложнений.

Препарат Апиксабан угнетает активность свертывающей системы крови и препятствует образованию тромбов в сосудах. Однако это может увеличить риск развития кровотечения.

К признакам и симптомам кровотечения относятся: боль; отек или дискомфорт; головная боль, головокружение или слабость; необычные кровоподтеки, кровотечения из носа, кровоточивость десен, порезы, которые долго кровоточат; вагинальные кровотечения или менструации более обильные, чем обычно; кровь в моче, которая может приобрести розовый или коричневый цвет, каловые массы красного или черного цвета; кашель с кровью, рвота кровью или массой, похожей на кофейную гущу.

Немедленно обратитесь к врачу, если у Вас появились признаки или симптомы кровотечения.

Если Вам предстоит хирургическое вмешательство или любая инвазивная процедура, сообщите своему врачу, что Вы принимаете препарат Апиксабан.

Информация для медицинских работников

- Препарат Аписабан (аписабан) — пероральное антитромботическое средство, прямой ингибитор фактора Ха.
- При применении препарата Аписабан возможно увеличение риска кровотечения. В случае развития тяжелого кровотечения следует немедленно прекратить прием препарата.
- Терапия препаратом Аписабан не требует постоянного мониторинга концентрации аписабана в крови, иногда может быть целесообразным проведение калиброванного количественного анализа анти-Ха-факторной активности в тех исключительных случаях, когда данные о воздействии аписабана могут способствовать принятию клинических решений, например при передозировке и экстренном оперативном вмешательстве (не рекомендуется проведение исследований показателей системы свертывания крови: определение протромбинового времени, международного нормализованного отношения и активированного частичного тромбопластинового времени - смотрите Общую характеристику лекарственного препарата Аписабан

Заполните этот раздел или попросите лечащего врача сделать это.

Имя, фамилия:

Дата рождения:

Показание к применению:

Доза:

Имя, фамилия врача:

Телефон врача:

Если возникнут вопросы по применению препарата Аписабан, Вы можете обратиться:

445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru