

Пожалуйста, заполните этот раздел или
попросите своего врача сделать это

ФИО:

Показание к применения препарата Апиксабан-АМ

Доза препарата Апиксабан-АМ _____ два раза в сутки

ФИО врача:

Телефон врача:



Апиксабан-АМ

АПИКСАБАН

При появлении нежелательных реакций, связанных с приемом Апиксабан-АМ, сообщите об этом лечащему врачу. Также Вы можете передать эту информацию в ООО «АмантисМед» любым удобным способом:

- позвонив по номеру : +375 29 3739061;
- отправив электронное сообщение по адресу rv@amantismed.by;
- заполнив специальную форму извещения о нежелательной реакции, размещенную на сайте ООО «АмантисМед» <https://amantismed.by> в разделе фармаконадзор

Апиксабан-АМ

АПИКСАБАН

ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

ВАЖНО НОСИТЬ ЭТУ ПАМЯТКУ С СОБОЙ НА ПРОТЯЖЕНИИ ВСЕГО ПЕРИОДА ПРИЕМА ПРЕПАРАТА АПИКСАБАН-АМ

ПОКАЗЫВАЙТЕ ЭТУ ПАМЯТКУ ФАРМАЦЕВТУ, СТОМАТОЛОГУ ИЛИ ДРУГИМ МЕДИЦИНСКИМ РАБОТНИКАМ, К КОТОРЫМ ВЫ ОБРАЩАЕТЕСЬ



Информация для пациентов

Не забывайте регулярно принимать Аписабан-АМ в соответствии с рекомендациями врача.

Если вы пропустили прием Аписабан-АМ, примите препарат как можно скорее, а в дальнейшем продолжайте прием по прежней схеме.

Не прекращайте прием Аписабан-АМ, не посоветовавшись предварительно со своим врачом, поскольку вы подвержены риску развития инсульта или других осложнений со стороны сердца и сосудов.

Аписабан-АМ предотвращает образование тромбов, разжижая кровь. Однако это может увеличить риск кровотечения.

Признаки и симптомы кровотечения включают в себя:

гематому или кровоизлияние под кожу, стул черного цвета, кровь в моче (красный, бурый цвет), носовое кровотечение, головокружение, повышенную утомляемость, бледность или слабость, внезапную головную боль, кашель или рвоту с кровью.

В случае кровотечения, которое не останавливается само по себе, немедленно обратитесь за медицинской помощью.

Если вам необходимо хирургическое вмешательство, инвазивная или стоматологическая процедура, сообщите лечащему врачу, что Вы принимаете Аписабан-АМ.



Информация для медицинских работников

Аписабан-АМ - пероральный антикоагулянт, являющийся прямым и высокоселективным ингибитором фактора свертывания крови Ха.

Аписабан-АМ может повышать риск кровотечения.

В случае сильного кровотечения следует немедленно прекратить прием препарата.

Лечение препаратом Аписабан-АМ не требует рутинного мониторинга его концентрации в крови.

Калиброванный количественный тест на анти-Ха-факторной активности может быть полезен в исключительных ситуациях, например, при передозировке и экстренном хирургическом вмешательстве. Определение протромбинового времени (ПТВ), международного нормализованного отношения (МНО) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) не рекомендуется - см. общую характеристику лекарственного препарата.

Руководство для специалистов здравоохранения по назначению лекарственного препарата Аликсабан-АМ



Данное руководство не заменяет общую характеристику лекарственного препарата (ОХЛП) Аликсабан-АМ. Для получения полной информации по назначению препарата следует обращаться к актуальной версии ОХЛП.

Образовательный материал предоставляется медицинским работникам с целью минимизации риска кровотечений, связанного с применением лекарственного препарата (ЛП) Аликсабан-АМ и информирования медицинских работников.



Оглавление

ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА	5
ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ: ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА И СИСТЕМНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ (НКФП), ИМЕЮЩИХ ОДИН ИЛИ НЕСКОЛЬКО ФАКТОРОВ РИСКА ¹	6
Рекомендации по дозированию.....	6
Снижение дозы	6
Пропуск дозы.....	7
Пациенты с почечной недостаточностью	7
Пациенты с печеночной недостаточностью.....	8
Пациенты, которым выполняют катетерную абляцию (НКФП).....	8
Пациенты, подвергающиеся кардиоверсии	8
ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ: ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН (ТГВ), ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ (ТЭЛА), А ТАКЖЕ ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ ТГВ И ТЭЛА	10
Рекомендации по дозированию.....	10
Пропуск дозы	11
Пациенты с почечной недостаточностью	11
Пациенты с печеночной недостаточностью.....	11
Пациенты с ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой или, которым показан тромболитик или легочная эмболектомия	12
Пациенты с активно прогрессирующим злокачественным новообразованием	12
ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ: ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ (пВТЭ) У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЛАНОВОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО ИЛИ КОЛЕННОГО СУСТАВА.....	13
Рекомендации по дозированию.....	13
Пропуск дозы.....	13
Пациенты с почечной недостаточностью	14
Пациенты с печеночной недостаточностью.....	14
ПЕРЕВОД ПАЦИЕНТОВ НА(С) ТЕРАПИЮ(И) АПИКСАБАНОМ .	15
Перевод с терапии антагонистами витамина К (АВК) на апиксабан ..	15
Переход с апиксабана на терапию АВК.....	15
ПАЦИЕНТЫ С ВЫСОКИМ ПОТЕНЦИАЛЬНЫМ РИСКОМ КРОВОТЕЧЕНИЯ ¹	16



ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА И ИНВАЗИВНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ ^{1,2}	20
ВРЕМЕННОЕ ПРЕКРАЩЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ	21
СПИНАЛЬНАЯ/ЭПИДУРАЛЬНАЯ АНЕСТЕЗИЯ ИЛИ ПУНКЦИЯ.21	
Тактика применения апиксабана у пациентов с постоянным интратекальным или эпидуральным катетером	21
Тактика при передозировке и кровотечении	22
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ.....	24
Протромбиновое время (ПТВ), МНО и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	24
Оценка анти-Ха-факторной активности.....	24
ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ	25



ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Каждому пациенту, которому назначен лекарственный препарат Апиксабан-АМ, должна быть предоставлена Памятка для пациента, а также разъяснены важность и возможные последствия антикоагулянтной терапии.

Врач, назначивший лекарственный препарат Апиксабан-АМ, должен рассказать пациенту о том, как важно придерживаться назначенной терапии, о признаках и симптомах кровотечения и о том, в каких ситуациях следует обращаться за медицинской помощью.

Памятка пациента предоставляет информацию специалистам здравоохранения об антикоагулянтной терапии, получаемой пациентом, и содержит важную контактную информацию, необходимую в случае развития неотложного состояния.

Пациент должен быть проинструктирован постоянно носить с собой Памятку для пациента и всякий раз предоставлять ее при обращении к работникам здравоохранения. Пациенту следует напомнить о необходимости информировать специалистов здравоохранения о приеме апиксабана при необходимости проведения хирургического вмешательства или инвазивной процедуры.



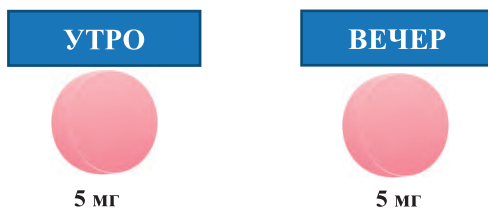
ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ: ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА И СИСТЕМНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ (НКФП), ИМЕЮЩИХ ОДИН ИЛИ НЕСКОЛЬКО ФАКТОРОВ РИСКА¹

Факторы риска инсульта при НКФП: инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА), возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, симптоматическая сердечная недостаточность (функциональный класс II и выше по классификации NYHA — Нью-йоркской кардиологической ассоциации).

Рекомендации по дозированию

Рекомендуемая доза апиксабана 5 мг внутрь по 1 таблетке 2 раза в сутки, запивая водой, независимо от приема пищи. Терапия должна быть длительной (Рис. 1).

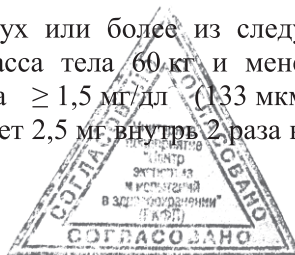
Рисунок 1



Для использования пациентами, которые не могут проглотить таблетку целиком, таблетку ЛП Апиксабан-АМ можно измельчить и суспендировать в воде, или 5 % водном растворе глюкозы, или яблочном соке, или смешать с яблочным пюре и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и суспендировать в 60 мл воды или 5 % раствора глюкозы и немедленно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. После измельчения таблеток апиксабан сохраняет стабильность в воде, 5 % растворе глюкозы, яблочном соке и яблочном пюре до 4 часов.

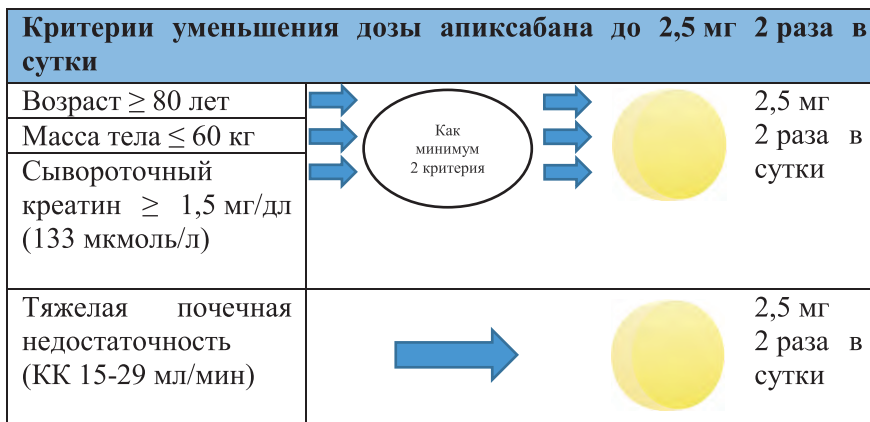
Снижение дозы

При наличии у пациента сочетания двух или более из следующих факторов: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация сывороточного креатина $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) рекомендуемая доза апиксабана составляет 2,5 мг внутрь 2 раза в сутки (Рис. 2).



Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) 15-29 мл/мин) также должны получать аписабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки (Рис. 2).

Рисунок 2



Пропуск дозы

Если доза пропущена, пациент должен немедленно принять пропущенную дозу, а затем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с исходной схемой.

Пациенты с почечной недостаточностью

Почечная недостаточность	
Пациенты на диализе	Прием ЛП не рекомендован
Пациенты с терминальной почечной недостаточностью (КК < 15 мл/мин)	Прием ЛП не рекомендован
Тяжелая почечная недостаточность (КК 15-29 мл/мин)	Уменьшение дозы до 2,5 мг 2 раза в сутки
Легкая (КК 51-80 мл/мин) или средней тяжести почечная недостаточность (КК 30-50 мл/мин)	5 мг 2 раза в сутки. Не требуется корректировка дозы, кроме тех ситуаций, когда для уменьшения дозы имеются критерии, связанные с возрастом, массой тела и/или сывороточным креатинином (см. раздел «Снижение дозы»)



Пациенты с печеночной недостаточностью

Печеночная недостаточность	
Заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией и клинически значимым риском развития кровотечений	Прием ЛП противопоказан
Тяжелая печеночная недостаточность	Прием ЛП не рекомендован
Легкая или умеренная печеночная недостаточность (класс А или В по Чайлд-Пью)	Применять с осторожностью. Коррекция дозы не требуется

Перед назначением аписабана следует провести оценку функции печени. Пациенты, у которых отмечали повышение активности печеночных ферментов АЛТ/АСТ более чем в 2 раза выше верхней границы нормы (ВГН) или общего билирубина в 1,5 и более раз выше ВГН, не включались в клинические исследования. Поэтому у данной категории пациентов ЛП Аписабан-АМ следует использовать с осторожностью.

Пациенты, которым выполняют катетерную абляцию (НКФП)

Применение аписабана может быть продолжено во время выполнения катетерной абляции при НКФП.

Пациенты, подвергающиеся кардиоверсии

Пациенты с НКФП, которым требуется проведение кардиоверсии, могут начать или продолжить применение ЛП Аписабан-АМ.

Для пациентов, не получавших ранее антикоагулянты, до проведения кардиоверсии следует, в соответствии с клиническими рекомендациями, исключить тромбоз левого предсердия с использованием исследования с визуальным контролем (например, ЧПЭхоКГ) или компьютерной томографии (КТ).

При лечении пациентов с выявленным ранее внутрисердечным тромбозом следует до проведения кардиоверсии руководствоваться клиническими рекомендациями.



Состояние пациента	Необходимо ли пациенту уменьшение дозы	Режим дозирования
Не получал лечение ЛП Апиксабан-АМ ранее	Нет	По крайней мере 5 доз ЛП Апиксабан-АМ по 5 мг 2 раза в сутки до проведения кардиоверсии
	Да	По крайней мере 5 доз ЛП Апиксабан-АМ по 2,5 мг 2 раза в сутки до проведения кардиоверсии
Недостаточно времени для получения 5 доз ЛП Апиксабан-АМ перед проведением кардиоверсии	Нет	Нагрузочная доза 10 мг не позднее, чем за 2 часа до проведения кардиоверсии, с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки
	Да	Нагрузочная доза 5 мг не позднее, чем за 2 часа до проведения кардиоверсии, с последующим приемом 2,5 мг 2 раза в сутки

Для всех пациентов, подлежащих плановой кардиоверсии, до проведения процедуры следует удостовериться, что пациент принимал апиксабан согласно сделанным назначениям. При принятии решения о начале и продолжительности лечения следует учитывать клинические рекомендации по антикоагулянтной терапии.



ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ: ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН (ТГВ), ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ (ТЭЛА), А ТАКЖЕ ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ ТГВ И ТЭЛА

Рекомендации по дозированию







Рекомендуемая доза апиксабана для лечения острого ТГВ и лечения ТЭЛА составляет 10 мг, принимаемых перорально 2 раза в сутки в течение первых 7 дней, затем 5 мг, принимаемых перорально 2 раза в сутки, запивая водой, независимо от приема пищи.

Согласно клиническим рекомендациям решение о длительности терапии (не менее 3 месяцев) должно основываться на оценке преходящих/обратимых факторов риска (например, недавнее хирургическое вмешательство, травма, иммобилизация).

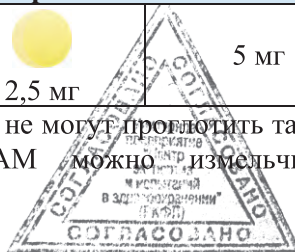
Рекомендуемая доза апиксабана для профилактики рецидивирующего ТГВ и ТЭЛА составляет 2,5 мг, принимаемых перорально 2 раза в сутки, запивая водой, независимо от приема пищи.

В тех случаях, когда показана профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА, прием ЛП Апиксабан-АМ должен быть продолжен в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки после завершения 6 месяцев терапии апиксабаном в дозе 5 мг 2 раза в сутки или другим антикоагулянтом, как указано на рисунке 3.

Рисунок 3

Доза	☀ Утро	☾ Вечер	Суточная доза
Лечение острого ТГВ или ТЭЛА (как минимум 3 месяца)			
День 1-7: 10 мг 2 раза в сутки	 5 мг+5 мг	 5 мг+5 мг	20 мг
День 8 и далее: 5 мг 2 раза в сутки	 5 мг	 5 мг	10 мг
Профилактика рецидива ТГВ и/или ТЭЛА после 6 месяцев антикоагулянтной терапии			
2,5 мг 2 раза в сутки	 2,5 мг	 2,5 мг	5 мг

Для использования пациентами, которые не могут проглотить таблетку целиком, таблетку ЛП Апиксабан-АМ можно измельчить и



суспендировать в воде или 5 % водном растворе глюкозы, или яблочном соке, или смешать с яблочным пюре и немедленно принять внутрь.

В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и суспендировать в 60 мл воды или 5 % раствора глюкозы и немедленно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд.

После измельчения таблеток апиксабан сохраняет стабильность в воде, 5 % р-ре глюкозы, яблочном соке и яблочном пюре до 4 часов.

Пропуск дозы

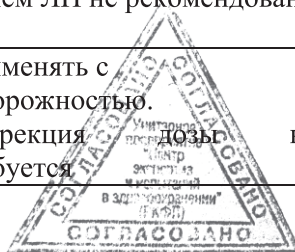
Если доза пропущена, пациент должен немедленно принять пропущенную дозу, а затем продолжить прием 2 раза в сутки как и ранее.

Пациенты с почечной недостаточностью

Почечная недостаточность	
Пациенты на диализе	Прием ЛП не рекомендован
Пациенты с терминальной почечной недостаточностью (КК < 15 мл/мин)	Прием ЛП не рекомендован
Тяжелая почечная недостаточность (КК 15-29 мл/мин)	Использовать с осторожностью
Легкая (КК 51-80 мл/мин) или средней тяжести (КК 30-50 мл/мин) почечная недостаточность	Коррекция дозы не требуется

Пациенты с печеночной недостаточностью

Печеночная недостаточность	
Заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией и клинически значимым риском развития кровотечения	Прием ЛП противопоказан
Тяжелая печеночная недостаточность	Прием ЛП не рекомендован
Легкая или умеренная печеночная недостаточность (класс А или В по Чайлд-Пью)	Применять с осторожностью. Коррекция дозы не требуется



Перед назначением аписабана следует провести оценку функции печени. Пациенты, у которых отмечали повышение активности печеночных ферментов АЛТ/АСТ более чем в 2 раза выше ВГН или общего билирубина в 1,5 и более раз выше ВГН, не включались в клинические исследования. Поэтому у данной категории пациентов ЛП Аписабан-АМ следует использовать с осторожностью.

Пациенты с ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой или, которым показан тромболизис или легочная эмболэктомия

Применение аписабана не рекомендуется в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у пациентов с ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой, или у которых возможно проведение тромболизиса или легочной эмболэктомии.

Пациенты с активно прогрессирующим злокачественным новообразованием

Эффективность и безопасность аписабана при лечении ТГВ и ТЭЛА, а также профилактике рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА у пациентов с активно прогрессирующими злокачественными новообразованиями не установлены (активно прогрессирующее злокачественное новообразование — злокачественное новообразование, диагноз которого установлен в предшествующие 6 месяцев, или по поводу которого проводится активная противоопухолевая терапия, или которое является рецидивирующим, или метастазирующим, или неоперабельным).



ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ: ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ (пВТЭ) У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЛАНОВОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО ИЛИ КОЛЕННОГО СУСТАВА

Рекомендации по дозированию

Рекомендуемая доза апиксабана 2,5 мг 2 раза в сутки внутрь, запивая водой, независимо от приема пищи. Первый прием через 12-24 ч после оперативного вмешательства. Принимая решение о времени первого приема ЛП Апиксабан-АМ в указанном интервале, врачу следует оценить потенциальную пользу более раннего начала антикоагулянтной терапии для профилактики ВТЭ, а также риски развития послеоперационного кровотечения.

Для пациентов, перенесших **эндопротезирование тазобедренного сустава**, рекомендуемая длительность терапии составляет **от 32 до 38 дней**.

Для пациентов, перенесших **эндопротезирование коленного сустава**, рекомендуемая длительность терапии составляет **от 10 до 14 дней**.

Для использования пациентами, которые не могут проглотить таблетку целиком, таблетку ЛП Апиксабан-АМ можно измельчить и суспендировать в воде или 5 % водном растворе глюкозы, или яблочном соке, или смешать с яблочным пюре и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и суспендировать в 60 мл воды или 5 % раствора глюкозы и немедленно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. После измельчения таблеток апиксабан сохраняет стабильность в воде, 5 % растворе глюкозы, яблочном соке и яблочном пюре до 4 часов.

Пропуск дозы

Если доза пропущена, пациент должен немедленно принять пропущенную дозу, а затем продолжить прием 2 раза в сутки, как и ранее.



Пациенты с почечной недостаточностью

Почечная недостаточность	
Пациенты на диализе	Прием ЛП не рекомендован
Пациенты с терминальной почечной недостаточностью (КК<15 мл/мин)	Прием ЛП не рекомендован
Тяжелая почечная недостаточность (КК 15-29 мл/мин)	Использовать с осторожностью
Легкая (КК 51-80 мл/мин) или средней тяжести (КК 30-50 мл/мин) почечная недостаточность	Коррекция дозы не требуется

Пациенты с печеночной недостаточностью

Печеночная недостаточность	
Заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией и клинически значимым риском развития кровотечения	Прием ЛП противопоказан
Тяжелая печеночная недостаточность	Прием ЛП не рекомендован
Легкая или умеренная печеночная недостаточность (класс А или В по Чайлд-Пью)	Применять с осторожностью. Коррекция дозы не требуется

Перед назначением аписабана следует провести оценку функции печени. Пациенты, у которых отмечали повышение активности печеночных ферментов АЛТ/АСТ более чем в 2 раза выше ВГН или общего билирубина в 1,5 и более раз выше ВГН, не включались в клинические исследования. Поэтому у данной категории пациентов ЛП Аписабан-АМ следует использовать с осторожностью.



ПЕРЕВОД ПАЦИЕНТОВ НА(С) ТЕРАПИЮ(И) АПИКСАБАНОМ

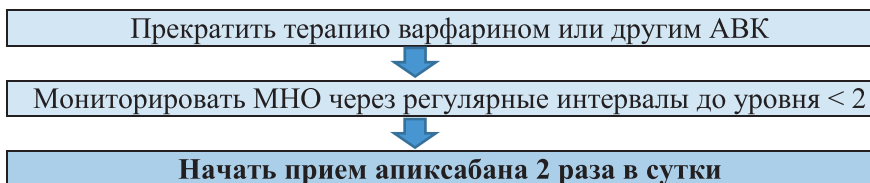
Перевод с парентеральных антикоагулянтов на ЛП Апиксабан-АМ и наоборот может быть осуществлен при следующем запланированном введении антикоагулянта.

Парентеральные антикоагулянты и Апиксабан-АМ нельзя применять одновременно.

Перевод с терапии антагонистами витамина К (АВК) на апиксабан

При переводе пациентов с терапии АВК на ЛП Апиксабан-АМ, лечение варфарином или другим АВК следует прекратить, а применение апиксабана начать, когда международное нормализованное отношение (МНО) составит < 2 (Рис. 4).

Рисунок 4



Переход с апиксабана на терапию АВК

При переводе пациентов с терапии ЛП Апиксабан-АМ на АВК следует продолжать прием ЛП Апиксабан-АМ в течение не менее двух дней после начала терапии АВК. После двух дней одновременного применения ЛП Апиксабан-АМ и АВК следует определить значение МНО перед приемом следующей дозы ЛП Апиксабан-АМ. Одновременный прием АВК и апиксабана следует продолжать до достижения МНО $\geq 2,0$.



ПАЦИЕНТЫ С ВЫСОКИМ ПОТЕНЦИАЛЬНЫМ РИСКОМ КРОВОТЕЧЕНИЯ¹

Некоторые группы пациентов имеют высокий риск кровотечения и должны тщательно наблюдаться в отношении признаков и симптомов кровотечения. В ситуациях повышенного риска кровотечения аписабан следует использовать с осторожностью. В случае развития тяжелого кровотечения применение ЛП Аписабан-АМ следует прекратить.

Состояния, рассматриваемые как существенные факторы риска значимого кровотечения, при которых применение ЛП Аписабан-АМ противопоказано

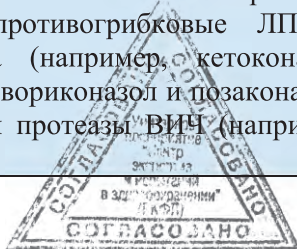
- Активное клинически значимое кровотечение
- Заболевания печени в сочетании с коагулопатией и клинически значимым риском развития кровотечения
- Имеющиеся или недавно перенесенные язвенные поражения желудочно-кишечного тракта
- Злокачественные новообразования с высоким риском кровотечения
- Недавняя травма головного или спинного мозга
- Недавнее оперативное вмешательство на головном, спинном мозге или глазах
- Недавнее внутричерепное кровоизлияние
- Установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозная мальформация, аневризмы сосудов или серьезная патология внутриспинальных или внутримозговых сосудов



Взаимодействия с другими ЛП, оказывающими влияние на гемостаз	
<p>Антикоагулянты:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины (например, ноксапарин, дальтепарин), роизводные гепарина например, фондапаринукс). • Пероральные антикоагулянты (например, варфарин, ривароксабан, дабигатран) 	<p>В связи с повышенным риском кровотечения одновременная терапия апиксабаном и любым другим антикоагулянтом противопоказана, за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии ЛП Апиксабан-АМ или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера, или когда нефракционированный гепарин вводится во время процедуры катетерной абляции при ФП</p>
<p>Ингибиторы агрегации тромбоцитов, СИОЗС/СИОЗН и НПВП</p> <ul style="list-style-type: none"> • Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) или селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН). • Ацетилсалициловая кислота (АСК). • Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). 	<p>Одновременное применение апиксабана с антиагрегантами увеличивает риск кровотечения. ЛП Апиксабан-АМ следует применять с осторожностью при совместном назначении с СИОЗС/СИОЗН, НПВП, АСК и/или ингибиторами P₂Y₁₂ (например, клопидогрелем).</p> <p>Имеется ограниченный опыт совместного применения с другими ингибиторами агрегации тромбоцитов (такими как антагонисты рецепторов GPIIb/IIIa, дипиридамол, декстран или сульфинперазон) или тромболитическими средствами. Поскольку эти препараты повышают риск кровотечения, их совместное применение с апиксабаном не рекомендуется.</p>



Факторы, которые могут привести к увеличению системного воздействия / увеличению концентрации апиксабана в плазме крови	
Почечная недостаточность	<p>См. разделы по дозированию при почечной недостаточности для каждого показания.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Не рекомендовано использование у пациентов с КК < 15 мл/мин или находящихся на диализе. • Не требуется коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести. <p>Пациенты с НКФП:</p> <ul style="list-style-type: none"> • пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (КК 15-29 мл/мин) следует уменьшить дозу до 2,5 мг 2 раза в сутки; • пациенты с сывороточным креатинином $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) в сочетании с возрастом 80 лет и старше или массой тела 60 кг и менее должны получать дозу 2,5 мг 2 раза в сутки.
Пожилой возраст	<p>Не требуется коррекция дозы.</p> <p>Пациенты с НКФП:</p> <ul style="list-style-type: none"> • не требуется коррекция дозы, кроме случаев сочетания с другими факторами.
Низкая масса тела ≤ 60 кг	<p>Не требуется коррекция дозы.</p> <p>Пациенты с НКФП:</p> <ul style="list-style-type: none"> • не требуется коррекция дозы, кроме случаев сочетания с другими факторами.
Одновременное использование с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина	<p>ЛП Апиксабан-АМ не рекомендуется назначать пациентам, получающим одновременно сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина, такие как противогрибковые ЛП на основе азола (например, кетоконазол, интракозанол, вориконазол и позаконазол) и ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир)</p>



<p>Одновременное использование с ЛП, которые не являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина</p>	<p>Не требуется коррекция дозы апиксабана при совместном назначении с такими ЛП, как амиодарон, кларитромицин, дилтиазем, флуконазол, напроксен, хинидин и верапамил</p>
--	--

<p>Факторы, которые могут привести к уменьшению системного воздействия / снижению концентрации апиксабана в плазме крови</p>	
<p>Одновременное использование с сильными индукторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина</p>	<p>Одновременное использование ЛП Апиксабан-АМ с сильными индукторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина (например, рифампицином, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или зверобоем продырявленным) требует осторожности, поскольку может привести к уменьшению системного воздействия апиксабана приблизительно на 50 %.</p> <p>Лечение ТГВ или ТЭЛА:</p> <ul style="list-style-type: none"> • применение апиксабана не рекомендуется



ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА И ИНВАЗИВНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ^{1,2}

Применение ЛП Аписабан-АМ следует прекратить перед плановым хирургическим вмешательством или инвазивной процедурой (за исключением кардиоверсии и катетерной абляции), которые сопровождаются риском развития кровотечения (см. таблицу ниже).

Если хирургическое вмешательство или инвазивная процедура не могут быть отложены, следует соблюдать осторожность, принимая во внимание повышенный риск кровотечения. Этот риск кровотечения следует соотнести со срочностью вмешательства.

В случае если пациенту, получающему ЛП Аписабан-АМ, требуется проведение планового хирургического вмешательства или инвазивной процедуры, сопровождающихся повышенным риском кровотечения, прием ЛП Аписабан-АМ следует прекратить заблаговременно до вмешательства, чтобы уменьшить риск кровотечения, связанного с антикоагулянтной терапией. Период полувыведения аписабана составляет около 12 часов. Принимая во внимание, что аписабан ингибирует фактор Ха обратимо, его антикоагулянтная активность должна ослабевать на протяжении 24-48 часов с момента приема последней дозы.

Прекращение приема аписабана перед плановым хирургическим вмешательством / инвазивной процедурой	
Низкий риск кровотечения (включает вмешательства, при проведении которых кровотечения, если и возникнут, то будут минимальными, не критическими с точки зрения их локализации и/или легко купируемыми при помощи простого механического гемостаза)	Прием ЛП Аписабан-АМ следует прекратить, по крайней мере, за 24 часа до планового хирургического вмешательства или инвазивной процедуры



<p>Средний или высокий риск кровотечения (включает вмешательства, при проведении которых нельзя исключить вероятность клинически значимого кровотечения, или когда риск кровотечения неприемлем)</p>	<p>Прием ЛП Апиксабан-АМ следует прекратить, по крайней мере, за 48 часов до планового хирургического вмешательства или инвазивной процедуры</p>
---	---

ВРЕМЕННОЕ ПРЕКРАЩЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ

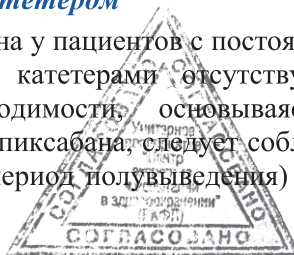
Прекращение приема антикоагулянтов, включая апиксабан, по причине активного кровотечения, плановой операции или инвазивной процедуры создает для пациентов повышенный риск тромбоза. Перерывов в лечении следует избегать, и если по какой-либо причине требуется временное прекращение антикоагулянтной терапии апиксабаном, ее следует возобновить как можно скорее, при условии, что это позволяет клиническая ситуация и обеспечен адекватный гемостаз.

СПИНАЛЬНАЯ/ЭПИДУРАЛЬНАЯ АНЕСТЕЗИЯ ИЛИ ПУНКЦИЯ

При применении нейроаксиальной анестезии (спинальной или эпидуральной анестезии) либо спинальной или эпидуральной пункции у пациентов, получающих антитромботические средства с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, имеется риск развития эпидуральной или спинальной гематомы, что может привести к длительному или необратимому параличу. Риск этих явлений может возрастать при использовании в послеоперационном периоде постоянного эпидурального катетера или при одновременном применении лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз. Постоянные эпидуральные или интратекальные катетеры должны быть удалены не менее чем за 5 часов до приема первой дозы препарата.

Тактика применения апиксабана у пациентов с постоянным интратекальным или эпидуральным катетером

Клинический опыт применения апиксабана у пациентов с постоянными интратекальными или эпидуральными катетерами отсутствует. В случае возникновения такой необходимости, основываясь на фармакокинетических характеристиках апиксабана, следует соблюдать интервал в 20-30 часов (т.е. 2-кратный период полувыведения) между



последней принятой дозой апиксабана и удалением катетера, таким образом, как минимум одну дозу апиксабана следует пропустить перед удалением катетера. Следующую дозу апиксабана можно принимать не ранее чем через 5 часов после извлечения катетера. Как и в случае со всеми новыми антикоагулянтными препаратами, опыт применения апиксабана при нейроаксиальной блокаде ограничен, и поэтому в такой ситуации следует соблюдать исключительную осторожность (см. рисунок 5).

У пациентов следует регулярно контролировать наличие признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемение ног или слабость ног, нарушение функции кишечника или мочевого пузыря). При выявлении неврологических нарушений необходима срочная диагностика и лечение.

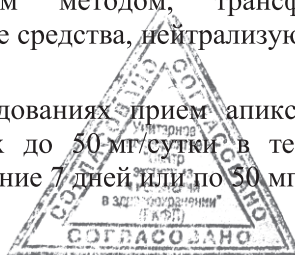
Рисунок 5



Тактика при передозировке и кровотечении

Передозировка апиксабана может привести к повышенному риску кровотечения. В случае геморрагических осложнений лечение необходимо прекратить и выяснить источник кровотечения. Следует рассмотреть вопрос о начале соответствующего лечения, например, проведение гемостаза хирургическим методом, трансфузию свежезамороженной плазмы или введение средства, нейтрализующего действие ингибиторов Ха-фактора.

В контролируемых клинических исследованиях прием апиксабана внутрь здоровыми субъектами в дозах до 50 мг/сутки в течение 3-7 дней (по 25 мг два раза в сутки в течение 7 дней или по 50 мг один



раз в сутки в течение 3 дней) не вызывал клинически значимых нежелательных эффектов.

Прием здоровыми субъектами активированного угля через 2 и 6 часов после приема аписабана в дозе 20 мг снижал среднее значение AUC аписабана на 50 % и 27 % соответственно, и не влиял на значение C_{max} . Средний период полувыведения аписабана снижался с 13,4 часов при приеме только аписабана до 5,3 и 4,9 часа, соответственно, при приеме активированного угля через 2 и 6 часов после приема аписабана. Таким образом, прием активированного угля может быть полезным при передозировке аписабана или его случайном приеме внутрь.

В ситуациях, когда необходимо нейтрализовать антикоагуляционную активность из-за угрожающего жизни или неконтролируемого кровотечения, доступен препарат, способный нейтрализовать действие ингибиторов фактора Ха. Также можно рассмотреть введение концентратов протромбинового комплекса (КПК) или рекомбинантного фактора VIIa. У здоровых субъектов обратимость фармакодинамических эффектов аписабана 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. Однако опыт клинического применения КПК, содержащего 4 фактора свертывания крови, с целью остановки кровотечения у пациентов, получающих аписабан, отсутствует. Опыт применения рекомбинантного фактора VIIa у пациентов, получающих аписабан, в настоящее время отсутствует. В зависимости от динамики кровотечения можно рассмотреть возможность повторного введения рекомбинантного фактора VIIa и его титрования. В случае массивных кровотечений следует рассмотреть возможность консультации специалиста в области гемокоагуляции.

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН) гемодиализ снижал значение AUC аписабана после однократного перорального приема в дозе 5 мг на 14 %. Таким образом, маловероятно, что гемодиализ является эффективным методом терапии при передозировке аписабана.



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

Терапия апиксабаном не требует рутинного лабораторного мониторинга. Однако проведение калиброванного количественного теста анти-Ха-факторной активности может быть полезным в исключительных ситуациях, когда данные о системном воздействии апиксабана могут способствовать принятию информированных клинических решений, например, в случае передозировки или проведения экстренного хирургического вмешательства.

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

Изменения этих показателей при применении апиксабана в рекомендуемой терапевтической дозе незначительны и характеризуются высокой степенью вариабельности. Не рекомендуется использовать эти показатели для оценки фармакодинамических эффектов апиксабана.

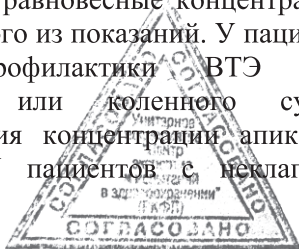
В тесте генерации тромбина апиксабан снижал эндогенный тромбиновый потенциал — показатель образования тромбина в плазме крови человека.

Оценка анти-Ха-факторной активности

Анти-Ха-факторная активность апиксабана также подтверждается снижением ферментативной активности фактора Ха, определяемой с помощью ряда коммерческих наборов для определения анти-Ха-факторной активности, однако результаты, получаемые при использовании разных наборов, отличаются. Данные клинических исследований получены с использованием только хромогенного теста Rotachrom® Heparin.

Анти-Ха-факторная активность демонстрирует прямую линейную зависимость от концентрации апиксабана в плазме крови, при этом максимальные значения активности наблюдаются при достижении максимальной концентрации апиксабана в плазме крови. Зависимость между концентрацией апиксабана и его анти-Ха-факторной активностью является практически линейной в широком диапазоне доз.

В Таблице 1 показаны предполагаемые равновесные концентрации и анти-Ха-факторная активность для каждого из показаний. У пациентов, принимающих апиксабан для профилактики ВТЭ после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, максимальные и минимальные значения концентрации апиксабана отличались менее чем в 1,6 раза. У пациентов с неклапанной



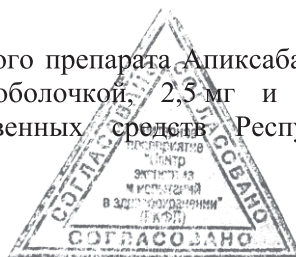
фибрилляцией предсердий, принимающих апиксабан для профилактики инсульта и системной эмболии, данное отношение составляет менее 1,7, а у пациентов, принимающих апиксабан для лечения ТГВ и ТЭЛА или профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА, данное отношение составляет менее 2,2.

Таблица 1

Предполагаемая равновесная экспозиция и анти-Ха-факторная активность апиксабана				
	Апиксабан C_{\max} (нг/мл)	Апиксабан C_{\min} (нг/мл)	Максимальная анти-Ха активность (МЕ/мл)	Минимальная анти-Ха активность (МЕ/мл)
Профилактика венозной тромбоземболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава				
2,5 мг 2 раза в сутки	77 [41; 146] ¹	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
Профилактика инсульта и системной тромбоземболии у пациентов с неклапанной ФП				
2,5 мг 2 раза в сутки ²	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 ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА				
2,5 мг 2 раза в сутки	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 мг 2 раза в сутки	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 мг 2 раза в сутки	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]
1 — медиана [5-й; 95-й процентиль]				
2 — скорректированная доза для применения в популяции при наличии по меньшей мере 2-х или 3-х критериев согласно рисунку 2				

ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

1. Общая характеристика лекарственного препарата Апиксабан-АМ, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг и 5 мг. Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь.



2. 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: 669-676.



ДЛЯ ЗАМЕТОК

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях, связанных с использованием лекарственного препарата в пострегистрационном периоде с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза/риск» лекарственного препарата. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности.

Если Вам стало известно о нежелательных реакция, связанных с применением ЛП Апиксабан-АМ, передайте эту информацию ООО «АмантисМед» любым удобным способом:

- позвонив по городскому +375 (1774) 252 86 или мобильному номеру +375 (29) 373 90 61 телефона;
- отправив сообщение на электронный адрес rv@amantismed.by;
- заполнив форму извещения о подозреваемой нежелательной реакции, размещенную на сайте ООО «АмантисМед» в разделе «Фармаконадзор» по ссылке <https://amantismed.by/pharmacovigilance/>

а также в УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

- on-line, через сайт www.rceth.by, раздел безопасность, заполнить on-line извещение о нежелательной реакции;
- по факсу +375 17 242 00 29;
- по электронной почте rcpl@rceth.by.



