



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

19.02.2025 № 094 ~ 104/25

На № _____ от _____

Об информационных материалах
по безопасности лекарственного
препарата Аликсабан-ЛФ

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения доводит до сведения специалистов системы здравоохранения информационные материалы, разработанные ООО «Лекфарм» (Республика Беларусь) в качестве дополнительных мер минимизации возможных рисков, связанных с применением лекарственного препарата Аликсабан-ЛФ (МНН Аликсабан), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг, 5 мг.

Приложение: Руководство по назначению препарата на 18 л. в 1 экз.

А.В. Самойлова



2619826

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор),
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1,
телефон: +7-800-550-99-03,
электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru,
сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

СООО «Лекфарм»,
Республика Беларусь, 223141, г. Логойск, ул. Минская, д. 2А, к. 301.
тел./факс: (01774)-53801.
электронная почта: office@lekpharm.by, sideeff@lekpharm.by.
сайт: <https://lekpharm.by/>.

Автономная некоммерческая организация «Национальный научный центр
Фармаконадзора»,
143026, г. Москва, Большой бульвар, д. 42, строение 1;
тел.: 8 800 777-86-04;
электронная почта: adversereaction@drugsafety.ru.

Апиксабан-ЛФ (апиксабан)

Руководство по назначению препарата

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

лекФарм

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

СОДЕРЖАНИЕ

Памятка пациента	3
Показание к применению: профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска	4
Рекомендации по режиму дозирования.....	4
Пропуск дозы	5
Пациенты с нарушением функции почек.....	5
Пациенты с нарушением функции печени.....	6
Пациенты, которым выполняют катетерную аблацию.....	6
Пациенты, которым выполняют кардиоверсию	6
Синдром отмены.....	7
Показание к применению: лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых	7
Рекомендации по режиму дозирования.....	7
Пропуск дозы	8
Пациенты с нарушением функции почек.....	8
Пациенты с нарушением функции печени.....	8
Гемодинамически нестабильные пациенты с ТЭЛА или пациенты, которым необходим тромболизис или легочная эмболектомия.....	9
Пациенты с активно прогрессирующим злокачественным новообразованием	9
Показание к применению: Профилактика венозной тромбоэмболии у взрослых пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава	9
Рекомендации по режиму дозирования.....	9
Пропуск дозы	10
Пациенты с нарушением функции почек.....	10
Пациенты с нарушением функции печени.....	10
Переход на терапию или с терапии апиксабаном	11
Переход с или на варфарин или другие антагонисты витамина К	11
Переход с терапии апиксабаном на терапию АВК	11
Пациенты, потенциально подверженные более высокому риску развития кровотечения	11
Хирургическое вмешательство и инвазивные процедуры	14
Временное прекращение терапии	14
Спинальная/эпидуральная анестезия или диагностическая пункция	15
Рекомендации по применению апиксабана у пациентов с установленным интратекальным или эпидуральным катетером	15
Лечение передозировки и кровотечения	16
Использование тестов на свертываемость крови	16

Памятка пациента

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

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

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

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

Факторы риска

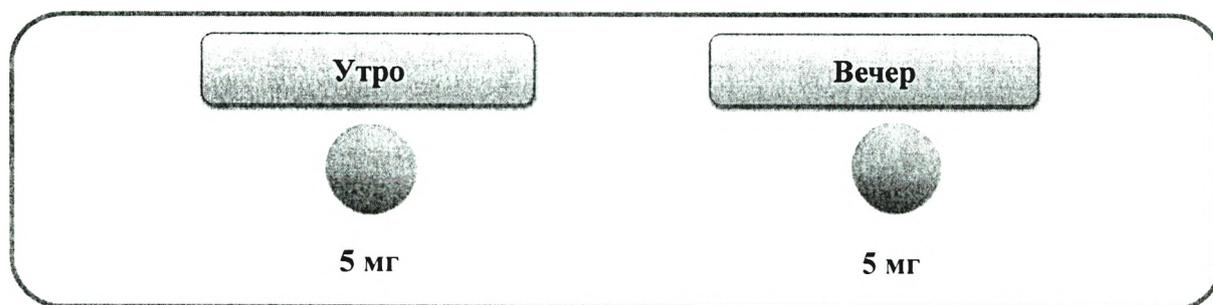
- инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе,
- возраст 75 лет и старше,
- артериальная гипертензия,
- сахарный диабет,
- сопровождающаяся симптомами хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс II и выше по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)).

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

Рекомендации по режиму дозирования

Рекомендуемая доза апиксабана составляет 5 мг 2 раза в сутки. Терапию следует продолжать длительное время (рисунок 1).

Рисунок 1



Препарат Апиксабан-ЛФ принимают внутрь независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглатывать таблетки целиком, таблетки препарата Апиксабан-ЛФ можно размельчить и суспендировать в воде, или 5% водном растворе декстрозы (глюкозы), или яблочном соке или смешать с яблочным пюре и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетки препарата Апиксабан-ЛФ можно размельчить и суспендировать в 60 мл воды или 5% водного раствора декстрозы (глюкозы) и немедленно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд.

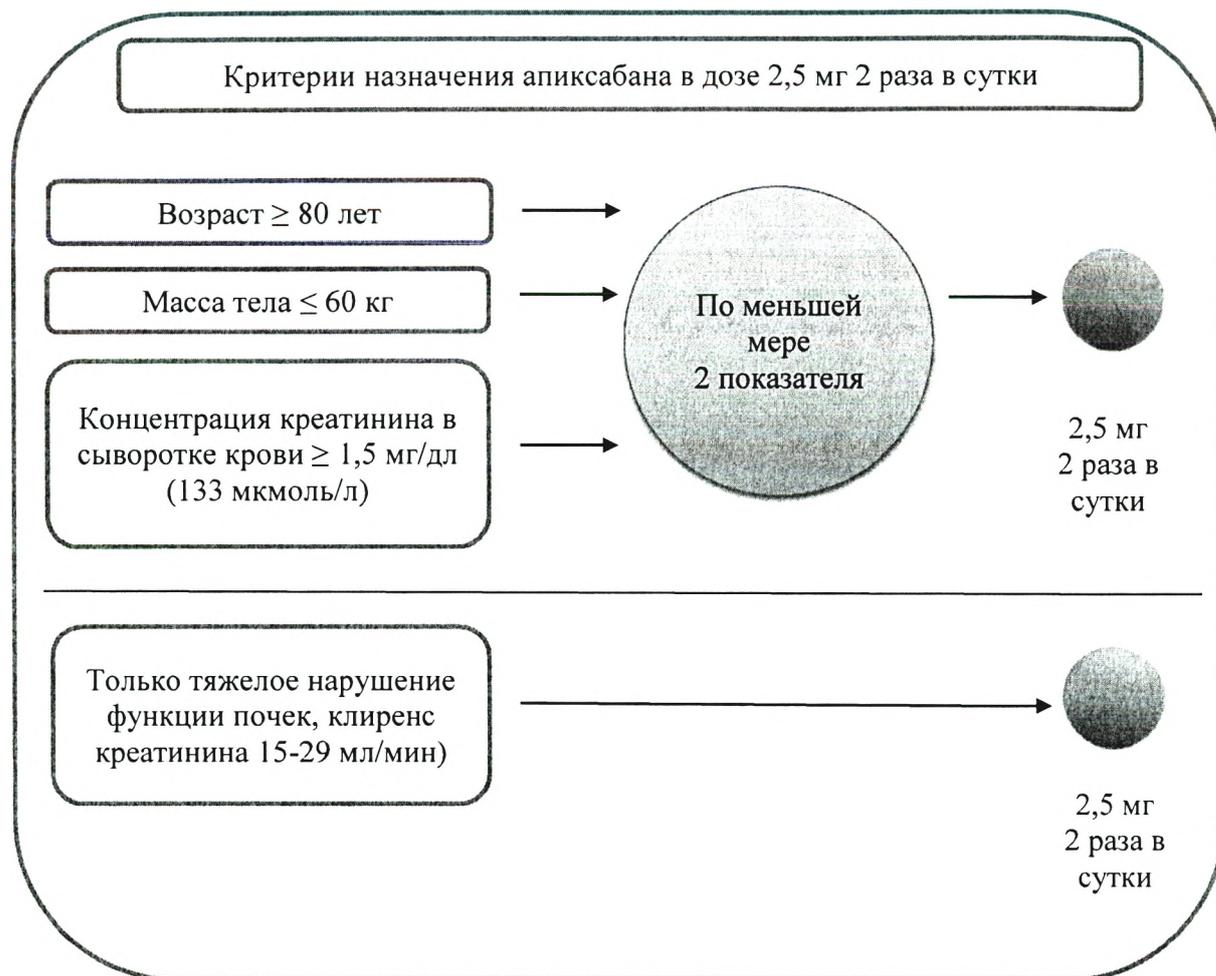
Действующее вещество в размельченных таблетках препарата Апиксабан-ЛФ стабильно в воде, 5% водном растворе декстрозы (глюкозы), яблочном соке и яблочном пюре до 4 часов.

Снижение дозы

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

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

Рисунок 2



Пропуск дозы

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

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

Пациенты, которым выполняют катетерную аблацию

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

Пациенты, которым выполняют кардиоверсию

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

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

Статус пациента	Пациент соответствует критериям снижения дозы?	Схема применения
Начало лечения апиксабаном	Нет	5 мг 2 раза в сутки в течение по меньшей мере 2,5 суток (5 разовых доз) до проведения кардиоверсии.
	Да	2,5 мг 2 раза в сутки в течение по меньшей мере 2,5 дней (5 разовых доз) до проведения кардиоверсии.
Недостаточно времени для приема 5 доз апиксабана до	Нет	Нагрузочная доза 10 мг по меньшей мере за 2 часа до проведения кардиоверсии с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки.

проведения кардиоверсии	Да	Нагрузочная доза 5 мг по меньшей мере за 2 часа до проведения кардиоверсии с последующим приемом 2,5 мг 2 раза в сутки.
-------------------------	----	---

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

Синдром отмены

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

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

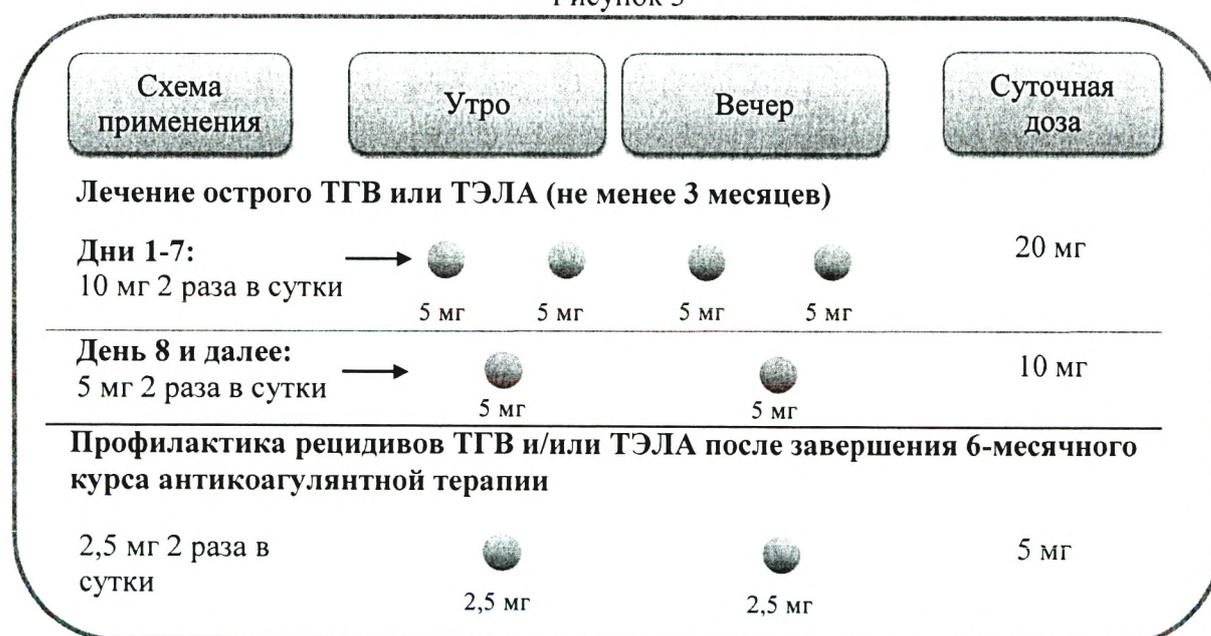
Рекомендации по режиму дозирования

Рекомендуемая доза апиксабана для лечения острого ТГВ и лечения ТЭЛА составляет 10 мг 2 раза в сутки в течение первых 7 дней, затем 5 мг внутрь 2 раза в сутки.

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

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

Рисунок 3



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

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

Для пациентов, которые не могут проглатывать таблетки целиком, таблетки препарата Апиксабан-ЛФ можно размельчить и суспендировать в воде, или 5% водном растворе декстрозы (глюкозы), или яблочном соке или смешать с яблочным пюре и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетки препарата Апиксабан-ЛФ можно размельчить и суспендировать в 60 мл воды или 5% водного раствора декстрозы (глюкозы) и немедленно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд.

Действующее вещество в размельченных таблетках препарата Апиксабан-ЛФ стабильно в воде, 5% водном растворе декстрозы (глюкозы), яблочном соке и яблочном пюре до 4 часов.

Пропуск дозы

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

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

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

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

Пациенты с активно прогрессирующим злокачественным новообразованием

Пациенты с активно прогрессирующим злокачественным новообразованием могут подвергнуться высокому риску как венозной тромбоземболии, так и кровотечений.

Эффективность и безопасность апиксабана при лечении ТГВ, лечения ТЭЛА и профилактике рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА у таких пациентов не установлены. В случаях, когда применение апиксабана рассматривается для лечения ТГВ или ТЭЛА у пациентов со злокачественными новообразованиями, следует провести тщательную оценку ожидаемого соотношения пользы и риска.

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

Рекомендации по режиму дозирования

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

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

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

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

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

Для пациентов, которые не могут проглатывать таблетки целиком, таблетки препарата Апиксабан-ЛФ можно размельчить и суспендировать в воде, или 5% водном растворе декстрозы (глюкозы), или яблочном соке или смешать с яблочным пюре и немедленно принять внутрь.

В качестве альтернативы таблетки препарата Апиксабан-ЛФ можно размельчить и суспендировать в 60 мл воды или 5% водного раствора декстрозы (глюкозы) и немедленно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд.

Действующее вещество в размельченных таблетках препарата Аликсабан-ЛФ стабильно в воде, 5% водном растворе декстрозы (глюкозы), яблочном соке и яблочном пюре до 4 часов.

Пропуск дозы

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

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

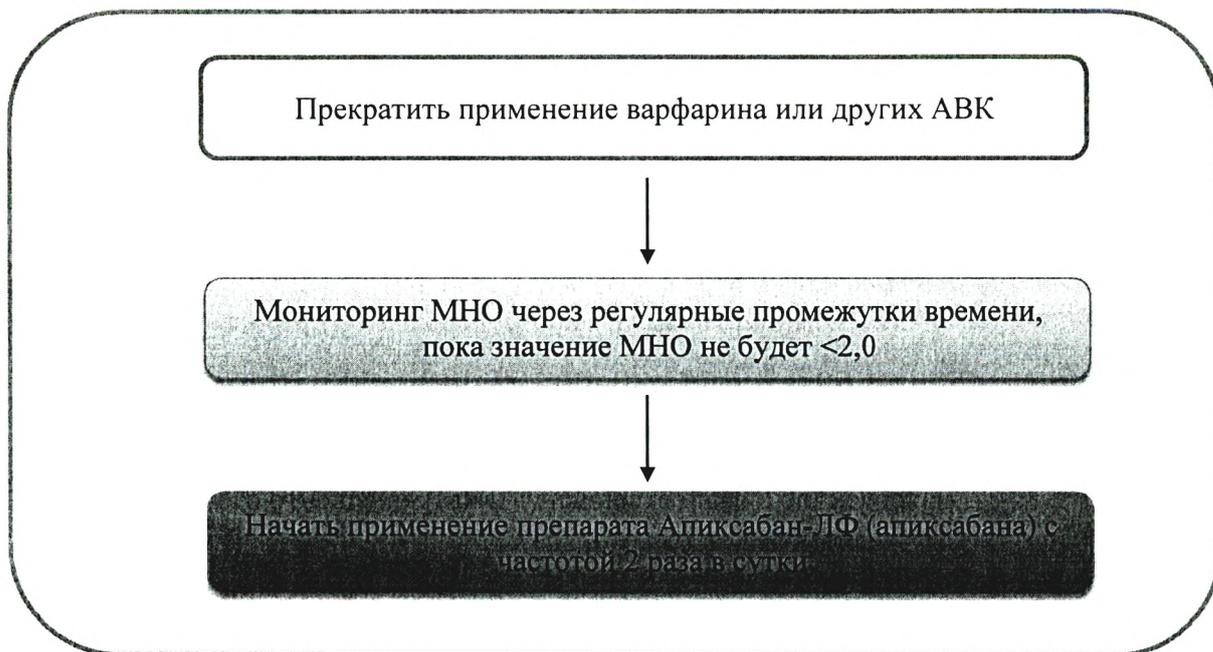
Переход на терапию или с терапии апиксабаном

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

Переход с или на варфарин или другие антагонисты витамина К

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

Рисунок 4



Переход с терапии апиксабаном на терапию АВК

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

Пациенты, потенциально подверженные более высокому риску развития кровотечения

Некоторые подгруппы пациентов подвержены повышенному риску развития кровотечения.

Следует проводить тщательный мониторинг состояния пациентов для выявления признаков и симптомов осложнений кровотечения. Апиксабан следует применять с осторожностью при состояниях с повышенным риском развития геморрагических осложнений. В случае развития тяжелого кровотечения применение апиксабана следует прекратить.

Заболелания или состояния, характеризующиеся значимым риском развития большого кровотечения, и при котором применение препарата противопоказано

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

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами, оказывающими влияние на гемостаз

<p>Антикоагулянты</p> <ul style="list-style-type: none">• Нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, далтепарин), производные гепарина (фондапаринукс)• Пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран)	<p>Вследствие повышенного риска кровотечения одновременное применение аписабана с любыми другими антикоагулянтными препаратами противопоказано, за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии аписабаном, когда нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера или когда нефракционированный гепарин применяется при катетерной аблации фибрилляции предсердий.</p>
<p>Ингибиторы агрегации тромбоцитов, СИОЗС/СИОЗСиН и НПВП</p>	<p>Одновременное применение аписабана с антиагрегантами повышает риск кровотечения.</p> <p>Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении аписабана с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и ингибиторами обратного захвата серотонина и норэпинефрина (норадреналина) или нестероидными противовоспалительными препаратами, включая ацетилсалициловую кислоту и/или ингибиторами P2Y12 рецепторов тромбоцитов. Опыт одновременного применения с другими ингибиторами агрегации тромбоцитов (такими как ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, дипиридамол, декстран или сульфипиразон) или тромболитическими препаратами ограничен. Поскольку указанные лекарственные препараты повышают риск</p>

	кровотечения, их не рекомендуется применять одновременно с аликсабаном.
--	---

Факторы, которые могут увеличивать экспозицию аликсабана/повышать концентрацию аликсабана в плазме

Нарушение функции почек	<p><i>См. разделы о применении у пациентов с нарушением функции почек в рекомендациях по режиму дозирования для каждого отдельного показания</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Противопоказано применение у пациентов с нарушением функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек коррекция дозы препарата не требуется. <p>Пациенты с НФП</p> <ul style="list-style-type: none"> У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) доза должна быть снижена до 2,5 мг 2 раза в сутки У пациентов с концентрацией креатинина в сыворотке крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) в сочетании с возрастом ≥ 80 лет или массой тела ≤ 60 кг доза аликсабана должна быть снижена до 2,5 мг 2 раза в сутки.
Пожилые пациенты	<ul style="list-style-type: none"> Коррекция дозы не требуется. <p>Пациенты с НФП</p> <ul style="list-style-type: none"> Коррекция дозы не требуется, за исключением комбинации с другими факторами.
Низкая масса тела: ≤ 60 кг	<ul style="list-style-type: none"> Коррекция дозы не требуется. <p>Пациенты с НФП</p> <ul style="list-style-type: none"> Коррекция дозы не требуется, за исключением комбинации с другими факторами.
Одновременное применение с мощными ингибиторами СYP3A4 и Р-др	<ul style="list-style-type: none"> Не рекомендуется применение аликсабана у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение мощными ингибиторами СYP3A4 и Р-гликопротеина, такими как антимикотики группы азолов (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) и ингибиторами протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) (например, ритонавир).
Одновременное применение с препаратами, которые не считаются мощными ингибиторами СYP3A4 и Р-гликопротеина	<ul style="list-style-type: none"> Коррекция дозы аликсабана не требуется при одновременном применении с такими препаратами, как например: амиодарон, кларитромицин, дилтиазем, флуконазол, напроксен, хинидин и верапамил.

Одновременное применение с мощными индукторами СУРЗА4 и Р-гликопротеина

- Одновременное применение аписабана с мощными индукторами СУРЗА4 и Р-гликопротеина (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или препараты зверобоя продырявленного) может приводить к снижению экспозиции аписабана примерно на 50%, терапию следует проводить с осторожностью.

Лечение ТГВ или ТЭЛА

- Применение аписабана не рекомендуется.

Хирургическое вмешательство и инвазивные процедуры

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

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

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

Временное прекращение терапии

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

Прекращение применения антикоагулянтов, включая 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 аписабаном, ее следует возобновить как можно скорее.

Спинальная/эпидуральная анестезия или диагностическая пункция

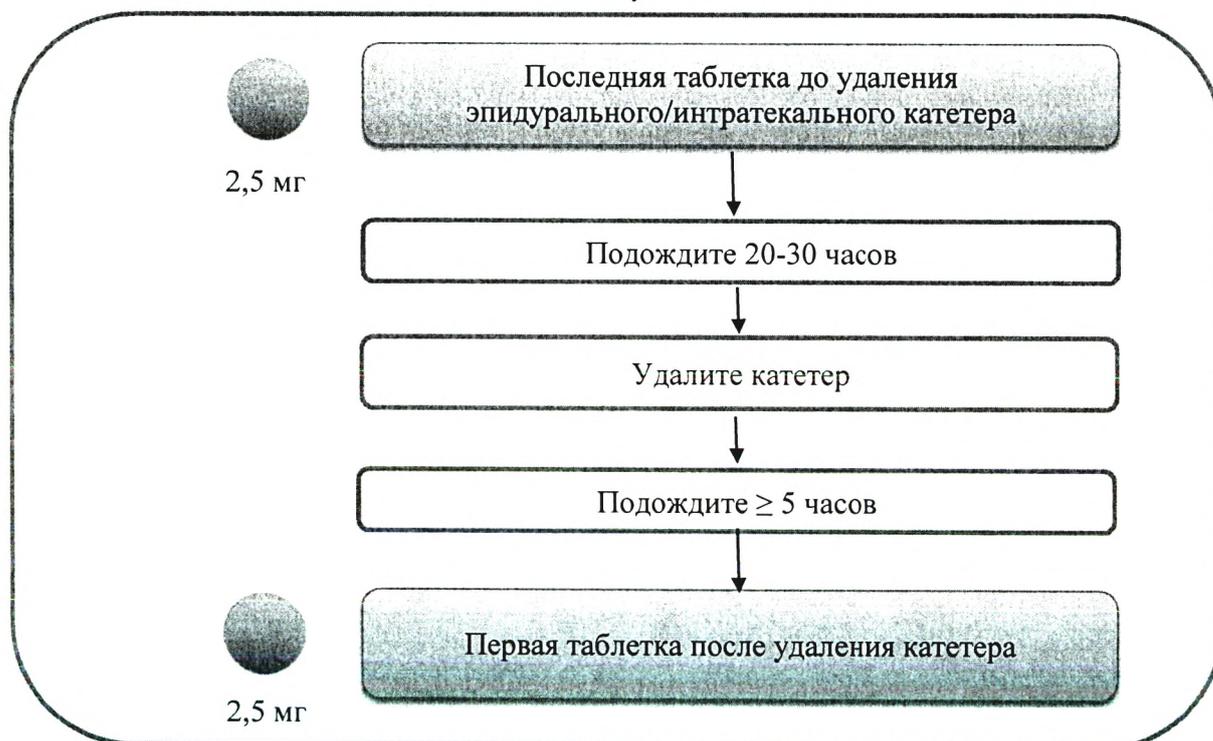
При выполнении спинальной или эпидуральной анестезии либо диагностической пункции данных областей у пациентов, получающих антитромботические препараты с целью профилактики тромбоэмболии, имеется риск развития эпидуральных или спинальных гематом, которые, в свою очередь могут являться причиной стойких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

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

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

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

Рисунок 5



Лечение передозировки и кровотечения

Передозировка апиксабана может увеличивать риск кровотечения.

В случае геморрагических осложнений лечение необходимо прекратить и выяснить источник кровотечения. Следует рассмотреть начало соответствующего лечения, например, проведения гемостаза хирургическим методом, трансфузии свежемороженой плазмы или введения препарата, прекращающего действие ингибиторов Ха-фактора.

В контролируемых клинических исследованиях прием апиксабана внутрь здоровыми добровольцами в дозах до 50 мг в сутки в течение 3-7 дней [25 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней или 50 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней] не вызывал клинически значимых нежелательных реакций.

Введение здоровым добровольцам активированного угля через 2 и 6 часов после приема апиксабана в дозе 20 мг снижало среднее значение AUC апиксабана на 50% и 27%, соответственно, и не оказывало влияния на величину C_{max} . Средний период полувыведения апиксабана укорачивался с 13,4 часов в условиях приема апиксабана как единственного лекарственного препарата до 5,3 и 4,9 часов, соответственно, при назначении активированного угля через 2 и 6 часов после приема апиксабана. Поэтому применение активированного угля может быть полезным при передозировке апиксабана или его случайном приеме внутрь.

Для ситуаций, когда необходимо прекращение антикоагулянтного действия ввиду опасного для жизни или неконтролируемого кровотечения, разработан агент, вызывающий реверсию действия ингибиторов фактора Ха. Также может быть рассмотрено введение КПК или рекомбинантного фактора VIIa. У здоровых испытуемых обратное развитие фармакодинамических эффектов апиксабана, о котором свидетельствовали изменения в тесте анализа генерации тромбина после начала 30-минутной инфузии 4-факторного КПК, становилось очевидным в конце инфузии; показатели тромбинообразования достигали исходных значений в течение 4 часов. Однако опыт применения 4-факторных КПК для остановки кровотечения у лиц, принимавших апиксабан, отсутствует. В настоящее время опыт использования рекомбинантного фактора VIIa у получающих апиксабан пациентов не накоплен. В зависимости от динамики кровотечения может рассматриваться возможность повторного введения рекомбинантного фактора VIIa и его титрования.

При развившемся массивном кровотечении следует рассмотреть возможность консультации специалиста в области гемокоагуляции.

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, принимавших апиксабан внутрь в разовой дозе 5 мг, гемодиализ снижал величину AUC апиксабана на 14%. Поэтому маловероятно, что гемодиализ может быть эффективным методом лечения передозировки апиксабана.

Использование тестов на свертываемость крови

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

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

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

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

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

Анализ анти-FXa активности

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

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

Предполагаемые равновесные концентрации (нг/мл) и анти-FXa активность (IU/мл)				
	Апиксабан C_{max}	Апиксабан C_{min}	Anti-Xa Активность апиксабана Max	Anti-Xa Активность апиксабана Min
	Медиана [5-й, 95-й процентиль]			
Профилактика венозной тромбоземболии у пациентов после планового вания газобедренного или коленного сустава				
2,5 мг 2 раза в сутки	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]
Профилактика инсультов и системной тромбоземболии у пациентов с фибрилляцией предсердий				
2,5 мг 2 раза в сутки	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 мг 2 раза в сутки	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
Лечение тромбоземболии				
2,5 мг 2 раза в сутки	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,1 [0,47, 2,4]	0,51 [0,17, 1,4]
5 мг 2 раза в сутки	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,93, 4,8]	1,0 [0,35, 2,8]
10 мг 2 раза в сутки	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.