

Очень важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата. Это позволяет осуществлять непрерывный мониторинг баланса “польза/риск” лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата с помощью национальной системы репортирования.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 (312) 21-05-08

Электронная почта: vigilance@dlsmi.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.dlsmi.kg>

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: +374 (10) 23-16-82, 23-08-96; +374 (60) 83 00 73

Электронная почта: info@ampra.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.pharm.am>

Российская Федерация (а также для Республики Армения и Кыргызской Республики)

ООО «Пфайзер Инновации»

Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Телефон: +7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00

Эл.почта: Russia@pfizer.com

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова 13 (БЦ "Нурсаулет 2")

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.ndda.kz/>

Республика Казахстан

Филиал компании Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) в Республике Казахстан

Адрес: 050000, г. Алматы, Медеуский район, пр. Н. Назарбаева, д. 100/4

Тел.: +7 (727) 250 09 16

Факс: +7 (727) 250 42 09

Эл.почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

ЭЛИКВИС (апиксабан)

Руководство по назначению препарата

Данное Руководство не заменяет Общую характеристику лекарственного препарата (ОХЛП) ЭЛИКВИС. Пожалуйста, ознакомьтесь с ОХЛП ЭЛИКВИС для получения полной информации перед назначением лекарственного препарата.

Данный образовательный материал предоставляется с целью дальнейшей минимизации риска развития кровотечения, связанного с использованием лекарственного препарата ЭЛИКВИС, и в качестве руководства для медицинских работников здравоохранения по управлению этим риском.

Версия: 1.0

Содержание

Памятка для пациента	5
Показания к применению: профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НКФП) с одним или несколькими факторами риска, такими как перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА); возраст ≥ 75 лет; артериальная гипертензия; сахарный диабет; клинически выраженная сердечная недостаточность (класс $\geq$ II по NYHA)^{1,2}	6
Рекомендации по дозированию для взрослых	6
Снижение дозы для взрослых	6
Пропуск дозы (взрослые)	7
Взрослые пациенты с нарушением функции почек	7
Взрослые пациенты с нарушением функции печени	7
Взрослые пациенты, которым была выполнена катетерная абляция	8
Взрослые пациенты, которым была выполнена кардиоверсия	8
Показания к применению для взрослых: лечение тромбозов глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА^{1,2}	9
Рекомендации по дозированию для взрослых	9
Пропуск дозы (взрослые)	10
Взрослые пациенты с нарушением функции почек	10
Взрослые пациенты с нарушением функции печени	10
Взрослые пациенты с ТЭЛА и нестабильной гемодинамикой или взрослые пациенты, которым требуется тромболизис или эмболэктомия из легочной артерии	10
Взрослые пациенты с активным злокачественным новообразованием	11
Показания к применению для взрослых: профилактика венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭ) у взрослых пациентов, которым проведено плановое эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава^{1,2}	12
Рекомендации по дозированию для взрослых	12
Пропуск дозы (взрослые)	12
Взрослые пациенты с нарушением функции почек	13
Взрослые пациенты с нарушением функции печени	13
Показание для применения у детей: лечение венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и профилактика рецидивов ВТЭ у педиатрических пациентов с массой тела ≥ 35 кг^{1,2}	14
Рекомендации по дозированию для детей	14
Пропуск дозы (дети)	14
Пациенты детского возраста с нарушением функции почек	14
Пациенты детского возраста с нарушением функции печени	15
Переход на терапию препаратом ЭЛИКВИС^{1,2} или с терапии препаратом ЭЛИКВИС. Переход на терапию с парентеральных антикоагулянтов на препарат ЭЛИКВИС (и наоборот) можно осуществить при приеме следующей запланированной дозы.	16
Популяции пациентов с потенциально более высоким риском кровотечений^{1,2}	17

Хирургические вмешательства и инвазивные процедуры ^{1,2,3}	20
Временное прекращение терапии ^{1,2}	21
Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция ^{1,2}	22
Лечение передозировки и кровотечения ^{1,2}	24
Использование тестов свертываемости крови ^{1,2}	25
Литература	28

Памятка для пациента

Памятку для пациента следует предоставлять каждому пациенту, которому назначен препарат ЭЛИКВИС (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2.5 мг и 5 мг). Врачу, назначающему лечение, следует объяснить пациентам значение антикоагулянтной терапии, проинформировать о важности соблюдения режима лечения, признаках и 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.

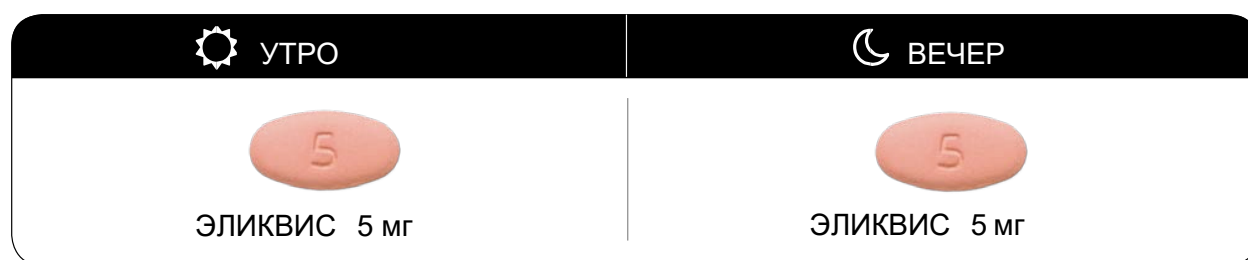
Пациентам или лицам, осуществляющим уход за ними, следует рекомендовать всегда носить с собой памятку для пациента и предъявлять ее каждому медицинскому работнику, участвующему в их лечении. Им также следует напомнить о необходимости информировать медицинских работников, оказывающих помощь, о том, что пациент принимает препарат ЭЛИКВИС, в случае если предстоит проведение хирургического вмешательства или инвазивных процедур.

Показания к применению: профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НКФП) с одним или несколькими факторами риска, такими как перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА); возраст ≥ 75 лет; артериальная гипертензия; сахарный диабет; клинически выраженная сердечная недостаточность (класс $\geq \text{II}$ по NYHA)^{1,2}

Рекомендации по дозированию для взрослых

Рекомендуемая доза препарата ЭЛИКВИС составляет 5 мг перорально (внутрь) два раза в сутки, запивая водой, независимо от приема пищи. Терапию следует продолжать в течение длительного времени (Рисунок 1).

Рисунок 1



Пациентам, которые не могут проглотить целую таблетку, таблетки препарата ЭЛИКВИС можно измельчить и растворить в воде, или 5% растворе глюкозы в воде (5ГВ), или яблочном соке, или смешать с яблочным пюре и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетки препарата ЭЛИКВИС можно измельчить, растворить в 60 мл воды или 5% растворе глюкозы в воде и немедленно ввести через назогастральный зонд. Измельченные таблетки препарата ЭЛИКВИС стабильны в воде, 5% растворе глюкозы в воде, яблочном соке и яблочном пюре до 4 часов.

Снижение дозы для взрослых

Рекомендуемая доза препарата ЭЛИКВИС составляет 2,5 мг перорально (внутрь) два раза в сутки у пациентов с НКФП и по крайней мере двумя из следующих характеристик: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) (Рисунок 2).

У взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина [CrCl] от 15 до 29 мл/мин) для профилактики инсульта и системной эмболии следует назначать более низкую дозу препарата ЭЛИКВИС 2,5 мг два раза в сутки (Рисунок 2).

Рисунок 2



Пропуск дозы (взрослые)

Пропущенную утреннюю дозу следует принять незамедлительно, как только пациент вспомнит об этом, и ее можно принимать вместе с вечерней дозой. Пропущенную вечернюю дозу можно принять только в тот же вечер, пациенту не следует принимать две дозы на следующее утро. На следующий день пациенту следует продолжить обычный прием препарата два раза в сутки, как рекомендовано.

Взрослые пациенты с нарушением функции почек

Нарушение функции почек	
Применение у пациентов, находящихся на диализе	Противопоказано
Почечная недостаточность (CrCl < 15 мл/мин)	Противопоказано
Тяжелое нарушение функции почек (CrCl от 15 до 29 мл/мин)	Снижение дозы до 2,5 мг два раза в сутки.
Легкое (CrCl от 51 до 80 мл/мин) или умеренное (CrCl от 30 до 50 мл/мин) нарушение функции почек	5 мг два раза в сутки. Коррекция дозы не требуется, за исключением случаев, когда пациент соответствует критериям снижения дозы до 2,5 мг два раза в сутки на основании возраста, массы тела и/или концентрации креатинина в плазме крови (см. раздел «Снижение дозы для взрослых»).

Взрослые пациенты с нарушением функции печени

Нарушение функции печени	
Заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения	Противопоказано
Тяжелое нарушение функции печени	Противопоказано
Легкое или умеренное нарушение функции печени (класс А или В по Чайлд-Пью)	Применять с осторожностью. Коррекция дозы не требуется.

До начала применения препарата ЭЛИКВИС следует провести исследование функции печени. Пациенты с повышенным уровнем печеночных ферментов

аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ) > 2х верхней границы нормы (ВГН) или повышением уровня общего билирубина $\geq 1,5 \times$ ВГН были исключены из клинических исследований. Поэтому препарат ЭЛИКВИС следует с осторожностью применять у пациентов в этой популяции.

Взрослые пациенты, которым была выполнена катетерная абляция

Применение препарата ЭЛИКВИС можно продолжать у пациентов, которым была выполнена катетерная абляция по поводу фибрилляции предсердий.

Взрослые пациенты, которым была выполнена кардиоверсия

Лечение препаратом ЭЛИКВИС можно начинать или продолжать у взрослых пациентов с НКФП, которым может потребоваться проведение кардиоверсии.

У пациентов, ранее не получавших антикоагулянты, перед кардиоверсией следует рассмотреть возможность исключения тромбоза левого предсердия с помощью визуализирующих методов исследования (например, чреспищеводной эхокардиографии [ЧПЭхоКГ] или компьютерной томографии [КТ]) в соответствии с установленными медицинскими рекомендациями. Пациентам, у которых ранее был обнаружен внутрисердечный тромб, перед кардиоверсией следует соблюдать установленные медицинские рекомендации.

Статус пациента	Пациент подходит для снижения дозы?	Режим дозирования
Начало лечения препаратом ЭЛИКВИС	Нет	5 мг два раза в сутки в течение минимум 2,5 дней (5 разовых доз) до проведения кардиоверсии.
	Да	2,5 мг два раза в сутки в течение минимум 2,5 дней (5 разовых доз) до проведения кардиоверсии.
Недостаточно времени до проведения кардиоверсии* для назначения ожидаемой схемы приема 5 разовых доз препарата ЭЛИКВИС два раза в сутки в течение 2,5 дней	Нет	Нагрузочная доза 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения кардиоверсии, затем по 5 мг два раза в сутки.
	Да	Нагрузочная доза 5 мг минимум за 2 часа до проведения кардиоверсии, затем по 2,5 мг два раза в сутки.

* Врачам следует оценить необходимость исключения наличия тромба в желудочке перед кардиоверсией.

Всем пациентам, которым проводится кардиоверсия, перед проведением следует получить подтверждение того, что пациент принимал препарат ЭЛИКВИС в соответствии с назначениями врача. При принятии решения о начале и продолжительности лечения следует принимать во внимание установленные рекомендации по лечению антикоагулянтами у пациентов, которым проводится кардиоверсия.

Показания к применению для взрослых: лечение тромбозов глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА^{1,2}

Рекомендации по дозированию для взрослых

Рекомендуемая доза препарата ЭЛИКВИС для лечения острого ТГВ и лечения ТЭЛА составляет 10 мг перорально два раза в сутки в течение первых 7 дней, а затем 5 мг перорально два раза в сутки, запивая водой, вне зависимости от приема пищи.

Согласно утвержденным медицинским рекомендациям, короткая продолжительность лечения (не менее 3 месяцев) должна основываться на преходящих факторах риска (например, недавней хирургической операции, травме, иммобилизации).

Рекомендуемая доза препарата ЭЛИКВИС для профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА составляет 2,5 мг перорально два раза в сутки, запивая водой, независимо от приема пищи.

Если показана профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА, дозу 2,5 мг два раза в сутки следует начинать после завершения 6-месячного лечения препаратом ЭЛИКВИС 5 мг два раза в сутки или другим антикоагулянтом, как указано на Рисунке 3.

Рисунок 3

СХЕМА ПРИЕМА	☀ УТРО	🌙 ВЕЧЕР	СУТОЧНАЯ ДОЗА
Лечение острого ТГВ или ТЭЛА (не менее 3 месяцев)			
День 1—7: → 10 мг два раза в сутки	 ЭЛИКВИС 5мг ЭЛИКВИС 5мг	 ЭЛИКВИС 5мг ЭЛИКВИС 5мг	20 мг
Начиная с дня 8: → 5 мг два раза в сутки	 ЭЛИКВИС 5 мг	 ЭЛИКВИС 5 мг	10 мг
Профилактика рецидивирующих ТГВ и/или ТЭЛА после завершения 6 месяцев антикоагулянтной терапии			
2,5 мг два раза в сутки →	 ЭЛИКВИС 2,5 мг	 ЭЛИКВИС 2,5 мг	5 мг

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

Пациентам, которые не могут проглотить целую таблетку, таблетки препарата ЭЛИКВИС можно измельчить и растворить в воде, или 5% растворе глюкозы в воде (5ГВ), или

яблочном соке, или смешать с яблочным пюре и незамедлительно принять перорально. В качестве альтернативы, таблетки препарата ЭЛИКВИС можно измельчить, растворить в 60 мл воды или 5% растворе глюкозы в воде и незамедлительно ввести через назогастральный зонд. Измельченные таблетки препарата ЭЛИКВИС стабильны в воде, 5% растворе глюкозы в воде, яблочном соке и яблочном пюре до 4 часов.

Пропуск дозы (взрослые)

Пропущенную утреннюю дозу следует принять немедленно, как только пациент вспомнит об этом, и ее можно принимать вместе с вечерней дозой. Пропущенную вечернюю дозу можно принять только в тот же вечер, пациенту не следует принимать две дозы на следующее утро. На следующий день пациенту следует продолжить обычный прием препарата два раза в сутки, как рекомендовано.

Взрослые пациенты с нарушением функции почек

Нарушение функции почек

Применение у пациентов, находящихся на диализе	Противопоказано
Почечная недостаточность (CrCl < 15 мл/мин)	Противопоказано
Тяжелое нарушение функции почек (CrCl от 15 до 29 мл/мин)	Применять с осторожностью
Легкое (CrCl от 51 до 80 мл/мин) или умеренное (CrCl от 30 до 50 мл/мин) нарушение функции почек	Коррекция дозы не требуется

Взрослые пациенты с нарушением функции печени

Нарушение функции печени

Заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения	Противопоказано
Тяжелое нарушение функции печени	Противопоказано
Легкое или умеренное нарушение функции печени (класс A или B по Чайлд-Пью)	Применять с осторожностью. Коррекция дозы не требуется.

До начала применения препарата ЭЛИКВИС следует провести исследование функции печени. Пациенты с повышенным уровнем печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ) > 2 x ВГН или повышением уровня общего билирубина $\geq 1,5$ x ВГН были исключены из клинических исследований. Поэтому препарат ЭЛИКВИС следует с осторожностью применять в этой популяции.

Взрослые пациенты с ТЭЛА и нестабильной гемодинамикой или взрослые пациенты, которым требуется тромболизис или эмболэктомия из легочной артерии

Препарат ЭЛИКВИС не рекомендуется в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у пациентов с ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой или которым может быть назначен тромболизис или эмболэктомия из легочной артерии, поскольку безопасность и эффективность препарата ЭЛИКВИС в этих клинических ситуациях не установлена.

Взрослые пациенты с активным злокачественным новообразованием

Пациенты с активным злокачественным новообразованием могут подвергаться высокому риску как венозной тромбозмболии, так и кровотечений.

Когда препарат ЭЛИКВИС рассматривается для лечения ТГВ или ТЭЛА у онкологических пациентов, следует провести тщательную оценку ожидаемого соотношения пользы и риска.

Показания к применению для взрослых: профилактика венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭ) у взрослых пациентов, которым проведено плановое эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава^{1,2}

Рекомендации по дозированию для взрослых

Рекомендуемая доза препарата ЭЛИКВИС составляет 2,5 мг перорально два раза в сутки, запивая водой, независимо от приема пищи. Первую дозу следует принять в течение 12–24 часа после операции.

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

У пациентов, перенесших плановое эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая продолжительность терапии составляет от 32 до 38 дней.

У пациентов, перенесших плановое эндопротезирование коленного сустава, рекомендуемая продолжительность терапии составляет от 10 до 14 дней.

Пациентам, которые не могут проглотить целую таблетку, таблетки препарата ЭЛИКВИС можно измельчить и растворить в воде, или 5% растворе глюкозы в воде (5ГВ), или яблочном соке, или смешать с яблочным пюре и немедленно принять перорально. В качестве альтернативы, таблетки препарата ЭЛИКВИС можно измельчить, растворить в 60 мл воды или 5% растворе глюкозы в воде и немедленно ввести через назогастральный зонд. Измельченные таблетки препарата ЭЛИКВИС стабильны в воде, 5% растворе глюкозы в воде, яблочном соке и яблочном пюре до 4 часов.

Пропуск дозы (взрослые)

Пропущенную утреннюю дозу следует принять немедленно, как только пациент вспомнит об этом, и ее можно принять вместе с вечерней дозой. Пропущенную вечернюю дозу можно принять только в тот же вечер, пациенту не следует принимать две дозы на следующее утро. На следующий день пациенту следует продолжить обычный прием препарата два раза в сутки, как рекомендовано.

Взрослые пациенты с нарушением функции почек

Нарушение функции почек

Применение у пациентов, находящихся на диализе	Противопоказано
Почечная недостаточность (CrCl < 15 мл/мин)	Противопоказано
Тяжелое нарушение функции почек (CrCl от 15 до 29 мл/мин)	Применять с осторожностью.
Легкое (CrCl от 51 до 80 мл/мин) или умеренное (CrCl от 30 до 50 мл/мин) нарушение функции почек	Коррекция дозы не требуется.

Взрослые пациенты с нарушением функции печени

Нарушение функции печени

Заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения	Противопоказано
Тяжелое нарушение функции печени	Противопоказано
Легкое или умеренное нарушение функции печени (класс A или B по Чайлд-Пью)	Применять с осторожностью. Коррекция дозы не требуется.

До начала терапии препаратом ЭЛИКВИС следует провести исследование функции печени. Пациенты с повышенным уровнем печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ) > 2 x ВГН или повышением уровня общего билирубина $\geq 1,5$ x ВГН были исключены из клинических исследований. Поэтому препарат ЭЛИКВИС следует с осторожностью применять в этой популяции.

Показание для применения у детей: лечение венозной тромбоземболии (ВТЭ) и профилактика рецидивов ВТЭ у педиатрических пациентов с массой тела ≥ 35 кг^{1,2}

Препарат ЭЛИКВИС рекомендуется применять детям и подросткам с массой тела ≥ 35 кг для лечения венозной тромбоземболии (ВТЭ) и профилактики рецидивирующей венозной тромбоземболии (ВТЭ).

Рекомендации по дозированию для детей

Терапию препаратом ЭЛИКВИС у детей и подростков с массой тела ≥ 35 кг следует начинать как минимум через 5 дней после начала парентеральной антикоагулянтной терапии.

Рекомендуемая доза препарата ЭЛИКВИС зависит от массы тела пациента (Таблица 1). Дозу следует корректировать в зависимости от массы тела по мере лечения.

Для массы тела, не указанной в таблице дозирования, рекомендации по дозированию не предоставлены.

Согласно рекомендациям по лечению ВТЭ у детей, продолжительность общей терапии должна подбираться индивидуально после тщательной оценки пользы лечения и риска кровотечения.

Таблица 1

Препарат ЭЛИКВИС для лечения ВТЭ и профилактики рецидивов ВТЭ у детей и подростков с массой тела ≥ 35 кг

Лекарственная форма	Масса тела	День 1-7		День 8 и далее	
		График дозирования	Максимальная суточная доза	График дозирования	Максимальная суточная доза
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг и 5,0 мг	≥ 35 кг	10,0 мг два раза в сутки	20,0 мг	5,0 два раза в сутки	10,0 мг

Пропуск дозы (дети)

Пропущенную утреннюю дозу следует принять немедленно, как только пациент вспомнит об этом, и ее можно принять вместе с вечерней дозой. Пропущенную вечернюю дозу можно принять только в тот же вечер, пациенту не следует принимать две дозы на следующее утро. На следующий день пациенту следует продолжить обычный прием препарата два раза в сутки, как рекомендовано.

Пациенты детского возраста с нарушением функции почек

На основании данных для взрослых и ограниченных данных для педиатрических пациентов коррекция дозы у педиатрических пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью не требуется. Препарат ЭЛИКВИС не рекомендуется назначать педиатрическим пациентам с тяжелым нарушением функции почек. Препарат ЭЛИКВИС не изучался у педиатрических пациентов с тяжелым нарушением функции почек, поэтому такие пациенты не должны получать препарат ЭЛИКВИС. У детей старше 2 лет тяжелое

нарушение функции почек определяется как расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела (ППТ). В исследовании CV185325 у пациентов в возрасте до 2 лет пороговые значения, определяющие тяжелое нарушение функции почек, в зависимости от пола и постнатального возраста, суммированы в Таблице 2 ниже; каждый соответствует рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² ППТ для пациентов в возрасте ≥ 2 лет.

Таблица 2

Пороговые значения рСКФ для участия в исследовании CV185325

Постнатальный возраст (пол)	Референсный диапазон СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Пороговое значение возможности включения для рСКФ*
1 неделя (мальчики и девочки)	41 ± 15	≥ 8
2–8 недель (мальчики и девочки)	66 ± 25	≥ 12
От > 8 недель до < 2 лет (мальчики и девочки)	96 ± 22	≥ 22
2–12 лет (мальчики и девочки)	133 ± 27	≥ 30
13–17 лет (мальчики)	140 ± 30	≥ 30
13–17 лет (девочки)	126 ± 22	≥ 30

* Пороговое значение возможности включения для участия в исследовании CV185325, в котором расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) рассчитывалась по обновленному уравнению Шварца (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Это пороговое значение в соответствии с протоколом соответствовало рСКФ, ниже которой у предполагаемого пациента функция почек считалась «недостаточной», что исключало участие в исследовании CV185325. Каждое пороговое значение определялось как рСКФ <30% от 1 стандартного отклонения (О) ниже референсного диапазона СКФ для данного возраста и пола. Пороговые значения для пациентов < 2 лет соответствуют рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м², общепринятому определению тяжелой почечной недостаточности у пациентов старше 2 лет.

Пациенты детского возраста с нарушением функции печени

Препарат ЭЛИКВИС не изучался у педиатрических пациентов с нарушением функции печени.

До начала применения препарата ЭЛИКВИС следует провести исследование функции печени.

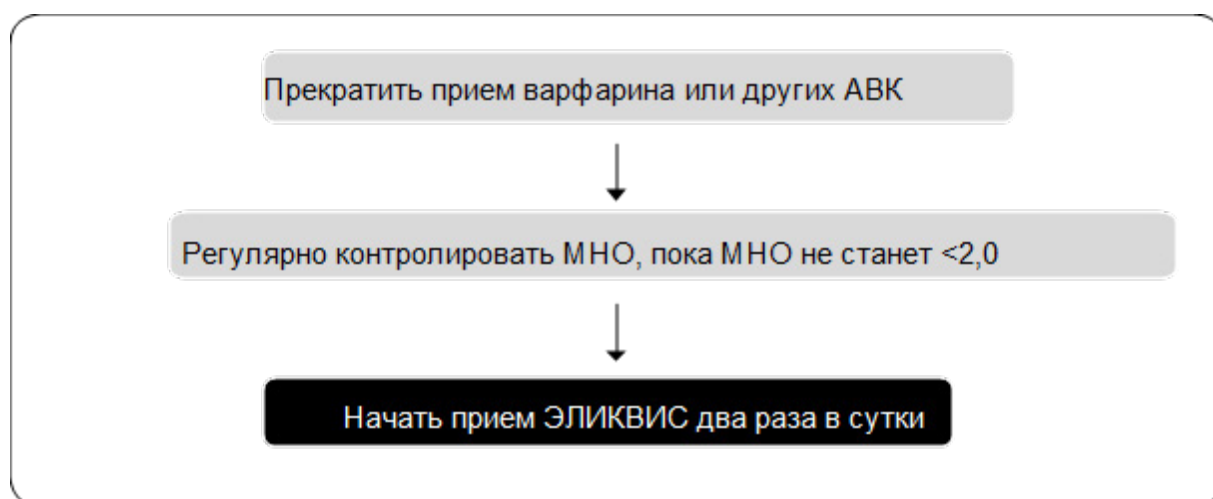
Переход на терапию препаратом ЭЛИКВИС^{1,2} или с терапии препаратом ЭЛИКВИС. Переход на терапию с парентеральных антикоагулянтов на препарат ЭЛИКВИС (и наоборот) можно осуществить при приеме следующей запланированной дозы.

Эти лекарственные средства не следует назначать одновременно.

Перевод с терапии антагонистами витамина К (АВК) на препарат ЭЛИКВИС

При переводе пациентов (взрослых и детей) с терапии АВК на препарат ЭЛИКВИС варфарин или другие АВК следует отменить и начать терапию препаратом ЭЛИКВИС, когда международное нормализованное соотношение (МНО) составит $< 2,0$ (Рисунок 1).

Рисунок 1



* См. рекомендации по дозированию в зависимости от показания

Переход с терапии препаратом ЭЛИКВИС на терапию АВК

Данных для педиатрических пациентов нет.

При переводе взрослых пациентов с препарата ЭЛИКВИС на терапию АВК прием препарата ЭЛИКВИС следует продолжать в течение не менее 2-х дней после начала терапии АВК. После 2-х дней одновременного приема препарата ЭЛИКВИС с терапией АВК необходимо определить значение МНО до приема следующей запланированной дозы препарата ЭЛИКВИС. Одновременное применение препарата ЭЛИКВИС и терапии АВК следует продолжать до тех пор, пока значение МНО не достигнет $\geq 2,0$.

Популяции пациентов с потенциально более высоким риском кровотечений^{1,2}

Некоторые подгруппы пациентов характеризуются более высоким риском кровотечений, и за ними следует тщательно наблюдать для своевременного выявления признаков и симптомов кровотечений. Препарат ЭЛИКВИС следует с осторожностью применять при состояниях с повышенным риском развития кровотечений. В случае возникновения тяжелого кровотечения прием препарата ЭЛИКВИС следует **прекратить**.

Заболевания или состояния, которые считаются значимым фактором риска массивного кровотечения

Сюда входят:	Состояния, при которых препарат ЭЛИКВИС противопоказан
- 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 злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения. - Недавнее повреждение головного или спинного мозга. - Недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, или 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 средствами, влияющими на гемостаз

Антикоагулянты

- Нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (например, эноксапарин, далтепарин), производных гепарина (например, фондапаринукс) - Пероральные антикоагулянты (например, варфарин, ривароксабан, дабигатран)	Из-за повышенного риска кровотечения одновременное назначение препарата ЭЛИКВИС и любых других антикоагулянтов противопоказано, за исключением особых ситуаций перевода пациента на другой антикоагулянтный препарат, когда НФГ назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера или артериального катетера или когда нефракционированный гепарин применяется при катетерной абляции фибрилляции предсердий.
---	---

Ингибиторы агрегации тромбоцитов и НПВП

Одновременное применение препарата ЭЛИКВИС с антиагрегантами повышает риск кровотечения.

Препарат ЭЛИКВИС следует с осторожностью применять одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС)/ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), ацетилсалициловой кислотой (АСК) и/или ингибиторами P2Y₁₂ (например, клопидогрелом).

Опыт одновременного применения с другими ингибиторами агрегации тромбоцитов (такими как антагонисты рецепторов GPIIb/IIIa, дипиридамолом, декстран или сульфинпиразон) или тромболитическими средствами ограничен. Поскольку такие препараты повышают риск кровотечения, одновременное применение этих лекарственных средств с препаратом ЭЛИКВИС не рекомендуется.

Факторы, которые могут увеличивать экспозицию препарата ЭЛИКВИС/повышать концентрацию препарата ЭЛИКВИС в плазме крови

Нарушение функции почек

См. разделы о пациентах с нарушением функции почек в рекомендациях по дозированию для каждого отдельного показания.

- Противопоказано применение у пациентов с CrCl < 15 мл/мин или у пациентов, находящихся на диализе.
- У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек коррекция дозы не требуется.

Пациенты с НКФП

- Пациенты с тяжелым нарушением функции почек (CrCl от 15 до 29 мл/мин) должны получать сниженную дозу препарата ЭЛИКВИС - 2,5 мг два раза в сутки.
- Пациенты с концентрацией креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л), в возрасте ≥ 80 лет или массой тела ≤ 60 кг, должны получать сниженную дозу препарата ЭЛИКВИС 2,5 мг два раза в сутки.
- Коррекция дозы не требуется.

Пожилые пациенты

Пациенты с НКФП

- Коррекция дозы не требуется, за исключением комбинации с другими факторами.

Низкая масса тела: ≤ 60 кг

- Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с НКФП

- Коррекция дозы не требуется, за исключением комбинации с другими факторами.

Одновременное применение с мощными ингибиторами CYP3A4 и P-гликопротеина

Не рекомендуется применение препарата Эликвис у пациентов, получающих одновременно системное лечение мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина, такими как антимикотики группы азолов (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) и ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир).

Одновременное применение с препаратами, не считающимися мощными ингибиторами CYP3A4 и P-гликопротеина

Коррекция дозы препарата ЭЛИКВИС при одновременном применении, например, с амиодароном, кларитромицином, дилтиаземом, флуконазолом, напроксеном, хинидином и верапамилом, не требуется.

Факторы, которые могут снижать экспозицию препарата ЭЛИКВИС/снижать уровни препарата ЭЛИКВИС в плазме крови

Одновременное применение с сильными индукторами CYP3A4 и P-гликопротеина

- Одновременное применение препарата ЭЛИКВИС с сильными индукторами CYP3A4 и P-гликопротеина (например, рифампицином, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами зверобоя) может привести к снижению экспозиции препарата ЭЛИКВИС примерно на 50 %, поэтому такие комбинации следует принимать с осторожностью.

Лечение ТГВ или ТЭЛА

- Препарат ЭЛИКВИС не рекомендуется.

Хирургические вмешательства и инвазивные процедуры^{1,2,3}

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

Если хирургическое вмешательство или инвазивные процедуры нельзя отложить, следует соблюдать осторожность, принимая во внимание повышенный риск кровотечения. Этот риск кровотечения следует соотнести с необходимостью срочного выполнения вмешательства.

Если пациенту, получающему препарат ЭЛИКВИС, требуется плановая процедура, такая как хирургическое вмешательство или инвазивная процедура, характеризующаяся повышенным риском кровотечения, прием препарата ЭЛИКВИС следует прекратить на достаточный период времени перед процедурой, чтобы снизить риск кровотечения, связанного с применением антикоагулянтов. Период полувыведения препарата ЭЛИКВИС составляет около 12 часов. Поскольку препарат ЭЛИКВИС является обратимым ингибитором фактора Ха, его антикоагулянтная активность должна прекратиться в течение 24-48 часов после приема последней дозы.

Прекращение применения препарата ЭЛИКВИС перед плановым хирургическим вмешательством/инвазивной процедурой

Низкий риск кровотечения (включает вмешательства, при которых кровотечение, если оно произойдет, будет минимальным, некритичным по локализации и/или его будет легко контролировать)	Минимум за 24 часа до планового хирургического вмешательства или инвазивной процедуры.
---	---

Умеренный или высокий риск кровотечения (включает вмешательства, для которых нельзя исключить вероятность клинически значимого кровотечения или для которых риск кровотечения будет неприемлемым)	Минимум за 48 часов до планового хирургического вмешательства или инвазивной процедуры.
--	--

Временное прекращение терапии^{1,2}

Прекращение приема антикоагулянтов, включая препарат ЭЛИКВИС, в случае активного кровотечения, планового хирургического вмешательства или инвазивных процедур, увеличивает риск тромбоза у пациентов. Следует избегать перерывов в терапии, а если по какой-либо причине антикоагулянтную терапию препаратом ЭЛИКВИС необходимо временно прекратить, лечение следует возобновить как можно скорее, если позволяет клиническая ситуация и достигнут адекватный гемостаз.

Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция^{1,2}

При проведении спинальной, эпидуральной анестезии либо диагностической пункции данных областей у пациентов, получающих антитромботические препараты для профилактики тромбозмболических осложнений, существует 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 препарата ЭЛИКВИС.

Рекомендации по применению препарата ЭЛИКВИС у пациентов с установленными интратекальными или эпидуральными катетерами

Клинический опыт использования препарата ЭЛИКВИС у пациентов с установленными интратекальными или эпидуральными катетерами отсутствует. В случае необходимости данной ситуации, основываясь на фармакокинетических особенностях апиксабана, следует соблюдать интервал в 20-30 ч (т.е. 2-х периодов 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 2).

За пациентами следует внимательно наблюдать для своевременного выявления признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемения или слабости ног, дисфункции кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологического нарушения, необходимо проведение срочной диагностики и лечения.

Рисунок 2



Данных о сроках установки или удаления нейроаксиального катетера у педиатрических пациентов, находящихся на лечении препаратом ЭЛИКВИС, нет. В таких случаях следует прекратить прием препарата ЭЛИКВИС и оценить необходимость применения парентерального антикоагулянта короткого действия.

Лечение передозировки и кровотечения^{1,2}

Передозировка препарата ЭЛИКВИС может привести к повышению риска кровотечения. В случае возникновения геморрагических осложнений лечение следует прекратить и установить источник кровотечения.

В контролируемых клинических исследованиях пероральный прием препарата ЭЛИКВИС у здоровых взрослых пациентов в дозах до 50 мг ежедневно в течение 3–7 дней (25 мг два раза в сутки в течение 7 дней или 50 мг один раз в сутки в течение 3 дней) не вызывал клинически значимых нежелательных реакций.

У здоровых взрослых добровольцев прием активированного угля через 2 и 6 часов после приема дозы 20 мг препарата ЭЛИКВИС уменьшал среднюю площадь под кривой (AUC) на 50% и 27% соответственно и не влиял на C_{max}. Средний период полувыведения снижался с 13,4 часов, когда препарат ЭЛИКВИС назначали в отдельности, до 5,3 часов и 4,9 часов соответственно, когда активированный уголь принимали через 2 и 6 часов после приема препарата ЭЛИКВИС. Таким образом, прием активированного угля может быть полезен при передозировке препарата ЭЛИКВИС или случайном приеме этого лекарственного средства.

В ситуациях, когда необходимо купирование антикоагулянтного эффекта из-за опасного для жизни или неконтролируемого кровотечения, для взрослых пациентов существует препарат, блокирующий действие ингибиторов фактора Ха (андексанет альфа). Также можно оценить необходимость применения концентратов протромбинового комплекса (КПК) или рекомбинантного фактора VIIa. Купирование фармакодинамических эффектов препарата ЭЛИКВИС у здоровых добровольцев, о чем свидетельствуют изменения в анализе образования тромбина, наблюдалось в конце инфузии и достигало исходных значений в течение 4 часов после начала 30-минутной инфузии четырехфакторного концентрата протромбинового комплекса. Однако клинического опыта использования четырехфакторного концентрата протромбинового комплекса для остановки кровотечений у лиц, получавших препарат ЭЛИКВИС, нет. В настоящее время нет опыта применения рекомбинантного фактора VIIa у лиц, получающих препарат ЭЛИКВИС. Можно оценить необходимость повторного введения рекомбинантного фактора VIIa и титровать его в зависимости от улучшения кровотечения.

Специфический блокатор (андексанет альфа), купирующий фармакодинамический эффект препарата ЭЛИКВИС, в педиатрической популяции не изучен (см. Общую характеристику лекарственного препарата для андексанета альфа). Также можно оценить необходимость переливания свежезамороженной плазмы или введения КПК либо рекомбинантного фактора VIIa.

В зависимости от доступности на локальном уровне в случае сильного кровотечения следует рассмотреть возможность консультации со специалистом по нарушениям свертываемости крови.

Гемодиализ снижал AUC на 14% у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек при пероральном применении однократной дозы препарата ЭЛИКВИС 5 мг. Таким образом, гемодиализ, видимо, не является эффективным методом лечения при передозировке препарата ЭЛИКВИС.

Использование тестов свертываемости крови^{1,2}

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

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

У взрослых изменения, наблюдающиеся в этих тестах свертываемости крови при ожидаемой терапевтической дозе, невелики и характеризуются высокой степенью вариабельности. Не рекомендуется оценивать фармакодинамические эффекты препарата ЭЛИКВИС у взрослых.

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

Анализы с использованием антител к фактору Ха (FXa)

Препарат ЭЛИКВИС также обладает активностью против FXa (AXA), о чем свидетельствует снижение активности фермента FXa в нескольких коммерческих наборах с использованием антител к фактору Ха; однако результаты различаются в зависимости от набора. Ингибирование апиксабаном активности FXa доказано с помощью хромогенного теста с использованием гепарина Rotachrom® у взрослых пациентов. Изменение анти-FXa активности прямо пропорционально повышению концентрации апиксабана в плазме крови, при этом максимальные значения активности наблюдаются при достижении максимальной концентрации апиксабана в плазме крови. Линейная зависимость между концентрацией и анти-FXa активностью апиксабана регистрируется в широком диапазоне терапевтических доз препарата.

В таблице 3 показаны предполагаемые равновесные концентрации и анти-FXa активность при применении препарата апиксабан по каждому из показаний у взрослых. 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.

Таблица 3

Прогнозируемая экспозиция препарата ЭЛИКВИС в равновесном состоянии и активность против фактора Ха у взрослых				
	ЭЛИКВИС C _{max} (нг/мл)	ЭЛИКВИС C _{min} (нг/мл)	ЭЛИКВИС Максимальное значение АХА (МЕ/мл)	ЭЛИКВИС Минимальное значение АХА (МЕ/мл)
Медиана [5-й, 95-й перцентиль]				
Профилактика ВТЭ: плановое эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава.				
2,5 мг два раза в сутки	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]
Профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий: НКФП				
2,5 мг два раза в сутки*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 мг два 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 и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА				
2,5 мг два раза в сутки	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 мг два раза в сутки	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 мг два раза в сутки	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8, 10,8]	1,9 [0,64, 5,8]

* Популяция с корректировкой дозы на основании минимум 2 из 3 критериев снижения дозы, как показано на Рисунке 2 (см. Раздел «Снижение дозы для взрослых»).

Педиатрическая популяция

В исследованиях препарата ЭЛИКВИС у детей использовался анализ STA® Liquid Anti-Ха ЭЛИКВИС. Результаты этих исследований показывают, что линейная зависимость между концентрацией препарата ЭЛИКВИС и АХА соответствует ранее описанной взаимосвязи у взрослых. Это подтверждает документированный механизм действия препарата ЭЛИКВИС как селективного ингибитора FXa. В Таблице 4 приведены прогнозируемые значения экспозиции в равновесном состоянии и АХА для каждого показания у детей.

Таблица 4

Прогнозируемая экспозиция препарата ЭЛИКВИС в равновесном состоянии и активность против фактора Ха у детей				
	ЭЛИКВИС C _{maxss} (нг/мл)	ЭЛИКВИС C _{minss} (нг/мл)	ЭЛИКВИС Максимальное значение АХА (МЕ/мл)	ЭЛИКВИС Минимальное значение АХА (МЕ/мл)
Среднее геометрическое значение [%CV]				

Категории массы тела от 9 до $\geq$ 35 кг в исследовании CV185155

Экспозиция, достигнутая при использовании режима дозирования у детей, была сопоставима с экспозицией у взрослых, получавших дозу 2,5 мг два раза в сутки.	80,8 [16,8]	30,3 [22]	71,9 [17,3]	27,1 [22,2]
---	-------------	-----------	-------------	-------------

Категории массы тела от 6 до $\geq$ 35 кг в исследовании CV185362

Экспозиция, достигнутая при использовании режима дозирования у детей, была сопоставима с экспозицией у взрослых, получавших дозу 5 мг два раза в сутки.	230 [39,5]	71,3 [61,3]	213 [41,7]	67,1 [30,2]
---	------------	-------------	------------	-------------

Категории массы тела от 6 до $\geq$ 35 кг в исследовании CV185325

Экспозиция, достигнутая при использовании режима дозирования у детей, была сопоставима с экспозицией у взрослых, получавших дозу 5 мг два раза в сутки.	144 [36,9]	50 [54,5]	146 [40,2]	47,1 [57,2]
---	------------	-----------	------------	-------------

Литература

1. Общая характеристика лекарственного препарата (ОХЛП) ЕАЭС. ЭЛИКВИС 2,5 мг/5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
2. Листок-вкладыш – информация для пациента (ЛВ) ЕАЭС. ЭЛИКВИС 2,5 мг/5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
3. Хирургические вмешательства и инвазивные процедуры у пациентов, получающих длительное лечение пероральными антикоагулянтами прямого действия: ингибиторами тромбина или фактора Ха. Рекомендации Рабочей группы по периоперационному гемостазу и Французской исследовательской группы по тромбозам и гемостазу. Archives of Cardiovascular Disease 2011; 104: 669–76. [Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: Thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on perioperative haemostasis and the French Study Group on thrombosis and haemostasis. Archives of Cardiovascular Disease 2011;104:669–76]