



Министерство здравоохранения  
Российской Федерации  
**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ  
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

**РУКОВОДИТЕЛЬ**

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

26.02.2026 № 012-151/26

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Об образовательных материалах  
по безопасности лекарственного  
препарата Апиксанта (апиксабан)

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

- Приложения: 1. Руководство для специалистов системы здравоохранения на 18 л. в 1 экз.  
2. Карточка-памятка пациента на 2 л. в 1 экз.

А.В. Самойлова



2626692



Данные материалы являются обучающими и не являются рекламой

**Общество с ограниченной  
ответственностью «Тева»**

115054, Россия, Москва,  
ул. Валовая, д. 35, этаж 8  
Тел. + 7 (495) 644-22-34  
ОКПО 51176396 ОГРН 1027739033024  
ИНН 7707282440 КПП 770501001  
[www.teva.ru](http://www.teva.ru), [info@teva.ru](mailto:info@teva.ru)

**Всем заинтересованным лицам**

**РУКОВОДСТВО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
по применению лекарственного препарата Аликсанта с целью минимизации риска  
развития кровотечения**

Данный образовательный материал предназначен для минимизации риска развития кровотечения при применении препарата Аликсанта, и для того, чтобы помочь специалистам в области здравоохранения контролировать этот риск.

Данное руководство для специалистов системы здравоохранения не заменяет собой Общую характеристику лекарственного препарата (ОХЛП) Аликсанта. Полную информацию о медицинском применении препарата смотрите в ОХЛП. Электронная версия ОХЛП доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза (<https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/DrugRegistrationDetails.aspx>) и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России) [https://lk.regmed.ru/Register/EAEU\\_SmPC](https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).

После регистрации лекарственного препарата очень важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях. Это позволяет постоянно контролировать соотношение «польза-риск» лекарственного препарата.

Специалисты в области здравоохранения должны сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

Эл. почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

[www.roszdravnadzor.gov.ru/](http://www.roszdravnadzor.gov.ru/)

О нежелательных реакциях можно также сообщать в компанию ООО «Тева» по электронной почте [Safety.Russia@teva.ru](mailto:Safety.Russia@teva.ru) или по телефону +7 (495) 644 22 34.

**Вместе улучшаем здоровье**

Данные материалы являются обучающими и не являются рекламой

**Содержание:**

<b>Карточка-памятка пациента</b> .....	<b>3</b>
<b>Показание к применению: профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска</b> .....	<b>3</b>
Рекомендации по дозированию .....	4
Снижение дозы .....	4
Пропуск приема препарата .....	5
Пациенты с нарушением функции почек.....	5
Пациенты с нарушением функции печени .....	5
Пациенты, которым проводится катетерная абляция .....	5
Пациенты, которым проводится кардиоверсия.....	6
<b>Показание к применению: лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА</b> .....	<b>6</b>
Рекомендации по дозированию .....	6
Пропуск приема препарата .....	8
Пациенты с нарушением функции почек.....	8
Пациенты с нарушением функции печени .....	8
Пациенты с ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой .....	8
Пациенты с онкологическими заболеваниями.....	8
<b>Показание к применению: профилактика венозной тромбэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава<sup>1</sup></b> .....	<b>9</b>
Рекомендации по дозированию .....	9
Пропуск приема препарата .....	9
Пациенты с нарушением функции почек.....	9
Пациенты с нарушением функции печени .....	9
<b>Переход с или на терапию парентеральными антикоагулянтами</b> .....	<b>10</b>
Переход с или на варфарин или другие антагонисты витамина К .....	10
<b>Популяции, потенциально подверженные более высокому риску развития кровотечения</b> .....	<b>11</b>
<b>Хирургические и инвазивные процедуры</b> .....	<b>14</b>
<b>Временное прекращение терапии</b> .....	<b>15</b>
<b>Выполнение спинальной, эпидуральной анестезии или пункций у пациентов, получающих апиксабан</b> .....	<b>15</b>
Рекомендации по применению апиксабана у пациентов с постоянным субарахноидальным или эпидуральным катетером.....	15
<b>Симптомы и лечение в случае передозировки препаратом</b> .....	<b>16</b>
<b>Коагулограмма</b> .....	<b>17</b>
Лабораторные параметры .....	17
Количественное определение анти-Ха активности .....	17
<b>Источники</b> .....	<b>18</b>

Данные материалы являются обучающими и не являются рекламой

### **Карточка-памятка пациента**

Каждому пациенту, которому назначен препарат Апиксанта в дозе 2,5 мг или 5 мг, необходимо предоставить карточку-памятку и объяснить важность и последствия применения антикоагулянтной терапии.

В каждую упаковку препарата Апиксанта 2,5 мг, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой вместе с листком-вкладышем вложена карточка-памятка пациента.

Врач, назначающий препарат, должен обсудить с пациентом важность соблюдения режима терапии, рассказать о признаках и симптомах кровотечения, а также о ситуации, когда следует обратиться за медицинской помощью.

Карточка-памятка пациента содержит информацию для врачей, фармацевтов и стоматологов о применении пациентом антикоагулянтов и контактную информацию для связи в экстренных случаях.

***Пациенту следует объяснить, что он должен постоянно носить с собой карточку-памятку и предъявлять ее каждому медицинскому работнику.***

Также следует напоминать пациенту о необходимости сообщать медицинским работникам о применении препарата Апиксанта, если ему показано хирургическое вмешательство или инвазивная процедура.

Дополнительные экземпляры карточки-памятки пациента и (или) руководства для врача можно запросить в компании ООО «Тева» по электронной почте [Safety.Russia@teva.ru](mailto:Safety.Russia@teva.ru) или по телефону +7 (495) 644 22 34 (предоставляется в электронном виде).

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

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

Данные материалы являются обучающими и не являются рекламой

## Рекомендации по дозированию

Рекомендуемая доза препарата Апиксанта составляет 5 мг внутрь два раза в сутки, независимо от приема пищи. Препарат следует принимать длительно (рис. 1).

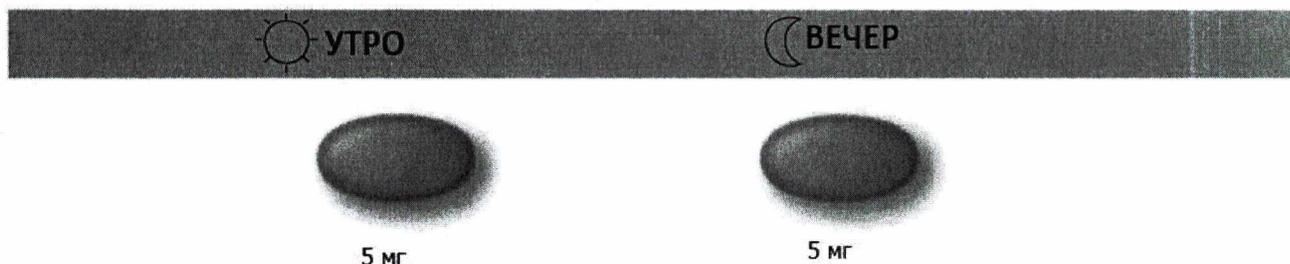


Рисунок 1. Рекомендации по дозированию

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

## Снижение дозы

У пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) и пациентов с уровнем сывороточного креатинина  $\geq 1,5$  мг/дл (133 мкмоль/л) в сочетании с возрастом  $\geq 80$  лет или массой тела  $\leq 60$  кг доза апиксабана должна быть снижена до 2,5 мг два раза в сутки (рис. 2).

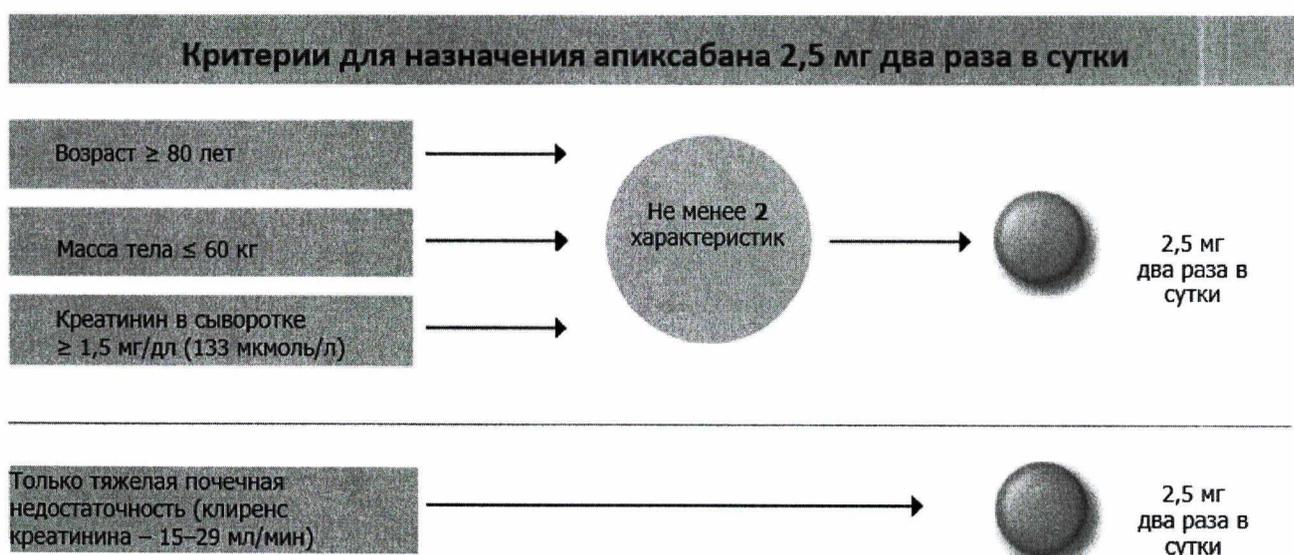


Рисунок 2. Критерии для назначения апиксабана 2,5 мг два раза в сутки

Данные материалы являются обучающими и не являются рекламой

### Пропуск приема препарата

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	
Диализ	Противопоказано
Почечная недостаточность (клиренс креатинина <15 мл/мин)	Противопоказано
Нарушение функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина – 15–29 мл/мин)	Снижение дозы до 2,5 мг два раза в сутки
Нарушение функции почек от легкой (клиренс креатинина – 51–80 мл/мин) до средней (клиренс креатинина – 30–50 мл/мин) степени	5 мг два раза в сутки. При отсутствии соответствия другим критериям для снижения дозы (возраст, масса тела) коррекции терапии не требуется (см. раздел «Режим дозирования и способ применения» общей характеристики лекарственного препарата)

### Пациенты с нарушением функции печени

Нарушение функции печени	
Заболевание печени, сопровождающееся коагулопатией и связанное с клинически значимым риском развития кровотечений	Противопоказано
Тяжелая печеночная недостаточность	Противопоказано
Печеночная недостаточность от легкой до средней степени (класс А или В по Чайлд-Пью)	С осторожностью Коррекция дозы не требуется

Препарат Аликсанта противопоказан у пациентов с заболеваниями печени, сопровождающимися нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Применение препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью противопоказано. Следует соблюдать осторожность при приеме препарата Аликсанта пациентами с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести, при этом коррекции 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 аликсабан у пациентов этой группы. Следует оценить функцию печени до начала терапии препаратом Аликсанта.

### Пациенты, которым проводится катетерная абляция

У пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом аликсабана перед катетерной абляцией.

Данные материалы являются обучающими и не являются рекламой

### Пациенты, которым проводится кардиоверсия

Пациенты с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, могут начать или продолжить применение препарата Аликсанта.

Пациентам, не проходившим лечение антикоагулянтами, перед проведением кардиоверсии необходимо назначить, по крайней мере, 5 доз препарата Аликсанта по 5 мг два раза в сутки (по 2,5 мг два раза в сутки для пациентов, которым требуется уменьшение дозы) для достижения адекватной антикоагуляции. В случае если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Аликсанта, необходимо принять нагрузочную дозу в 10 мг с последующим приемом 5 мг два раза в сутки. Следует уменьшить нагрузочную дозу до 5 мг с последующим приемом 2,5 мг два раза в сутки, если пациент подходит под категорию для снижения дозы. Необходимо принять нагрузочную дозу, по крайней мере, за 2 часа до проведения кардиоверсии.

Состояние пациента	Пациент соответствует критериям для снижения дозы?	Режим дозирования
Начало терапии препаратом Аликсанта	Нет	5 мг два раза в сутки (5 разовых доз) перед кардиоверсией
	Да	2,5 мг два раза в сутки (5 разовых доз) перед кардиоверсией
Недостаточно времени для приема 5 доз препарата Аликсанта до кардиоверсии	Нет	Нагрузочная доза 10 мг не позднее чем за 2 часа перед кардиоверсией и далее по 5 мг два раза в сутки
	Да	Нагрузочная доза 5 мг не позднее чем за 2 часа перед кардиоверсией и далее по 2,5 мг два раза в сутки

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

**Показание к применению: лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.**

### Рекомендации по дозированию

Лечение тромбоза глубоких вен, ТЭЛА: По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений.

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.

Данные материалы являются обучающими и не являются рекламой

**Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, ТЭЛА:** По 2,5 мг два раза в сутки после, как минимум, 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА апиксабаном в дозе 5 мг два раза в сутки или другим антикоагулянтом.

	Дозировки	Максимальная суточная доза
Лечение тромбоза глубоких вен, ТЭЛА	10 мг два раза в сутки в течение первых 7 дней.	20 мг
	Далее 5 мг два раза в сутки.	10 мг
Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, ТЭЛА после 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА	2,5 мг два раза в сутки	5 мг



Рисунок 3. Рекомендации по дозированию

Общую длительность терапии следует подбирать индивидуально после тщательной оценки соотношения пользы от приема препарата и риска развития кровотечения (рис. 3).

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

Данные материалы являются обучающими и не являются рекламой

### Пропуск приема препарата

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	
Диализ	Противопоказано
Почечная недостаточность (клиренс креатинина < 15 мл/мин)	Противопоказано
Нарушение функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина – 15–29 мл/мин)	С осторожностью
Нарушение функции почек от легкой (клиренс креатинина – 51–80 мл/мин) до средней (клиренс креатинина – 30–50 мл/мин) степени	Коррекция дозы не требуется

### Пациенты с нарушением функции печени

Нарушение функции печени	
Заболевание печени, сопровождающееся коагулопатией и связанное с клинически значимым риском развития кровотечений	Противопоказано
Тяжелое нарушение функции печени	Противопоказано
Печеночная недостаточность от легкой до средней степени (класс А или В по Чайлд-Пью)	С осторожностью Коррекция дозы не требуется

Перед началом применения препарата апиксабана необходимо проверить биохимические показатели функции печени. Пациенты с повышенными уровнями печеночных ферментов АЛТ/АСТ > 2 × верхней границы нормы (ВГН) или общего билирубина ≥ 1,5 × ВГН были исключены из клинических исследований. Поэтому в данной популяции препарат апиксабана следует применять с осторожностью.

### Пациенты с ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой

Не рекомендуется заменять терапию нефракционированным гепарином на апиксабан в период инициации терапии пациентов с ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой, возможным проведением тромболитизиса или тромбэктомии легочной артерии, так как безопасность и эффективность апиксабана в данных клинических ситуациях не установлены.

### Пациенты с онкологическими заболеваниями

Эффективность и безопасность апиксабана при лечении ТГВ, лечения ТЭЛА и профилактике рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА (лВТЭ) у пациентов с активно прогрессирующим злокачественным новообразованием не установлены.

Данные материалы являются обучающими и не являются рекламой

## Показание к применению: профилактика венозной тромбоземболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава

### Рекомендации по дозированию

2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч 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 тромбоземболии наравне с риском развития постоперационного кровотечения.

У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет **от 32 до 38 дней**, коленного сустава – **от 10 до 14 дней**.

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

### Пропуск приема препарата

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	
Диализ	Противопоказано
Почечная недостаточность (клиренс креатинина <15 мл/мин)	Противопоказано
Нарушение функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина – 15–29 мл/мин)	С осторожностью
Нарушение функции почек от легкой (клиренс креатинина – 51–80 мл/мин) до средней (клиренс креатинина – 30–50 мл/мин) степени	Коррекция дозы не требуется

### Пациенты с нарушением функции печени

Нарушение функции печени	
Заболевание печени, сопровождающееся коагулопатией и связанное с клинически значимым риском развития кровотечений	Противопоказано
Тяжелое нарушение функции печени	Противопоказано
Печеночная недостаточность от легкой до средней степени (класс А или В по Чайлд-Пью)	С осторожностью Коррекция дозы не требуется

Перед началом применения аликсабана необходимо проверить биохимические показатели функции печени. Пациенты с повышенными уровнями печеночных ферментов

Данные материалы являются обучающими и не являются рекламой

АЛТ/АСТ > 2 × верхней границы нормы (ВГН) или общего билирубина  $\geq 1,5 \times$  ВГН были исключены из клинических исследований. Поэтому в данной популяции препарат апиксабана следует применять с осторожностью.

### **Переход с или на терапию парентеральными антикоагулянтами**

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

### **Переход с или на варфарин или другие антагонисты витамина К**

Перевод пациентов с терапии варфарином или другими антагонистами витамина К (АВК) на терапию препаратом Аликсанта следует проводить при значении международного нормализованного отношения (МНО) у пациента ниже 2,0 (рис. 4).



**Рисунок 4. Переход с или на варфарин или другие антагонисты витамина К**

При переводе пациентов с терапии препаратом Аликсанта на варфарин или другие антагонисты витамина К следует продолжать терапию препаратом Аликсанта в течение 48 ч после приема первой дозы варфарина или других антагонистов витамина К. Через 48 ч следует проконтролировать МНО перед приемом следующей дозы препарата Аликсанта. Совместный прием варфарина (или другого антагониста витамина К) и препарата Аликсанта следует продолжать до достижения МНО  $\geq 2,0$ . При достижении МНО  $\geq 2,0$  прием препарата Аликсанта следует прекратить.

Данные материалы являются обучающими и не являются рекламой

## Популяции, потенциально подверженные более высокому риску развития кровотечения

Некоторые подгруппы пациентов подвержены высокому риску развития кровотечения, поэтому необходимо проводить тщательный мониторинг на наличие признаков и симптомов геморрагических осложнений. При наличии повышенного геморрагического риска аписабан следует применять с осторожностью. Прием аписабана должен быть прекращен при возникновении тяжелого кровотечения. При возникновении осложнения в виде кровотечения терапия препаратом должна быть остановлена; также необходимо установить источник кровотечения.

Среди возможных вариантов остановки кровотечения могут быть рассмотрены хирургический гемостаз или трансфузия свежезамороженной плазмы, при жизнеугрожающих состояниях, которые невозможно контролировать с помощью вышеперечисленных методов, можно рассмотреть возможность введения концентрата протромбинового комплекса (КПК) или рекомбинантного фактора свертывания крови VIIa. У здоровых добровольцев обратимость фармакодинамических эффектов аписабана по результатам теста генерации тромбина наблюдалась после инфузии КПК, содержащего 4 фактора свертывания крови. Однако, опыт клинического применения КПК, содержащего 4 фактора свертывания крови, с целью остановки кровотечения у пациентов, получающих аписабан, отсутствует. Опыта применения рекомбинантного фактора VIIa у пациентов, получающих терапию аписабаном, на данный момент нет.

Поражения или состояния, которые считаются значимым фактором риска тяжелого кровотечения и являющиеся противопоказаниями для назначения Аписанта

В том числе:

- Активное клинически значимое кровотечение
- Заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией и связанное с риском развития клинически значимого кровотечения
- 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
- Недавнее хирургическое вмешательство на головном мозге, спинном мозге или 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, оказывающее влияние на гемостаз

### Антикоагулянты

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

В связи с высоким риском возникновения кровотечения одновременное применение аписабана с любыми другими антикоагулянтами **противопоказано**, за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии аписабаном, или когда НФГ назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера, или когда НФГ

Данные материалы являются обучающими и не являются рекламой

гепарина (например, фондапаринукс) • Пероральные антикоагулянты (например, варфарин, ривароксабан, дабигатран)	применяется при катетерной абляции фибрилляции предсердий.
<b>Антиагреганты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина/ингибиторами обратного захвата серотонина и норэпинефрина (норадреналина) (СИОЗС/СИОЗСН) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)</b>	Одновременное применение апиксабана с антиагрегантами повышает риск кровотечения. Апиксабан следует применять с осторожностью при одновременном назначении с СИОЗС/СИОЗСН, НПВП, ацетилсалициловой кислотой и (или) ингибиторами P2Y12 (например, клопидогрел). Поскольку данные препараты повышают риск кровотечения, не рекомендуется их применять одновременно с апиксабаном.
<b>Факторы, которые могут усиливать воздействие апиксабана/повышать концентрацию апиксабана в плазме</b>	
Нарушение функции почек	Каждое отдельное показание описано в разделах, посвященных рекомендациям по дозированию для пациентов с нарушением функции почек <ul style="list-style-type: none"> <li>• Противопоказано применять у пациентов с клиренсом креатинина &lt; 15 мл/мин или пациентов на диализе</li> <li>• У пациентов с нарушением функции почек от легкой до средней степени коррекция дозы не требуется</li> </ul> <b>Пациенты с нарушением функции почек</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина – 15–29 мл/мин) апиксабан должен назначаться в пониженной дозе 2,5 мг два раза в сутки</li> <li>• Пациентам с уровнем креатинина в сыворотке <math>\geq 1,5</math> мг/дл (133 мкмоль/л), в возрасте <math>\geq 80</math> лет или с массой тела <math>\leq 60</math> кг апиксабан должен назначаться в пониженной дозе 2,5 мг два раза в сутки</li> </ul>
Пациенты пожилого возраста	Коррекции дозы препарата у пациентов пожилого возраста не требуется (исключение составляют пациенты, указанные в разделе 4.2, пункт 2 ОХЛП – применение при фибрилляции предсердий).  <b>Пациенты с нарушением функции почек</b> Для пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени применимы следующие рекомендации: <ul style="list-style-type: none"> <li>• не требуется коррекции дозы при применении апиксабана для профилактики тромбоза глубоких вен у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, для лечения тромбоза глубоких вен, для</li> </ul>

Данные материалы являются обучающими и не являются рекламой

	<p>лечения ТЭЛА и профилактики рецидивов тромбоза глубоких вен, ТЭЛА (см. раздел 5.2 ОХЛП);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• при применении апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и концентрацией креатинина <math>\geq 1,5</math> мг/дл (133 мкмоль/л) в плазме крови, в сочетании с возрастом <math>\geq 80</math> лет или массой тела <math>\leq 60</math> кг доза апиксабана должна быть снижена до 2,5 мг два раза в сутки. При отсутствии соответствия другим критериям для снижения дозы (возраст, масса тела) коррекции терапии не требуется (см. раздел 5.2 ОХЛП).</li> </ul> <p>У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мг/мин) применимы следующие рекомендации (см. разделы 4.4, 5.2 ОХЛП):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• апиксабан следует применять с осторожностью для профилактики тромбоза глубоких вен у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, для лечения тромбоза глубоких вен, для лечения ТЭЛА и профилактики рецидивов тромбоза глубоких вен, ТЭЛА;</li> <li>• у пациентов с фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана 2,5 мг два раза в сутки.</li> </ul> <p>Нет данных о применении апиксабана у пациентов с клиренсом креатинина <math>&lt;15</math> мг/мин, а также у пациентов, находящихся на диализе. В связи с этим применение препарата Аликсанта у таких пациентов противопоказано (см. раздел 4.4, 5.2 ОХЛП).</p>
<p>Низкая масса тела <math>&lt; 60</math> кг</p>	<p>Коррекции дозы в зависимости от массы тела пациента не требуется (исключение составляют пациенты, указанные в разделе 4.2 «Режим дозирования» (применение при фибрилляции предсердий), п.2 ОХЛП.</p> <p><b>Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий</b> По 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови <math>\geq 1,5</math> мг/дл (133 мкмоль/л). Терапию следует продолжать длительное время.</p>
<p>Одновременное применение с ингибиторами цитохрома 3A4 и Р-гликопротеина</p>	<p>Не рекомендуется применение апиксабана у пациентов, одновременно получающих системную терапию мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина, например, антимикотиками группы азолов (такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) и ингибиторами протеазы ВИЧ (такими как ритонавир)</p>
<p>Одновременное применение с препаратами, которые не</p>	<p>Коррекция дозы апиксабана при применении одновременно с, например, амиодароном, кларитромицином,</p>

Данные материалы являются обучающими и не являются рекламой

считаются мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина	дилтиаземом, напроксеном, хинидином и верапамилом не требуется
<b>Факторы, которые могут усилить воздействие апиксабана/повышать концентрацию апиксабана в плазме</b>	
Одновременное применение с мощными индукторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина	Одновременное применение апиксабана и мощных индукторов изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина (например, рифампицина, фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала или препаратов зверобоя) может привести к снижению концентрации апиксабана в плазме крови примерно на 50 %, поэтому комбинировать данные средства следует с осторожностью.  <b>Лечение ТГВ и ТЭЛА</b> Совместное применение апиксабана и мощных индукторов изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина не рекомендуется, так как при этом эффективность может быть снижена.

### Хирургические и инвазивные процедуры

Применение апиксабана следует прекратить не менее чем за 48 часов до плановой операции или инвазивной процедуры со средним или высоким риском кровотечения. Сюда относятся вмешательства, при которых вероятность клинически значимого кровотечения не исключена или для которых риск кровотечения неприемлем (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. При неклапанной фибрилляции предсердий обычно не требуется применение «терапии моста» в течении 24–48 ч после отмены апиксабана перед хирургическими вмешательствами.

Применение апиксабана следует прекратить не менее чем за 24 часа до плановой операции или инвазивной процедуры с низким риском кровотечения. Сюда относятся вмешательства, при которых ожидается минимальное, некритическое по локализации или легко контролируемое кровотечение.

<b>Прекращение приема апиксабана до планового хирургического вмешательства/инвазивной процедуры</b>	
<b>Низкий риск развития кровотечения</b> (в том числе вмешательства, при которых ожидается минимальное, некритическое по локализации или легко контролируемое кровотечение)	Не позднее чем за <b>24 часа</b> до планового хирургического вмешательства или инвазивной процедуры
<b>Средний или высокий риск развития кровотечения</b> (в том числе вмешательства, при которых не может быть исключена вероятность клинически значимого кровотечения, или вмешательств с неприемлемым уровнем риска развития кровотечения)	Не позднее чем за <b>48 часов</b> до планового хирургического вмешательства или инвазивной процедуры

Данные материалы являются обучающими и не являются рекламой

### **Временное прекращение терапии**

Прекращение применения антикоагулянтов, включая аписабан 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 препаратом аписабана, ее следует возобновить как можно скорее.

### **Выполнение спинальной, эпидуральной анестезии или пункций у пациентов, получающих аписабан**

При выполнении спинальной или эпидуральной анестезии либо диагностической пункции данных областей у пациентов, получающих антитромботические средства с целью профилактики тромбозомболии, 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 аписабана. Риск также может возрасти при травматичных или повторных эпидуральных или спинальных пункциях.

### **Рекомендации по применению аписабана у пациентов с постоянным субарахноидальным или эпидуральным катетером**

Клинический опыт применения аписабана у пациентов с установленным интратекальным или эпидуральным катетером отсутствует. В случае необходимости данной ситуации, основываясь на фармакокинетических особенностях аписабана, следует соблюдать интервал в **20–30 ч** (т. е. 2 периода полувыведения) между последней принятой дозой аписабана и удалением катетера, таким образом, как минимум одна доза аписабана должна быть пропущена до удаления катетера. Следующую дозу аписабана можно применять **не менее чем через 5 часов** после извлечения катетера. Как и в случае со всеми новыми антикоагулянтными лекарственными препаратами, опыт применения аписабана при нейроаксиальной блокаде ограничен, и поэтому в такой ситуации следует соблюдать исключительную осторожность (**рис. 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. До нейроаксиального вмешательства врачу следует проанализировать соотношение потенциальной пользы и риска для пациентов, которые получают антикоагулянтную терапию или будут получать ее для профилактики тромбоза.

Данные материалы являются обучающими и не являются рекламой

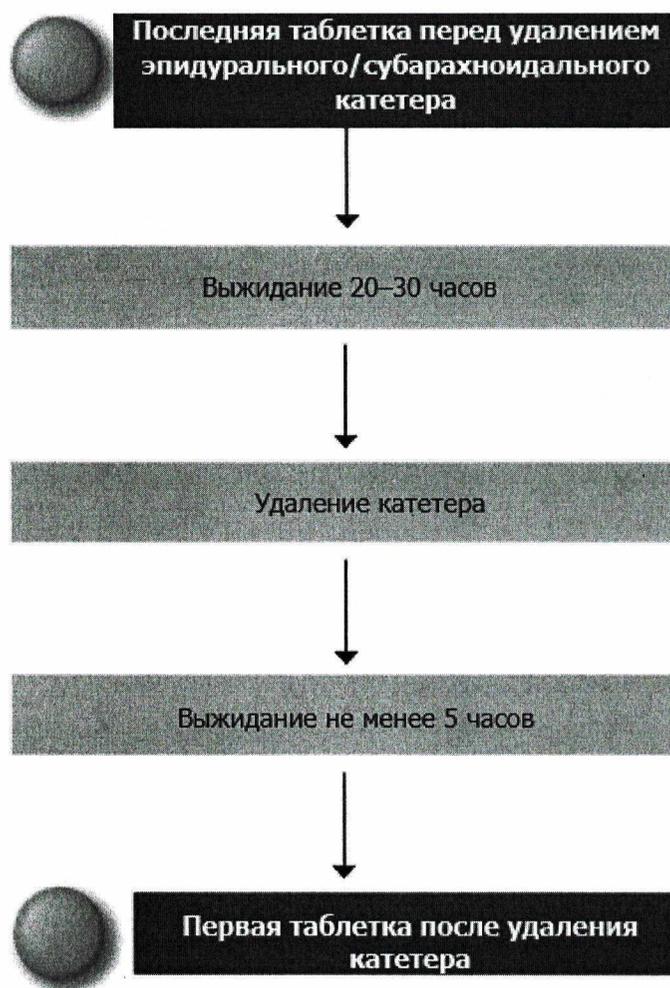


Рисунок 5. Рекомендации по применению Апиксанты у пациентов с установленным интратекальным (субарахноидальным) или эпидуральным катетером

### Симптомы и лечение в случае передозировки препаратом

При передозировке возрастает риск кровотечений.

В рамках контролируемых клинических исследований апиксабан принимался перорально 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 реакций при этом не отмечалось.

В случае передозировки данного препарата можно рассмотреть вопрос о применении активированного угля. При введении здоровым добровольцам активированного угля через 2 и 6 часов после приема 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.

Антидот не доступен на территории Российской Федерации. Не ожидается, что применение гемодиализа при передозировке апиксабана будет эффективной мерой.

Данные материалы являются обучающими и не являются рекламой

## Коагулограмма

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.

## Лабораторные параметры

Влияние механизма действия апиксабана на показатели свертываемости крови (например, протромбиновое время (ПВ), МНО и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)) соответствовало ожидаемому. Наблюдавшиеся изменения этих показателей свертываемости крови при предполагаемой терапевтической дозе были невелики и имели существенную вариабельность.

## Количественное определение анти-Ха активности

В тесте генерации тромбина апиксабан снижал эндогенный тромбиновый потенциал – показатель образования тромбина в плазме крови человека. Ингибирование апиксабаном активности FXa доказано с помощью хромогенного теста с использованием гепарина Rotachrom. 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. Изменения анти-FXa активности при изменении дозы и концентрации апиксабана более выражены и менее вариабельны, чем показатели свертывания крови.

В таблице показаны предполагаемые равновесные концентрации и анти-FXa активность при применении препарата Апиксанта 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.

Предполагаемая равновесная экспозиция и анти-Ха активность апиксабана				
	$C_{\max}$ апиксабана (нг/мл)	$C_{\min}$ апиксабана (нг/мл)	Макс. анти-Ха активность апиксабана (МЕ/мл)	Мин. анти-Ха активность апиксабана (МЕ/мл)
Медиана [5-й, 95-й перцентили]				
Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава				
2,5 мг два раза в день	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]

Данные материалы являются обучающими и не являются рекламой

Профилактика инсультов и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий				
2,5 мг два раза в день*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 мг два 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 два раза в день	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1.1 [0.47, 2.4]	0.51 [0.17, 1.4]
5 мг два раза в день	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2.1 [0.93, 4.8]	1.0 [0.35, 2.8]
10 мг два 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 (см. рис. 2)

### Источники

1. Общая характеристика лекарственного препарата Аликсанта (апиксабан) 2,5 мг, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, производства компании Тева. Доступно в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза (<https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/DrugRegistrationDetails.aspx>) и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России) [https://lk.regmed.ru/Register/EAEU\\_SmPC](https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).

## **Карточка-памятка пациента**

**Апиксанта (апиксабан), таблетки, покрытые пленочной оболочкой**

**Всегда носите эту карточку с собой.**

**Покажите эту карточку своему врачу, фармацевту, стоматологу и любым другим медицинским работникам, которые Вас лечат.**

**Я получаю антикоагулянтную терапию препаратом Апиксанта (апиксабан) для предотвращения образования тромбов.**

**Пожалуйста, заполните этот раздел или попросите своего врача сделать это**

Имя:

Дата рождения:

Показание:

Доза:            мг два раза в день

Имя врача:

Телефон врача:

## **Информация для пациентов**

- Регулярно принимайте препарат Апиксанта в дозе, которую назначил Вам врач. Если Вы пропустили дозу, примите ее, как только вспомните, и продолжайте следовать своему графику приема.
- Не прекращайте принимать препарат Апиксанта, не посоветовавшись со своим врачом, так как Вы подвержены риску инсульта или других осложнений.
- Апиксанта помогает разжижать Вашу кровь. Однако это может увеличить риск возникновения кровотечения.
- Признаки и симптомы кровотечения включают кровоподтеки или подкожные кровоизлияния, стул черного цвета, наличие крови в моче, носовое кровотечение, головокружение, усталость, бледность или слабость, внезапную сильную головную боль, кашель с кровью или рвоту кровью.
- Если кровотечение не прекращается само по себе, немедленно обратитесь за медицинской помощью.
- Если Вам нужна операция, сообщите своему врачу, что Вы принимаете препарат Апиксанта.

## **Информация для медицинских работников**

- Апиксанта (апиксабан) – пероральный антикоагулянт, действующий путем прямого ингибирования фактора свертывания крови Ха.

- Апиксанта может увеличить риск кровотечения. В случае сильного кровотечения его следует немедленно остановить.
- Лечение с помощью препарата Апиксанта не требует регулярного мониторинга лабораторных показателей для оценки его действия. Калиброванный количественный анализ на антифактор Ха может быть полезен в исключительных ситуациях, например, при передозировке и неотложном хирургическом вмешательстве (определение следующих лабораторных показателей свертываемости крови: протромбиновое время (ПВ), международное нормализованное отношение (МНО) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) не рекомендуются) – см. ОХЛП.
- Доступно средство, снижающее активность апиксабана в отношении фактора Ха.