

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эликвис, 2,5 мг и 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Апиксабан

2.2 Качественный и количественный состав

Одна таблетка содержит:

активное вещество – апиксабан 2,5 мг или 5 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза безводная 50.25 мг (дозировка 2.5 мг), 100.50 мг (дозировка 5 мг).

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с тиснением «893» на одной стороне и «2 ½» на другой стороне (дозировка 2.5 мг).

Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с тиснением «894» на одной стороне и «5» на другой стороне (дозировка 5 мг).

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Эликвис 2,5 мг и 5 мг

- профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НКФП), имеющих один или несколько факторов риска, таких как симптоматическая сердечная недостаточность ФК \geq II по NYHA (по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), артериальная гипертензия, возраст 75 лет и старше, сахарный диабет, предшествующий инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА)
- лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА у взрослых

Эликвис 2,5 мг

- профилактика венозных тромбоэмболических осложнений (ВТО) у взрослых пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НКФП)

Рекомендуемая доза апиксабана составляет по 5 мг два раза в сутки.

Снижение дозы

Рекомендуемая доза апиксабана для пациентов с НКФП и как минимум двумя следующими факторами риска - возраст 80 лет и старше, масса тела \leq 60 кг или концентрация креатинина в сыворотке крови \geq 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) - составляет по 2,5 мг два раза в сутки.

Терапия должна быть продолжительной.

Лечение ТГВ, лечение ТЭЛА и профилактика рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА (лечение ВТЭ)

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

раза в сутки. В соответствии с имеющимися медицинскими рекомендациями короткая продолжительность лечения (не менее 3 месяцев) должна основываться на временных факторах риска (например, недавнее хирургическое вмешательство, травма или иммобилизация).

Рекомендуемая доза аписабана для профилактики рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА составляет 2,5 мг перорально два раза в сутки. Когда показана профилактика рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА, прием препарата в дозе 2,5 мг перорально два раза в сутки следует начинать после завершения 6-месячного курса лечения аписабаном в дозировке 5 мг два раза в сутки или другим антикоагулянтом, как указано в таблице 1 ниже.

Таблица 1 Рекомендуемая доза (лечение ВТЭ)

	Режим дозирования	Максимальная суточная доза
Лечение ТГВ или ТЭЛА	10 мг два раза в сутки первые 7 дней	20 мг
	Затем 5 мг два раза в сутки	10 мг
Профилактика рецидивирующих ТГВ и (или) ТЭЛА после завершения 6-ти месячного курса лечения ТГВ или ТЭЛА	2,5 мг два раза в сутки	5 мг

Продолжительность терапии в целом следует подбирать индивидуально после тщательной оценки пользы лечения по сравнению с риском возникновения кровотечения.

Профилактика ВТЭ: плановое эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава

Рекомендуемая доза аписабана составляет 2,5 мг два раза в сутки. Первую дозу следует принять в течение 12–24 часов после операции.

При выборе времени приема препарата в указанном интервале врачи могут руководствоваться соображениями потенциальной пользы более раннего начала антикоагулянтной терапии для профилактики ВТЭ и риска кровотечения после вмешательства.

Для пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава

Рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней.

Для пациентов после эндопротезирования коленного сустава

Рекомендуемая длительность терапии составляет от 10 до 14 дней.

Пропуск приема препарата

Если прием дозы препарата пропущен, пациент должен немедленно принять Эликвис, а затем продолжить прием в режиме два раза в сутки.

Замена препарата

Переход с терапии парентеральными антикоагулянтами на Эликвис (и наоборот) может осуществляться в момент, когда запланирован прием следующей дозы. Одновременно применять эти лекарственные препараты не следует.

Переход с терапии антагонистами витамина К (АВК) на Эликвис

При переводе пациентов с терапии антагонистами витамина К (АВК) на Эликвис следует прекратить прием варфарина или других АВК и начать прием Эликвиса, когда значение международного нормализованного отношения (МНО) будет меньше 2,0.

Переход с терапии Эликвисом на АВК

При переводе пациентов с терапии Эликвисом на АВК следует продолжать прием Эликвиса в течение не менее двух дней после начала терапии АВК. После 2 дней одновременного применения Эликвиса и АВК следует определить значение МНО до приема следующей по графику дозы Эликвиса. Одновременный прием Эликвиса и АВК следует продолжать до достижения значения МНО $\geq 2,0$.

Особые группы пациентов

Дети

Безопасность и эффективность применения Эликвиса у детей и подростков до 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста

НКФП - коррекции дозы препарата не требуется, за исключением случаев, когда состояние пациента отвечает критериям необходимости снижения дозы (см. «Снижение дозы» в начале раздела 4.2 «Режим дозирования и способ применения»).

Профилактика ВТЭ и лечение ВТЭ - коррекции дозы препарата не требуется (см. разделы 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» и 5.2 «Фармакокинетические свойства»).

Пациенты с нарушением функции печени

Прием Эликвиса противопоказан пациентам с заболеванием печени в сочетании с коагулопатией и клинически значимым риском развития кровотечения.

Препарат не рекомендуется принимать пациентам с тяжелым нарушением функции печени.

Препарат следует с осторожностью применять у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени (класс А или В по шкале Чайлд-Пью). У пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени коррекции дозы препарата не требуется.

Пациенты с повышенной активностью ферментов печени (АЛТ/АСТ более чем в 2 раза выше верхней границы нормы) или общим билирубином в 1,5 раза и более выше верхней границы нормы не включались в клинические исследования. В связи с этим в данной группе пациентов Эликвис следует применять с осторожностью (см. разделы 4.2 «Режим дозирования и способ применения» и 5.2 «Фармакокинетические свойства»).

До начала приема Эликвиса необходимо провести исследование функции печени.

Пациенты с почечной недостаточностью

- В отношении пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек действуют следующие рекомендации: для профилактики ВТЭ после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава (пВТЭ), лечения ТГВ, лечения ТЭЛА и профилактики рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА (лВТЭ) коррекции дозы не требуется;
- для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с НКФП и уровнем сывороточного креатинина $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) в сочетании с возрастом ≥ 80 лет или массой тела ≤ 60 кг требуется снижение дозы 2,5 мг два раза в сутки. При отсутствии других критериев снижения дозы (возраст, масса тела) коррекции дозы не требуется.

В отношении пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) действуют следующие рекомендации:

- для профилактики ВТЭ после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава (пВТО), терапии ТГВ, терапии ТЭЛА и профилактики рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА (тВТЭ) апиксабан следует принимать с осторожностью;
- для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с НКФП пациенты должны получать сниженную дозу апиксабана 2,5 мг два раза в сутки.

В связи с отсутствием опыта клинического применения апиксабана у пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин или находящихся на диализе, прием препарата не рекомендуется этой группе пациентов.

Масса тела

НКФП - коррекции дозы не требуется, за исключением случаев, когда состояние пациента отвечает критериям необходимости снижения дозы.

Профилактика ВТЭ и лечение ВТЭ - коррекции дозы препарата не требуется.

Пол

Коррекции дозы препарата не требуется.

Пациенты, которым выполняют катетерную абляцию (НКФП)

Пациенты могут продолжать принимать апиксабан во время выполнения катетерной абляции (см. разделы 4.3 «Противопоказания», 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» и 4.5 «Взаимодействия с другими лекарственными препаратами»).

Пациенты, подвергающиеся кардиоверсии

Пациенты с НКФП, которые нуждаются в проведении кардиоверсии, могут начать или продолжать терапию апиксабаном.

У пациентов, ранее не получавших лечение антикоагулянтами, следует рассмотреть возможность исключения тромбоза левого предсердия с помощью визуализационных методов исследования (например, чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) или компьютерной томографии (КТ)) перед выполнением кардиоверсии в соответствии с общепринятыми медицинскими руководствами.

Пациенты, которые начинают лечение апиксабаном, должны получать препарат в дозе 5 мг два раза в сутки в течение не менее 2,5 дней (5 однократных доз) перед выполнением кардиоверсии для обеспечения надлежащего антикоагулянтного эффекта (см. раздел 5.1 «Фармакодинамические свойства»). Режим дозирования необходимо сократить до 2,5 мг апиксабана два раза в сутки в течение не менее 2,5 дней (5 однократных доз), если пациент соответствует критериям для снижения дозы препарата (см. выше подразделы «Снижение дозы» и «Пациенты с почечной недостаточностью»).

Если проведение кардиоверсии необходимо раньше, чем 5 доз апиксабана могут быть приняты, следует применять начальную нагрузочную дозу 10 мг, затем 5 мг два раза в сутки. Следует снижать нагрузочную дозу до 5 мг, с последующим режимом дозирования 2,5 мг два раза в сутки, если пациент соответствует критериям снижения дозы. Начальная нагрузочная доза должна быть принята не менее чем за 2 часа до начала кардиоверсии.

В отношении всех пациентов, которым выполняют кардиоверсию, перед проведением процедуры необходимо получить подтверждение, что пациент принял апиксабан согласно предписанию. При принятии решений об инициации и продолжительности лечения следует принимать во внимание рекомендации признанных руководств по антикоагулянтной терапии пациентов, проходящих кардиоверсию.

Пациенты с НКФП и острым коронарным синдромом (ОКС) и/или перенесшим чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ)

Имеется ограниченный опыт терапии апиксабаном в рекомендуемой дозе для пациентов с НКФП при использовании в сочетании с антиагрегантами у пациентов с ОКС и/или перенесших ЧКВ после достижения гемостаза (см. разделы 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении», 5.1 «Фармакодинамические свойства»).

Способ применения

Для приема внутрь, независимо от приема пищи.

Таблетки Эликвиса необходимо проглатывать, запивая водой.

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

качестве альтернативы, таблетки Эликвиса можно размельчить и суспендировать в 60 мл воды или 5ГВ и немедленно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Действующее вещество в размельченных таблетках Эликвиса стабильно в воде, 5ГВ, яблочном соке и яблочном пюре до 4 часов.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- клинически выраженное активное кровотечение
- заболевание печени в сочетании с коагулопатией и клинически значимым риском развития кровотечения (см. раздел 5.2 «Фармакокинетические свойства»)
- наличие очага поражения или состояния, связанного с выраженным риском большого кровотечения, например язва ЖКТ в настоящем или недавнем прошлом, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавняя травма головного или спинного мозга, недавно перенесенная операция на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровотечение, выявленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные аномалии развития сосудов, сосудистая аневризма или патологические состояния крупных внутрипозвоночных или мозговых сосудов
- одновременное применение с любым другим антикоагулянтом, например нефракционированным гепарином (НФГ), низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и т.д.), производными гепарина (фондапаринукс и т.д.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, ривароксабан, дабигатран и т.д.), кроме случаев перехода на терапию антикоагулянтами (см. раздел 4.2 «Способ применения»), когда НФГ вводится в дозах, необходимых для обеспечения проходимости центрального венозного или артериального катетера, или применения НФГ во время катетерной абляции в связи с фибрилляцией предсердий (см. разделы 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении», 4.5 «Взаимодействия с другими лекарственными препаратами»)

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Риск кровотечения

Как и в случае с другими антикоагулянтами, за пациентами, принимающими аписабан, необходимо тщательно наблюдать для выявления признаков кровотечения. При состояниях, связанных с высоким риском кровотечения, препарат рекомендуется применять с осторожностью. Прием аписабана в случае сильного кровотечения следует прекратить (см. разделы 4.8 «Нежелательные реакции» и 4.9 «Передозировка»).

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

Существует препарат, способный нейтрализовать анти-Ха-факторную активность аписабана.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз

Ввиду высокого риска кровотечения сочетанное применение с любыми другими антикоагулянтами противопоказано.

Одновременный прием аписабана с антитромбоцитарными препаратами увеличивает риск кровотечения (см. раздел 4.5 «Взаимодействия с другими лекарственными препаратами»).

Терапию у пациентов, одновременно получающих селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), или ингибиторы обратного захвата серотонина-норэпинефрина (СИОЗСН) или нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, включая ацетилсалициловую кислоту, необходимо проводить осторожно.

После хирургического вмешательства не рекомендуется применять одновременно с апиксабаном другие ингибиторы агрегации тромбоцитов (см. раздел 4.5 «Взаимодействия с другими лекарственными препаратами»).

Для пациентов с фибрилляцией предсердий и состояниями, однозначно требующими терапии одним или двумя антитромбоцитарными средствами, перед сочетанием такой терапии с апиксабаном следует провести тщательную оценку соотношения потенциальной пользы и риска.

В клиническом исследовании у пациентов с фибрилляцией предсердий, добавление АСК повышает риск большого кровотечения на апиксабане с 1,8% в год до 3,4% в год, на варфарине с 2,7% в год до 4,6% в год. В данном клиническом исследовании одновременное использование двойной антиагрегантной терапии было ограничено (2,1%) (см. раздел 5.1 «Фармакодинамические свойства»).

В клиническом исследовании пациентов с фибрилляцией предсердий с ОКС и/или перенесших ЧКВ с запланированным периодом лечения ингибитором P2Y₁₂, с или без АСК, и пероральным антикоагулянтом (апиксабан или антагониста витамина К - АВК) в течение 6 месяцев. У пациентов получавших апиксабан одновременный прием АСК увеличил риск возникновения больших кровотечений по критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу (*International Society on Thrombosis and Haemostasis — ISTH*) или клинически значимых небольших кровотечений (КЗНБ) с 16,4% в год до 33,1% в год (см. раздел 5.1 «Фармакодинамические свойства»).

В клиническом исследовании у пациентов высокого риска после острого коронарного синдрома без фибрилляции предсердий, характеризующихся множественными сопутствующими кардиологическими и некардиологическими заболеваниями, которые получили АСК или АСК совместно с клопидогрелом, отмечалось значительное увеличение риска большого кровотечения по ISTH на апиксабане (5,13% в год), по сравнению с плацебо (2,04% в год).

Применение тромболитических средств для лечения острого ишемического инсульта

Опыт применения тромболитических препаратов для лечения острого ишемического инсульта у пациентов, принимающих апиксабан очень ограничен (см. раздел 4.5 «Взаимодействия с другими лекарственными препаратами»).

Пациенты с искусственными клапанами сердца

Безопасность и эффективность апиксабана у пациентов с искусственными клапанами сердца с фибрилляцией предсердий или без таковой не изучались. В связи с этим, применение апиксабана у пациентов этой группы не рекомендуется.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом

Пероральные антикоагулянты прямого действия (ПАПД), в том числе апиксабан, не рекомендуются для применения у пациентов с тромбозом в анамнезе, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром. В частности, у пациентов с положительным результатом трех анализов на антифосфолипидный синдром (анализы на волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и антитела к бета-2-гликопротеину типа I) лечение ПАПД может приводить к повышению частоты возникновения рецидивирующих тромботических явлений по сравнению с терапией антагонистами витамина К.

Хирургические вмешательства и инвазивные процедуры

Прием апиксабана следует прекратить как минимум за 48 часов до выполнения плановой операции или инвазивной процедуры, связанной с умеренным или высоким риском кровотечения. Сюда относятся вмешательства, при которых вероятность клинически значимого кровотечения не исключена или для которых риск кровотечения неприемлем.

Перед плановыми операциями или инвазивными процедурами с низким риском кровотечения прием апиксабана следует прекратить не позднее, чем за 24 часа. Сюда относятся вмешательства, при которых ожидается минимальное, некритическое по локализации или легко контролируемое кровотечение.

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.

После хирургического вмешательства или инвазивной процедуры прием апиксабана следует возобновить как можно скорее при условии, что это позволяет клиническая ситуация и достигнут соответствующий гемостаз (см. раздел 4.2 «Режим дозирования и способ применения»).

У пациентов, которым выполняют катетерную абляцию в связи с фибрилляцией предсердий, прерывать терапию апиксабаном не нужно (см. разделы 4.2 «Режим дозирования и способ применения», 4.3 «Противопоказания» и 4.5 «Взаимодействия с другими лекарственными препаратами»).

Временное прекращение терапии

Прекращение приема антикоагулянтов, включая апиксабан, по причине активного кровотечения, плановой операции или инвазивной процедуры увеличивает для пациента риск тромбоза. Перерывов в лечении следует избегать, и если антикоагулянтную терапию апиксабаном нужно временно приостановить по какой-либо причине, ее необходимо возобновить, как только это будет возможно.

Спинальная и эпидуральная анестезия или пункция

При применении нейроаксиальной анестезии (спинальной или эпидуральной анестезии) либо спинальной или эпидуральной пункции пациенты, получающие антитромбоцитарные препараты для профилактики тромбоэмболических осложнений, находятся в группе риска развития эпидуральной или спинальной гематомы, что может привести к длительному или необратимому параличу. Риск этих явлений может возрасти при использовании после хирургического вмешательства постоянного эпидурального катетера или одновременного применения препаратов, влияющих на гемостаз. Постоянные эпидуральные или интратекальные катетеры необходимо удалить не менее чем за 5 часов до приема первой дозы апиксабана. Риск кровотечения также возрастает при травматичных или повторных эпидуральных или спинальных пункциях. У пациентов необходимо проводить частый контроль на признаки и симптомы неврологических нарушений (например, онемение или слабость в ногах, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических нарушений необходимы срочная постановка диагноза и лечение. До нейроаксиального вмешательства врачу следует проанализировать соотношение потенциальной пользы и риска для пациентов, которые получают антикоагулянтную терапию или будут получать ее для профилактики тромбоза.

Клинический опыт применения апиксабана с постоянными интратекальными или эпидуральными катетерами отсутствует. Учитывая общие фармакокинетические свойства апиксабана, между приемом последней дозы и извлечением катетера, в случае такой необходимости, должно пройти 20–30 часов (т.е. 2-кратный период полувыведения), и как минимум одну дозу апиксабана следует пропустить перед извлечением катетера. Следующую дозу апиксабана можно применять 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.

Пациенты с ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой или пациенты, которым показан тромболитический или легочная эмболектомия

В связи с тем, что безопасность и эффективность апиксабана у пациентов с тромбозом легочной артерии с нестабильной гемодинамикой или у пациентов, которым может выполняться тромболизис или легочная эмболектомия, не установлены, применение апиксабана вместо нефракционированного гепарина в этих клинических ситуациях не рекомендовано.

Пациенты с активно прогрессирующим злокачественным новообразованием

Пациенты с активно прогрессирующим злокачественным новообразованием могут подвергаться высокому риску развития как венозной тромбозной, так и кровотечения. Следует провести тщательную оценку соотношения пользы и риска, когда апиксабан рассматривается для лечения ТГВ или ТЭЛА у пациентов со злокачественным новообразованием (см. раздел 4.3 «Противопоказания»).

Пациенты с нарушением функции почек

Ограниченные клинические данные указывают, что в плазме крови у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) повышаются концентрации апиксабана, что может привести к увеличению риска кровотечения. Для профилактики ВТЭ при плановом эндопротезировании тазобедренного или коленного сустава (пВТЭ), терапии ТГВ, терапии ТЭЛА и профилактики рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА (тВТЭ) апиксабан у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) следует использовать с осторожностью.

Для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с НКФП пациенты с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) и пациенты с уровнем сывороточного креатинина $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) в возрасте ≥ 80 лет или с массой тела ≤ 60 кг должны получать сниженную дозу апиксабана 2,5 мг два раза в сутки. В связи с отсутствием опыта клинического применения апиксабана у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин или у пациентов, находящихся на диализе, применение препарата в этой группе пациентов не рекомендуется.

Пациенты пожилого возраста

По мере увеличения возраста риск кровотечения может возрастать. Одновременное применение апиксабана и АСК пациентами пожилого возраста требует осторожности ввиду потенциально высокого риска кровотечения.

Масса тела

При низкой массе тела (< 60 кг) риск кровотечения может возрастать.

Пациенты с нарушением функции печени

Прием апиксабана противопоказан пациентам с заболеванием печени в сочетании с коагулопатией и клинически значимым риском развития кровотечения (см. раздел 4.3 «Противопоказания»).

Препарат не рекомендуется принимать пациентам с тяжелым нарушением функции печени (см. раздел 5.2 «Фармакокинетические свойства»).

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени (класс А или В по шкале Чайлд-Пью).

Пациенты с повышенной активностью ферментов печени (уровень АЛТ/АСТ более чем в 2 раза выше верхней границы нормы) или общим билирубином в 1,5 раза или более выше верхней границы нормы исключались из клинических исследований. В связи с этим в данной группе пациентов апиксабан следует применять с осторожностью (см. раздел 5.2 «Фармакокинетические свойства»). До начала приема апиксабана необходимо провести исследование функции печени.

Взаимодействие с ингибиторами цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) и P-гликопротеина (P-gp)

Не рекомендуется применение апиксабана у пациентов, получающих одновременно системное лечение сильными ингибиторами CYP3A4 и P-gp, такими как антимикотики группы азолов (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) и ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир). Эти лекарственные препараты могут

усиливать воздействие апиксабана в 2 раза или более в присутствии дополнительных факторов, которые также усиливают воздействие апиксабана (например, тяжелое нарушение функции почек).

Взаимодействие с индукторами CYP3A4 и P-gp

Одновременное применение апиксабана с сильными индукторами CYP3A4 и P-gp (например, рифампицином, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или зверобоем обыкновенным) может привести к снижению воздействия апиксабана приблизительно на 50 %. В клиническом исследовании у пациентов с фибрилляцией предсердий при совместном применении апиксабана и сильных индукторов CYP3A4 и P-gp наблюдались снижение эффективности препарата и более высокий риск кровотечения по сравнению с монотерапией апиксабаном.

К пациентам, получающим одновременно системную терапию сильными индукторами CYP3A4 и P-gp, относятся следующие рекомендации:

- для профилактики ВТЭ после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава (пВТЭ), профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с НКФП и для профилактики рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА апиксабан следует применять с осторожностью;
- для терапии ТГВ и ТЭЛА апиксабан применять не следует, поскольку его эффективность может быть снижена.

Оперативное лечение переломов тазобедренного сустава

Апиксабан не изучался в клинических исследованиях с участием пациентов, перенесших хирургические операции по поводу переломов тазобедренного сустава с целью оценки эффективности и безопасности применения у таких пациентов. В связи с этим применение препарата не рекомендуется у этой группы пациентов.

Параметры лабораторных анализов

Как и ожидалось, механизм действия апиксабана сказывается на результатах анализов свертывания крови (например, протромбиновое время, МНО и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)). Наблюдаемые изменения результатов этих анализов свертывания крови при ожидаемых терапевтических дозах апиксабана невелики и характеризуются высокой степенью вариабельности.

Сведения о вспомогательных веществах

Эликвис содержит лактозу. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, тотальным дефицитом лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы, не следует принимать данный лекарственный препарат.

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку, то есть практически «не содержит натрия».

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы CYP3A4 и P-gp

Одновременный прием апиксабана с кетоконазолом (400 мг один раз в сутки), сильным ингибитором CYP3A4 и P-gp, приводил к 2-кратному увеличению средней AUC апиксабана и 1,6-кратному увеличению средней C_{max} апиксабана.

Не рекомендуется применение апиксабана у пациентов, получающих одновременно системное лечение сильными ингибиторами CYP3A4 и P-gp, такими как антимикотики группы азолов (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) и ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир) (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Предполагается, что активные вещества, которые не считаются сильными ингибиторами CYP3A4 и P-gp (например, амиодарон, кларитромицин, дилтиазем, флуконазол, напроксен, хинидин, верапамил), будут в меньшей степени увеличивать концентрацию апиксабана в плазме. Не требуется коррекция дозы апиксабана при его совместном

применении с другими препаратами, не являющимися сильными ингибиторами СYP3A4 и P-gp. Например, дилтиазем (в дозе 360 мг один раз в сутки), который считается умеренным ингибитором СYP3A4 и слабым ингибитором P-gp, вызывает повышение среднего значения AUC апиксабана в 1,4 раза и повышение среднего значения C_{max} в 1,3 раза. Напроксен (однократная доза 500 мг), который является ингибитором P-gp, но не ингибирует СYP3A4, увеличивает средние значения AUC и C_{max} в 1,5 и 1,6 раза соответственно. Кларитромицин (в дозе 500 мг 2 раза в сутки), ингибитор P-gp и сильный ингибитор СYP3A4, приводил к повышению средних значений AUC и C_{max} апиксабана в 1,6 и 1,3 раза соответственно.

Индукторы СYP3A4 и P-gp

Одновременное применение апиксабана с рифампицином, сильным индуктором СYP3A4 и P-gp, вызывало снижение средних значений AUC и C_{max} апиксабана на 54% и 42% соответственно. Одновременное применение апиксабана с другими сильными индукторами СYP3A4 и P-gp (например, фенитоином, карбамазепином, фенobarбиталом или зверобоем) может также приводить к снижению концентрации апиксабана в плазме крови. При сочетанном применении апиксабана с такими препаратами коррекция его дозы не требуется, однако у пациентов, получающих одновременно системную терапию сильными индукторами СYP3A4 и P-gp, апиксабан для профилактики ВТЭ после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с НКФП и для профилактики рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА следует применять с осторожностью.

Апиксабан не рекомендуется применять для терапии ТГВ и ТЭЛА у пациентов, получающих одновременно системную терапию сильными индукторами СYP3A4 и P-gp, поскольку его эффективность может быть снижена.

Антикоагулянты, ингибиторы агрегации тромбоцитов, СИОЗС/СИОЗСН и НПВС

В связи с высоким риском возникновения кровотечения одновременное применение с любыми другими антикоагулянтами противопоказано, кроме определенных случаев смены терапии антикоагулянтом, применения НФГ в дозах, необходимых для обеспечения проходимости центрального венозного или артериального катетера, или применения НФГ во время катетерной абляции в связи с фибрилляцией предсердий (см. раздел 4.3 «Противопоказания»).

После одновременного применения эноксапарина (однократная доза 40 мг) и апиксабана (однократная доза 5 мг) наблюдался аддитивный эффект в отношении активности антифактора Ха.

При приеме апиксабана с АСК в дозе 325 мг один раз в сутки не отмечалось фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий. В исследованиях фазы I при одновременном приеме апиксабана с клопидогрелом (75 мг 1 раз в сутки), в комбинации с клопидогрелом в дозе 75 мг и АСК в дозе 162 мг 1 раз в сутки или с прасугрелом (60 мг, а затем — 10 мг 1 раз в сутки) не было зарегистрировано существенного повышения длительности кровотечения или дальнейшего ингибирования агрегации тромбоцитов по сравнению с приемом антитромбоцитарных средств без апиксабана. Повышение показателей свертываемости крови (протромбиновое время, МНО и АЧТВ) соответствовали результатам, полученным при использовании только апиксабана.

Применение ингибитора P-gp напроксена (500 мг) привело к увеличению средних значений AUC и C_{max} апиксабана в 1,5 и 1,6 раза соответственно. Наблюдалось соответствующее повышение результатов анализов показателей свертываемости при приеме апиксабана. Не наблюдалось никаких изменений влияния напроксена на агрегацию тромбоцитов, индуцированную арахидоновой кислотой, а также не отмечено клинически значимого увеличения длительности кровотечения после совместного применения апиксабана и напроксена.

Несмотря на эти данные, у отдельных пациентов может наблюдаться более выраженный фармакодинамический ответ после совместного применения апиксабана с другими антитромбоцитарными препаратами. Апиксабан следует осторожно применять вместе с СИОЗС/СИОЗСН, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), АСК и/или P2Y₁₂ ингибиторами, так как эти лекарственные средства обычно увеличивают риск кровотечения (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Опыт совместного применения препарата с другими ингибиторами агрегации тромбоцитов (такими как антагонисты рецептора GР1ІЬ/Ша, дипиридамол, декстран или сульфинпиразон) или тромболитическими агентами ограничен. Так как такие агенты повышают риск кровотечения, совместное применение этих лекарственных препаратов с апиксабаном не рекомендуется (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Другая сопутствующая терапия

При одновременном приеме апиксабана с атенололом или фамотидином не отмечалось каких-либо клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий. Одновременное применение апиксабана в дозе 10 мг с атенололом в дозе 100 мг не оказывало клинически значимого эффекта на фармакокинетику апиксабана. После приема двух препаратов вместе средние значения АUC и С_{max} для апиксабана были на 15% и 18% ниже, чем при приеме только апиксабана. Одновременный прием апиксабана в дозе 10 мг и фамотидина в дозе 40 мг не оказывал эффекта на значения АUC или С_{max} апиксабана.

Влияние апиксабана на другие лекарственные препараты

В исследованиях апиксабана *in vitro* не было выявлено ингибирующего действия на активность СYP1A2, СYP2A6, СYP2B6, СYP2C8, СYP2C9, СYP2D6 или СYP3A4 (IК50 (50%-ый коэффициент ингибиции) >45 мкМ) и был обнаружен слабый ингибирующий эффект в отношении активности СYP2C19 (IК50 >20 мкМ) в концентрациях, значительно превышающих максимальные концентрации в плазме, наблюдаемые у пациентов. Апиксабан не являлся индуктором СYP1A2, СYP2B6 и СYP3A4/5 в концентрациях до 20 мкМ. Поэтому ожидается, что апиксабан не будет изменять метаболический клиренс совместно применяемых лекарственных препаратов, метаболизируемых этими ферментами. Апиксабан не ингибирует в значительной степени Р-гр. В исследованиях с участием здоровых добровольцев, как описывается ниже, апиксабан не изменял в значимой степени фармакокинетику дигоксина, напроксена и атенолола.

Дигоксин

При совместном приеме апиксабана (в дозе 20 мг один раз в сутки) и дигоксина (в дозе 0,25 мг один раз в сутки), являющегося субстратом Р-гр, значения АUC или С_{max} дигоксина не изменялись. Таким образом, апиксабан не ингибирует транспорт субстратов, опосредованных Р-гр.

Напроксен

Совместный прием однократных доз апиксабана (10 мг) и напроксена (в дозе 500 мг), часто применяемого НПВС, не оказывал никакого эффекта на значения АUC или С_{max} напроксена.

Атенолол

Совместный прием однократной дозы апиксабана (10 мг) и атенолола (в дозе 100 мг), часто применяемого бета-блокатора, не вызывал изменения фармакокинетики атенолола.

Активированный уголь

Прием активированного угля снижает воздействие апиксабана.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении апиксабана у беременных женщин отсутствуют. Исследования на животных не указывают на прямое или косвенное вредное воздействие в виде репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3 «Данные доклинической безопасности»). В качестве меры предосторожности предпочтительно избегать применения апиксабана во время беременности.

Кормление грудью

Неизвестно, выделяются ли апиксабан или его метаболиты в женское грудное молоко. Имеющиеся данные на животных показали выделение апиксабана в грудное молоко (см. раздел 5.3 «Данные доклинической безопасности»). Не исключен риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

Необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо о прекращении или приостановлении терапии апиксабаном, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.

Фертильность

Исследования на животных, получавших апиксабан, не показали влияния на фертильность (см. раздел 5.3 «Данные доклинической безопасности»).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Эликвис не оказывает влияния на способность к управлению автотранспортным средством и работе с механизмами, или влияет на нее в незначительной степени.

4.8 Нежелательные реакции

Краткие сведения о профиле безопасности

Безопасность апиксабана исследовали в 7 клинических исследованиях фазы III, охватывавших более 21 000 пациентов: более 5000 пациентов в исследованиях пВТЭ, более 11 000 пациентов в исследованиях НКФП и более 4000 пациентов — в исследованиях лечения ВТЭ (лВТЭ), и среднее время применения составило соответственно 20 дней, 1,7 года и 221 день (см. раздел 5.1 «Фармакодинамические свойства»).

Частыми нежелательными реакциями были кровотечения, кровоподтек, носовое кровотечение и гематома (см. профиль нежелательных реакций и их частоту по показаниям в таблице 2).

В исследованиях пВТЭ нежелательные реакции наблюдались в общей сложности у 11% пациентов, получавших апиксабан в дозе 2,5 мг два раза в сутки. Общая частота возникновения нежелательных реакций, связанных с кровотечением при применении апиксабана, составляла 10% в исследованиях апиксабана в сравнении с эноксапаринном.

В исследованиях НКФП общая частота возникновения нежелательных реакций, связанных с кровотечением при применении апиксабана, составляла 24,3% в исследовании апиксабана в сравнении с варфарином и 9,6% в исследовании апиксабана в сравнении с ацетилсалициловой кислотой. В исследовании апиксабана в сравнении с варфарином частота возникновения больших желудочно-кишечных кровотечений по критериям ISTH (включая кровотечения в верхнем и нижнем отделах ЖКТ и ректальное кровотечение) при применении апиксабана составляла 0,76% в год. Частота возникновения большого внутриглазного кровотечения по критериям ISTH при применении апиксабана составляла 0,18 % в год.

В исследованиях лВТЭ общая частота возникновения нежелательных реакций, связанных с кровотечением при применении апиксабана, составляла 15,6% в исследовании апиксабана в сравнении с эноксапаринном/варфарином и 13,3% в исследовании апиксабана в сравнении с плацебо (см. раздел 5.1 «Фармакодинамические свойства»).

Количественные критерии частоты нежелательных реакций и классификация нежелательных реакций в соответствии с системно-органной классификацией и с частотой их возникновения (*Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто (\geq от $1/100$ до $< 1/10$), нечасто (\geq от $1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)*

Побочные действия при профилактике инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с НКФП с одним или несколькими факторами риска (НКФП)

Часто ($\geq 1/100$ - $< 1/10$):

- анемия
- внутриглазное кровоизлияние (включая конъюнктивальное кровоизлияние)
- кровотечение, гематома
- гипотензия (включая гипотензию после выполнения процедуры)
- носовое кровотечение
- тошнота
- кровотечение в ЖКТ
- ректальное кровотечение, кровотечение из десен
- повышение уровня гаммаглутамилтрансферазы в крови
- гематурия

- кровоподтек

Нечасто ($\geq 1/1,000$ - $< 1/100$):

- тромбоцитопения
- гиперчувствительность, аллергический отек и анафилаксия
- кожный зуд
- кровоизлияние в головной мозг[†]
- внутрибрюшное кровотечение
- кровохарканье
- геморроидальное кровотечение
- кровотечение в ротовой полости
- наличие неизменной крови в кале
- отклонение от нормы биохимических показателей функции печени, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня билирубина в крови
- повышение уровня аланинаминотрансферазы в крови
- кожная сыпь
- патологические вагинальные кровотечения, урогенитальные кровотечения
- кровотечение в месте введения
- положительная проба на скрытое кровотечение
- кровоизлияние после процедуры (включая гематому после выполнения процедуры, кровотечение из раны, гематому в месте прокола сосуда и кровотечение в месте установки катетера), выделения из раны, кровотечение в месте разреза (включая гематому в месте разреза), интраоперационное кровотечение
- травматическое кровотечение
- алопеция

Редко ($\geq 1/10,000$ - $< 1/1,000$):

- кровотечение из дыхательных путей
- абдоминальное кровотечение
- мышечное кровотечение

Очень редко ($< 1/10000$):

- многоформная эритема

Неизвестно (невозможно определить на основании имеющихся данных)

- ангионевротический отёк

Побочные действия при терапии ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА (тВТЭ)

Часто ($\geq 1/100$ - $< 1/10$):

- анемия
- тромбоцитопения
- кровотечение, гематома
- носовое кровотечение
- тошнота
- кровотечение в ротовой полости
- кровотечение в ЖКТ
- ректальное кровотечение, кровотечение из десен
- повышение уровня гаммаглутамилтрансферазы в крови
- повышение уровня аланинаминотрансферазы в крови
- кожная сыпь
- гематурия
- патологические вагинальные кровотечения, урогенитальные кровотечения
- кровоподтек

Нечасто ($\geq 1/1,000$ - $< 1/100$):

- гиперчувствительность, аллергический отек и анафилаксия
- кожный зуд
- внутриглазное кровоизлияние (включая конъюнктивальное кровоизлияние)
- гипотензия (включая гипотензию после выполнения процедуры)
- кровохарканье
- геморроидальное кровотечение
- наличие неизменной крови в кале
- отклонение от нормы биохимических показателей функции печени, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня билирубина в крови
- мышечное кровотечение
- кровотечение в месте введения
- положительная проба на скрытое кровотечение
- кровоизлияние после процедуры (включая гематому после выполнения процедуры, кровотечение из раны, гематому в месте прокола сосуда и кровотечение в месте установки катетера), выделения из раны, кровотечение в месте разреза (включая гематому в месте разреза), интраоперационное кровотечение
- травматическое кровотечение
- алоpecia

Редко ($\geq 1/10,000$ - $< 1/1,000$):

- кровоизлияние в головной мозг[†]
- кровотечение из дыхательных путей

Неизвестно (невозможно определить на основании имеющихся данных):

- ангионевротический отек
- внутрибрюшное кровотечение
- забрюшинное кровотечение
- многоформная эритема

Побочные действия при профилактике ВТЭ у взрослых пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава (пВТЭ)

Часто ($\geq 1/100$ - $< 1/10$):

- анемия

- кровотечение, гематома

- тошнота

- кровоподтек

Нечасто ($\geq 1/1,000$ - $< 1/100$):

- тромбоцитопения

- кожный зуд

- гипотензия (включая гипотензию в ходе выполнения процедуры)

- носовое кровотечение

- кровотечение в ЖКТ

- наличие неизменной крови в кале

- отклонение от нормы биохимических показателей функции печени, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня билирубина в крови

- повышение уровня гаммаглутамилтрансферазы

- повышение уровня аланинаминотрансферазы в крови

- гематурия

- патологические вагинальные кровотечения, урогенитальные кровотечения

- кровоизлияние после процедуры (включая гематому после выполнения процедуры, кровотечение из раны, гематому в месте прокола сосуда и кровотечение в месте установки катетера), выделения из раны, кровотечение в месте разреза (включая гематому в месте разреза), интраоперационное кровотечение

Редко ($\geq 1/10,000$ - $< 1/1,000$):

- реакции гиперчувствительности, аллергический отек и анафилаксия

- внутриглазное кровоизлияние (включая конъюнктивальное кровоизлияние)

- кровохарканье

- ректальное кровотечение, кровотечение из десен

- мышечное кровотечение

- алопеция

Неизвестно (невозможно определить на основании имеющихся данных):

- ангионевротический отек

- кровоизлияние в головной мозг[†]

- внутрибрюшное кровотечение

- кровотечение из дыхательных путей

- геморроидальное кровотечение

- кровотечение в ротовой полости

- забрюшинное кровотечение

- кожная сыпь

- кровотечение в месте введения

- положительная проба на скрытое кровотечение

- травматическое кровотечение

- многоформная эритема

[†] Термин «кровоизлияние в головной мозг» объединяет все виды внутричерепных или внутриспинальных кровотечений (например, геморрагический инсульт или в базальном ядре, кровоизлияние в мозжечок, субдуральное или желудочковое кровотечения).

Использование апиксабана может быть связано с повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любой ткани или органа, которое может стать причиной постгеморрагической анемии. Ее симптомы и степень тяжести будут зависеть от локализации и степени кровотечения.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

Передозировка апиксабаном может привести к повышенному риску кровотечения. В случае геморрагических осложнений лечение следует прекратить и обследовать источник кровотечения. Может быть целесообразным начать соответствующее лечение, например хирургический гемостаз, трансфузию свежезамороженной плазмы или прием препарата нейтрализующего действие ингибиторов Ха-фактора.

В ходе контролируемых клинических исследований при приеме пероральных доз до 50 мг в 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 было зарегистрировано клинически значимых нежелательных реакций.

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

В ситуациях, когда необходимо нейтрализовать антикоагуляционную активность из-за угрожающего жизни или неконтролируемого кровотечения, доступен препарат, способный нейтрализовать действие ингибиторов Ха-фактора (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»). Также можно рассмотреть введение концентрата протромбинового комплекса (КПК) или рекомбинантного фактора VIIa. Обратимость фармакодинамических эффектов апиксабана по результатам теста генерации тромбина наблюдалась в конце инфузии, и исходные значения достигались в течение 4 часов после начала 30-минутной инфузии КПК, содержащего 4 фактора свертывания крови. Однако опыт клинического применения КПК, содержащего 4 фактора свертывания крови, с целью остановки кровотечения у пациентов, получающих апиксабан, отсутствует. Опыт применения рекомбинантного фактора VIIa у лиц, получающих апиксабан, в настоящее время отсутствует.

В случае больших кровотечений следует рассмотреть вопрос о получении консультации у врача-гематолога при такой возможности.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антитромботические препараты. Прямые ингибиторы фактора Ха. Апиксабан.

Код АТХ B01AF02

Механизм действия

Апиксабан представляет собой мощный пероральный прямой ингибитор, обратимо и высокоселективно блокирующий активный центр фактора Ха (FXa). Для антитромботической активности препарата не требуется присутствие антитромбина III.

Апиксабан ингибирует как свободный, так и связанный со сгустком фактор Ха, а также активность протромбиназы. Апиксабан не оказывает непосредственного действия на агрегацию тромбоцитов, но косвенным образом ингибирует агрегацию, индуцированную тромбином. Ингибируя фактор Ха, апиксабан предотвращает образование тромбина и формирование тромба. Доклинические исследования апиксабана на животных моделях продемонстрировали его антитромботическую эффективность в профилактике артериального и венозного тромбоза в дозах, при которых гемостаз сохраняется.

Фармакодинамические эффекты

Механизм действия апиксабана (ингибирование фактора Ха) отражается на его фармакодинамических эффектах. В результате ингибирования апиксабаном фактора Ха увеличиваются значения показателей свертываемости крови, такие как протромбиновое время (ПВ), МНО и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Наблюдаемые изменения результатов этих анализов свертывания при ожидаемых терапевтических дозах апиксабана невелики и характеризуются высокой степенью вариабельности. Оценивать фармакодинамические эффекты апиксабана по этим показателям не рекомендуется. В тесте генерации тромбина апиксабан снижал эндогенный тромбиновый потенциал - показатель образования тромбина в плазме крови человека.

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. На сегодняшний день доступны данные только хромогенного анализа с использованием гепарина Rotachrom[®], полученные в ходе клинических исследований. Анти-Ха-факторная активность демонстрирует прямую линейную зависимость от концентрации апиксабана в плазме, достигая максимальных значений во время пиковых концентраций. Связь между концентрацией апиксабана в плазме крови и анти-Ха-факторной активностью сохраняет линейность в широком диапазоне доз.

В приведенной ниже таблице показаны ожидаемые показатели системного воздействия и анти-Ха-факторной активности в равновесном состоянии для каждого показания. У пациентов, принимавших апиксабан для профилактики ВТЭ после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, результаты демонстрируют менее чем 1,6-кратное колебание уровней от пика до минимума. У пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, принимавших апиксабан для профилактики инсульта и системной эмболии, результаты демонстрируют менее чем 1,7-кратные колебания уровней от пика до минимума. У пациентов, принимавших апиксабан для терапии ВТЭ и ТЭЛА или профилактики рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА, результаты демонстрируют колебания между пиковыми и минимальными значениями менее чем в 2,2 раза.

Таблица 2. Ожидаемый уровень системного воздействия апиксабана и его ожидаемая анти-Ха-факторная активность в равновесном состоянии

	Апиксабан C_{max}, нг/мл	Апиксабан C_{min} (нг/мл)	Апиксабан Максимальная анти-Ха- факторная активность (МЕ/мл)	Апиксабан Минимальная анти-Ха- факторная активность (МЕ/мл)
	Медиана (5-я процентиль, 95-я процентиль)			
<i>Профилактика ВТЭ: плановое эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава</i>				
2,5 мг 2 р./сут.	77 (41, 146)	51 (23, 109)	1,3 (0,67, 2,4)	0,84 (0,37, 1,8)

	Апиксабан C_{max}, нг/мл	Апиксабан C_{min} (нг/мл)	Апиксабан Максимальная анти-Ха- факторная активность (МЕ/мл)	Апиксабан Минимальная анти-Ха- факторная активность (МЕ/мл)
<i>Профилактика инсульта и системной эмболии: НКФП</i>				
2,5 мг 2 р./сут.*	123 (69, 221)	79 (34, 162)	1,8 (1,0, 3,3)	1,2 (0,51, 2,4)
5 мг 2 р./сут.	171 (91, 321)	103 (41, 230)	2,6 (1,4, 4,8)	1,5 (0,61, 3,4)
<i>Терапия ТГВ, терапия ТЭЛА и профилактика рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА (мВТЭ)</i>				
2,5 мг 2 р./сут.	67 (30, 153)	32 (11, 90)	1,0 (0,46, 2,5)	0,49 (0,17, 1,4)
5 мг 2 р./сут.	132 (59, 302)	63 (22, 177)	2,1 (0,91, 5,2)	1,0 (0,33, 2,9)
10 мг 2 р./сут.	251 (111, 572)	120 (41, 335)	4,2 (1,8, 10,8)	1,9 (0,64, 5,8)

* Скорректированная по дозе популяция на основе 2 из 3 критериев снижения дозы в исследовании ARISTOTLE.

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

Клиническая эффективность и безопасность

Профилактика ВТЭ (пВТЭ): плановое эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава

Клиническая программа применения апиксабана разработана для того, чтобы продемонстрировать эффективность и безопасность апиксабана для профилактики ВТЭ у широкого ряда взрослых пациентов, подвергающихся плановому эндопротезированию тазобедренного или коленного сустава. В общей сложности 8464 пациента были рандомизированы в двух ключевых международных двойных слепых исследованиях, в которых сравнивались апиксабан в дозе 2,5 мг перорально два раза в сутки (4236 пациентов) и эноксапарин в дозе 40 мг один раз в сутки (4228 пациентов). В это число входили 1262 пациента (618 в группе апиксабана) в возрасте 75 лет и старше, 1004 пациента (499 в группе апиксабана) с низкой массой тела (≤ 60 кг), 1495 пациентов (743 в группе апиксабана) с ИМТ ≥ 33 кг/м² и 415 пациентов (203 в группе апиксабана) с умеренным нарушением функции почек.

В исследовании ADVANCE-3 приняли участие 5407 пациентов, которым выполнялось плановое эндопротезирование тазобедренного сустава, а в исследовании ADVANCE-2 приняли участие 3057 пациентов, которым выполнялось плановое эндопротезирование коленного сустава. Пациенты получали апиксабан в дозе 2,5 мг перорально два раза в сутки (п/о 2 р./сут.) или эноксапарин в дозе 40 мг подкожно один раз в сутки (п/к 1 р./сут.) Первую дозу апиксабана пациенты получали через 12–24 часа после операции, а применение эноксапарина начиналось за 9–15 часов перед операцией. И апиксабан, и эноксапарин применялись в течение 32–38 дней в исследовании ADVANCE-3 и в течение 10–14 дней в исследовании ADVANCE-2.

Согласно историям болезни в исследуемой популяции ADVANCE-3 и ADVANCE-2 (8464 пациента) у 46% пациентов имелась артериальная гипертензия, у 10% — гиперлипидемия, у 9% — сахарный диабет и у 8% — ишемическая болезнь сердца.

Апиксабан продемонстрировал статистически превосходящее снижение показателей первичной конечной точки, которая являлась комбинированной и включала все случаи

ВТЭ/смерти по любой причине, а также конечной точки массивной ВТЭ, представлявшей собой комбинацию проксимального ТГВ, нелетальной ТЭЛА и смерти, обусловленной ВТЭ, по сравнению с эноксапарином в случае планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава (см. таблицу 3).

Таблица 3. Результаты оценки эффективности в опорных исследованиях фазы III

Исследование	ADVANCE-3 (тазобедренный сустав)			ADVANCE-2 (коленный сустав)		
	Апиксабан 2,5 мг п/о два раза в сутки	Эноксапарин 40 мг п/к один раз в сутки	р- значен ие	Апиксаба н 2,5 мг п/о два раза в сутки	Эноксапарин 40 мг п/к один раз в сутки	р- значе- ние
Продолжитель ность терапии	35 дней±3 д ня	35 дней±3 д ня		12 дней±2 д ня	12 дней±2 д ня	
Всего случаев ВТЭ/смерти по любой причине						
Кол-во событий/ пациен тов	27/1949	74/1917		147/976	243/997	
Частота явлений	1,39%	3,86%	<0,000 1	15,06%	24,37%	<0,00 01
Относительны й риск 95%-ный ДИ	0,36 (0,22, 0,54)			0,62 (0,51, 0,74)		
Массивная ВТЭ						
Кол-во событий/ пациен тов	10/2199	25/2195	0,0107	13/1195	26/1199	0,037 3
Частота явлений	0,45%	1,14%		1,09%	2,17%	
Относительны й риск 95%-ный ДИ	0,40 (0,15, 0,80)			0,50 (0,26, 0,97)		

Конечные точки оценки безопасности в отношении большого кровотечения, представляющие собой комбинацию случаев большого и клинически значимого небольшого кровотечения (КЗНБК), а также общее количество случаев кровотечения продемонстрировали схожие частоты для пациентов, получавших апиксабан в дозе 2,5 мг и эноксапарин в дозе 40 мг (см. таблицу 4). Все критерии кровотечения включали кровотечение в месте оперативного вмешательства.

Таблица 4. Результаты оценки частоты кровотечений в опорных исследованиях фазы III*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Апиксабан 2,5 мг п/о два раза в сутки 35 дней±3 дня	Эноксапарин 40 мг п/к один раз в сутки 35 дней±3 дня	Апиксабан 2,5 мг п/о два раза в сутки 12 дней±2 дня	Эноксапарин 40 мг п/к один раз в сутки 12 дней±2 дня
Все получившие лечение	n=2673	n=2659	n=1501	n=1508
Период лечения ¹				
Большое	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Летальный исход	0	0	0	0
Большо+КЗН БК	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Все	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
Период лечения после операции ²				
Большое	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Смерть от кровотечения	0	0	0	0
Тяжелое+КЗН БК	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Все	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

* Все критерии кровотечения включали кровотечение в месте оперативного вмешательства

¹ Включает явления, возникшие после получения первой дозы эноксапарина (перед операцией)

² Включает явления, возникшие после получения первой дозы апиксабана (после операции)

Общая частота возникновения нежелательных реакций кровотечения, анемии и аномальных уровней трансаминаз (например, уровней АЛТ) были численно ниже у пациентов, получавших апиксабан, по сравнению с получавшими эноксапарин в исследованиях фаз II и III, в которых рассматривались случаи планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава.

В исследовании эндопротезирования коленного сустава во время планового периода лечения в группе апиксабана было зарегистрировано 4 случая ТЭЛА, а в группе эноксапарина таких случаев не было. Объяснить эту более высокую частоту ТЭЛА не представляется возможным.

Профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НКФП)

В клинической программе (ARISTOTLE: сравнение апиксабана и варфарина, AVERROES: сравнение апиксабана и АСК) в общей сложности были рандомизированы 23 799 пациентов, из них 11 927 были рандомизированы для получения апиксабана. Программа была разработана с целью демонстрации эффективности и безопасности апиксабана при профилактике инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НКФП) и одним или несколькими дополнительными факторами риска, включая:

- инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) в анамнезе;
- возраст ≥ 75 лет;
- артериальную гипертензию;
- сахарный диабет;
- симптоматическую сердечную недостаточность (функциональный класс II или выше по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)).

Исследование ARISTOTLE

В исследовании ARISTOTLE в общей сложности 18 201 пациента рандомизировали для получения апиксабана в дозе 5 мг два раза в сутки (или 2,5 мг два раза в сутки у выбранных пациентов (4,7%), см. раздел 4.2 «Режим дозирования и способ применения») или варфарина (целевой диапазон МНО: 2,0–3,0), по двойной слепой схеме длительностью экспозиции к активному веществу в среднем в течение 20 месяцев. Средний возраст пациентов — 69,1 года, средний балл по шкале CHADS₂ — 2,1, пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе — 18,9%.

В исследовании апиксабан продемонстрировал статистически значимое превосходство в отношении первичной конечной точки профилактики инсульта (геморрагического или ишемического) и системной эмболии (см. таблицу 5) по сравнению с варфарином.

Таблица 5. Показатели эффективности у пациентов с фибрилляцией предсердий в исследовании ARISTOTLE

	Апиксабан N=9120 n (%/год)	Варфарин N=9081 n (%/год)	Отношение рисков (95%-ный ДИ)	р- значение
Инсульт или системная эмболия	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79(0,66, 0,95)	0,0114
Инсульт				
Ишемический или неуставленного типа	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92(0,74, 1,13)	
Геморрагический	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51(0,35, 0,75)	
Системная эмболия	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87(0,44, 1,75)	

У пациентов, рандомизированных для приема варфарина, медиана времени нахождения в терапевтическом диапазоне (ВТД) (МНО: 2–3) составила 66%.

Апиксабан продемонстрировал снижение частоты инсульта и системной эмболии по сравнению с варфарином при разных уровнях ВТД исследовательского центра; в самом высоком квартиле ВТД по данным исследовательского центра отношение рисков для апиксабана и варфарина составило 0,73 (95%-ный ДИ: 0,38–1,40).

Ключевые вторичные конечные точки большого кровотечения и смерти по любой причине проверялись в соответствии с предварительно заданной иерархической стратегией испытаний для снижения вероятности общей ошибки I рода в исследовании. Статистически значимое превосходство также было достигнуто по ключевым вторичным конечным точкам как большого кровотечения, так и смерти по любой причине (см. таблицу 6). По мере усиления мониторинга МНО наблюдаемое преимущество апиксабана над варфарином в отношении смерти по любой причине снижается.

Таблица 6. Вторичные конечные точки у пациентов с фибрилляцией предсердий в исследовании ARISTOTLE

	Апиксабан N=9088 n (%/год)	Варфарин N=9052 n (%/год)	Отношение рисков (95%-ный ДИ)	р-значение
Исходы кровотечения				
Большое*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60, 0,80)	<0,0001
Летальный исход	10 (0,06)	37 (0,24)		
Внутричерепное	52 (0,33)	122 (0,80)		
Тяжелое + КЗНК	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61, 0,75)	<0,0001
Все	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68, 0,75)	<0,0001
Другие конечные точки				
Смерть по любой причине	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80, 1,00)	0,0465
Инфаркт миокарда	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66, 1,17)	

* Большое кровотечение определяется согласно критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH)

В исследовании ARISTOTLE общая частота прекращения терапии в связи с нежелательными реакциями составила 1,8 % для апиксабана и 2,6% для варфарина. Результаты оценки эффективности для предварительно заданных подгрупп, включая определяемые баллом по шкале CHADS₂, возрастом, массой тела, полом, статусом функции почек, инсультом или ТИА в анамнезе и сахарным диабетом, соответствовали первичным результатам оценки эффективности для общей популяции, которая изучалась в исследовании.

Частота возникновения больших желудочно-кишечных кровотечений по критериям ISTH (включая кровотечения в верхнем и нижнем отделах ЖКТ и ректальное кровотечение) при применении апиксабана составила 0,76% в год, а при применении варфарина — 0,86% в год.

Результаты оценки большого кровотечения для предварительно заданных подгрупп, включая определяемые баллом по шкале CHADS₂, возрастом, массой тела, полом, статусом функции почек, инсультом или ТИА в анамнезе и сахарным диабетом, соответствовали результатам для общей популяции, которая изучалась в исследовании.

Исследование AVERROES

В исследовании AVERROES в общей сложности 5598 пациентов, для которых исследователи признали невозможным применение АВК, рандомизировали для получения апиксабана в дозе 5 мг два раза в сутки (или 2,5 мг два раза в сутки у выбранных пациентов (6,4%), см. раздел 4.2 «Режим дозирования и способ применения») или АСК. АСК применяли один раз в сутки в дозе 81 мг (64%), 162 мг (26,9%), 243 мг (2,1%) или 324 мг (6,6%) по усмотрению исследователя. Пациенты получали исследуемое активное вещество в среднем в течение 14 месяцев. Средний возраст пациентов — 69,9 года, средний балл по шкале CHADS₂ — 2,0, пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе — 13,6%.

Распространенные причины невозможности терапии АВК в исследовании AVERROES включали невозможность/маловероятность получения МНО в требуемых интервалах (42,6%), отказ пациентов от лечения с помощью АВК (37,4%), балл по шкале CHADS₂=1 и отсутствие рекомендации по применению АВК со стороны врача (21,3%), отсутствие уверенности в том, что пациент будет соблюдать инструкцию по применению лекарственного препарата АВК (15,%), а также затруднения/предполагаемые затруднения в отношении связи с пациентом в случае необходимости срочного изменения дозы (11,7%).

Исследование AVERROES было преждевременно приостановлено по рекомендации независимого комитета по мониторингу данных ввиду явного снижения количества инсультов и системных эмболий при приемлемом профиле безопасности.

В исследовании AVERROES общая частота прекращения терапии в связи с нежелательными реакциями составила 1,5% для аписабана и 1,3% для АСК.

В исследовании аписабан продемонстрировал статистически значимо лучшие результаты в отношении первичной конечной точки профилактики инсульта (геморрагического, ишемического или неустановленного типа) и системной эмболии (см. таблицу 7) по сравнению с АСК.

Таблица 7. Ключевые показатели эффективности у пациентов с фибрилляцией предсердий в исследовании AVERROES

	Аписабан N=2807 n (%/год)	АСК N=2791 n (%/год)	Отношение рисков (95%-ный ДИ)	p- значение
Инсульт или системная эмболия*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45(0,32, 0,62)	<0,0001
Инсульт				
Ишемический или неустановленного типа	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44(0,31, 0,63)	
Геморрагический	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67(0,24, 1,88)	
Системная эмболия	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15(0,03, 0,68)	
Инсульт, системная эмболия, ИМ или смерть по причине сосудистого осложнения*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66(0,53, 0,83)	0,003
Инфаркт миокарда	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86(0,50, 1,48)	
Смерть по причине сосудистого осложнения	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87(0,65, 1,17)	
Смерть по любой причине†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79(0,62, 1,02)	0,068

* Оценено с применением стратегии последовательных испытаний, разработанной для снижения вероятности общей ошибки I рода в исследовании

†Вторичная конечная точка

Статистически значимых различий в частоте возникновения большого кровотечения между аписабаном и АСК не было (см. таблицу 8).

Таблица 8. Эпизоды кровотечения у пациентов с фибрилляцией предсердий в исследовании AVERROES

	Апиксабан N=2798 n (%/год)	АСК N=2780 n (%/год)	Отношение рисков (95%-ный ДИ)	р- значени е
Большое*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96, 2,45)	0,0716
С летальным исходом, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Внутричерепное, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Большое+КЗНБК†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07, 1,78)	0,0144
Все	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10, 1,53)	0,0017

* Большое кровотечение определяется согласно критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH)

†Клинически значимое небольшое кровотечение

Пациенты с НКФП с острым коронарным синдромом и/или перенесшие ЧКВ

AUGUSTUS, открытое, рандомизированное, контролируемое исследование, с двухфакториальным дизайном 2 на 2, включало 4614 пациентов с НКФП с острым коронарным синдромом (43%) и/или перенесших ЧКВ (56%). Все пациенты получали базовую терапию ингибитором P2Y12 (клопидогрел: 90,3%), назначаемым в соответствии с местными стандартами лечения.

Пациенты были рандомизированы в течение 14 дней после острого коронарного синдрома и/или ЧКВ для получения либо апиксабана в дозе 5 мг два раза в день (2,5 мг два раза в день, если были соблюдены два или более критерия снижения дозы; 4,2% пациентов получали более низкую дозу) или антагониста витамина К (АВК) и либо ацетилсалициловую кислоту (АСК) (81 мг один раз в день) или плацебо. Средний возраст пациентов составлял 69,9 года, 94% рандомизированных пациентов имели оценку по шкале CHA2DS2-VASc >2, а 47% имели балл по шкале HAS-BLED 3. Для пациентов, рандомизированных по АВК, доля времени нахождения значений международного нормализованного отношения (МНО) в терапевтическом диапазоне (ВТД) (МНО 2-3) составила 56%, причем 32% времени целевые значения МНО были ниже ВТД и 12% выше ВТД.

Основной целью исследования AUGUSTUS была оценка безопасности с первичной конечной точкой в отношении развития большого кровотечения по критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу (*International Society on Thrombosis and Haemostasis — ISTH*) или клинически значимого небольшого кровотечения (КЗНБК). Через 6 месяцев большие кровотечения по критериям ISTH или КЗНБК возникли у 241 (10,5%) пациентов в группе апиксабана и у 332 (14,7%) пациентов в группе АВК (относительный риск = 0,69, 95% ДИ: 0,58, 0,82; двустороннее р-значение <0,0001 для не меньшей эффективности и р-значения <0,0001 для демонстрации превосходства). В группе, получавшей АВК, дополнительные анализы с использованием подгрупп по ВТД показали, что самая высокая частота кровотечений была связана с самой низкой квартилью ВТД. Частота кровотечений была одинаковой между апиксабаном и высшим квартилем ВТД.

Через 6 месяцев большие кровотечения или КЗНБК по критериям ISTH возникли у 367 (16,1%) пациентов в группе АСК и у 204 (9,0%) пациентов в группе плацебо (относительный риск = 1,88, 95% ДИ: 1,58, 2,23; двустороннее р-значение <0,0001).

В частности, у пациентов, получавших апиксабан, большие кровотечения или КЗНБК возникли у 157 (13,7%) и 84 (7,4%) пациентов в группе АСК и в группе плацебо, соответственно. У пациентов, получавших лечение АВК, тяжелые кровотечения или КЗНБК возникли у 208 (18,5%) и 122 (10,8%) пациентов в группе АСК и в группе плацебо, соответственно.

Другие эффекты лечения были оценены как вторичная цель исследования с комбинированными конечными точками.

Вторичная конечная точка, которая являлась комбинированной и включала смерть или повторную госпитализацию, имела место у 541 (23,5%) и 632 (27,4%) пациентов в группе апиксабана и в группе АВК, соответственно. Смерть или ишемическое событие (инсульт, инфаркт миокарда, тромбоз стента или срочная реваскуляризация) в качестве комбинированной конечной точки наблюдались у 170 (7,4%) и 182 (7,9%) пациентов в группе апиксабана и в группе АВК, соответственно.

При сравнении АСК и плацебо комбинированная конечная точка, включающая смерть или повторную госпитализацию, имела место у 604 (26,2%) и 569 (24,7%) пациентов в АСК и в группе плацебо, соответственно. Смерть или ишемическое событие (инсульт, инфаркт миокарда, тромбоз стента или срочная реваскуляризация) в качестве комбинированной конечной точки наблюдались у 163 (7,1%) и 189 (8,2%) пациентов в АСК и в группе плацебо, соответственно.

Пациенты, подвергающиеся кардиоверсии

EMANATE — открытое многоцентровое исследование с участием 1500 пациентов, которые ранее не получали пероральную антикоагулянтную терапию или получали ее менее 48 часов, и которым была запланирована кардиоверсия по поводу НКФП. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения апиксабана или гепарина и/(или) АВК для профилактики сердечно-сосудистых событий. Электрическую и (или) фармакологическую кардиоверсию проводили пациентам после получения по меньшей мере 5 доз апиксабана по 5 мг в режиме приема два раза в сутки (или 2,5 мг два раза в сутки для отдельных пациентов (см. раздел 4.2 «Режим дозирования и способ применения»)) или по меньшей мере через 2 часа после получения нагрузочной дозы 10 мг или нагрузочной дозы 5 мг для отдельных пациентов (см. раздел 4.2 «Режим дозирования и способ применения»)), если кардиоверсию требовалось проводить раньше. В группе апиксабана 342 пациента получили нагрузочную дозу препарата (331 пациент получил дозу 10 мг и 11 пациентов получили дозу 5 мг).

В группе апиксабана не было зарегистрировано инсультов (0%) (n=753), а в группе гепарина и/(или) АВК было зарегистрировано 6 (0,80 %) случаев инсульта (n=747; ОР 0,00, 95% ДИ 0,00, 0,64). Смерть от всех причин имела место у 2 пациентов (0,27%) в группе апиксабана и у 1 пациента (0,13%) в группе гепарина и/(или) АВК. Случаев системной эмболии зарегистрировано не было.

Большое кровотечения и КЗНБК возникли у 3 (0,41%) и 11 (1,50%) пациентов соответственно в группе апиксабана и у 6 (0,83%) и 13 (1,80%) пациентов в группе гепарина и/(или) АВК.

Данное интервенционное исследование показало сопоставимые эффективность и безопасность апиксабана и гепарина и/(или) АВК у пациентов, подвергающихся кардиоверсии.

Лечение ТГВ, лечение ТЭЛА и профилактика рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА (лечение венозной тромбоемболии — лВТЭ)

Программа клинических исследований (AMPLIFY: сравнение апиксабана и эноксапарина/варфарина, AMPLIFY-EXT: сравнение апиксабана и плацебо) была разработана с целью демонстрации эффективности и безопасности апиксабана при лечении ТГВ и/или ТЭЛА (AMPLIFY) и при длительном приеме для профилактики рецидивирующих ТГВ и/или ТЭЛА после 6–12-месячного курса лечения ТГВ и/или ТЭЛА антикоагулянтами (AMPLIFY-EXT). Оба исследования были рандомизированными двойными слепыми международными исследованиями в параллельных группах у пациентов с клинически выраженным проксимальным ТГВ или клинически выраженной ТЭЛА. Все ключевые конечные точки оценки безопасности и эффективности оценивал независимый комитет слепым методом.

Исследование AMPLIFY

В исследовании AMPLIFY в общей сложности 5395 пациентов были рандомизированы для лечения апиксабаном в дозе 10 мг перорально два раза в сутки в течение 7 дней, а

затем апиксабаном в дозе 5 мг перорально два раза в сутки в течение 6 месяцев, либо эноксапарином в дозе 1 мг/кг подкожно два раза в сутки в течение не менее 5 дней (до достижения МНО ≥ 2) и варфарином (целевой диапазон МНО: 2,0–3,0) перорально в течение 6 месяцев.

Средний возраст пациентов составлял 56,9 года, и 89,8% рандомизированных пациентов имели неспровоцированные ВТЭ события.

У пациентов, рандомизированных для приема варфарина, среднее время нахождения в терапевтическом диапазоне (МНО: 2,0–3,0) составило 60,9%. Апиксабан продемонстрировал снижение частоты рецидива клинически выраженной ВТЭ и летального исхода, по причине ВТЭ, при разных уровнях ВТД исследовательского центра; в самом высоком квинтиле ВТД по данным исследовательского центра относительный риск для апиксабана и эноксапарина/варфарина составил 0,79 (95%-ный ДИ: 0,39–1,61).

В данном исследовании продемонстрирована не меньшая эффективность апиксабана по сравнению с эноксапарином/варфарином в отношении комбинированной первичной конечной точки в виде подтвержденной экспертной оценкой рецидивирующей симптоматической ВТЭ (нелетальный ТГВ или нелетальная ТЭЛА) или подтвержденной экспертной оценкой смерти, обусловленной ВТЭ (см. таблицу 9).

Таблица 9. Результаты оценки эффективности в исследовании AMPLIFY

	Апиксабан N=2609 n (%)	Эноксапарин/варфарин N=2635 n (%)	Относительный риск (95%-ный ДИ)
ВТЭ или смерть, обусловленная ВТЭ	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60, 1,18)*
ТГВ	20 (0,7)	33 (1,2)	
ТЭЛА	27 (1,0)	23 (0,9)	
Смерть, обусловленная ВТЭ	12 (0,4)	15 (0,6)	
ВТЭ или смерть по любой причине	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61, 1,08)
ВТЭ или смерть, обусловленная ССЗ	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57, 1,11)
ВТЭ, смерть, обусловленная ВТЭ, или большое кровотечение	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47, 0,83)

* Не хуже по сравнению с эноксапарином/варфарином (p-значение <0,0001)

Эффективность апиксабана при первичном лечении ВТЭ была схожей для пациентов, получавших лечение по поводу ТЭЛА (относительный риск: 0,9, 95% ДИ 0,5–1,6) или ТГВ (относительный риск: 0,8, 95% ДИ 0,5–1,3). Эффективность среди пациентов различных подгрупп, отличающихся по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ), функции почек, распространенности индексной ТЭЛА, локализации тромба при ТГВ и предшествующему парентеральному введению гепарина, в целом совпадала.

Первичной конечной точкой оценки безопасности было большое кровотечение. В исследовании апиксабан статистически превосходил эноксапарин/варфарин в отношении первичной конечной точки оценки безопасности (относительный риск: 0,31, 95% доверительный интервал 0,17–0,55, p-значение <0,0001) (см. таблицу 10).

Таблица 10. Результаты оценки кровотечений в исследовании AMPLIFY

	Апиксабан N=2676 n (%)	Эноксапарин/варфари н N=2689 n (%)	Относительный риск (95%-ный ДИ)
Большое	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17, 0,55)
Большое+КЗНБ К	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36, 0,55)
Незначительное	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54, 0,70)
Все	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53, 0,66)

Частота подтвержденных экспертной оценкой больших кровотечений и КЗНБК всех локализаций в целом была ниже в группе апиксабана по сравнению с группой эноксапарина/варфарина. Подтвержденное экспертной оценкой желудочно-кишечное кровотечение, классифицированное по критериям ISTH как большое, зарегистрировано у 6 (0,2%) пациентов, получавших апиксабан, и 17 (0,6%), получавших эноксапарин/варфарин.

Исследование AMPLIFY-EXT

В исследовании AMPLIFY-EXT в общей сложности 2482 пациента были рандомизированы для получения апиксабана в дозе 2,5 мг перорально два раза в сутки, апиксабана в дозе 5 мг перорально два раза в сутки или плацебо в течение 12 месяцев после завершения первоначального курса лечения антикоагулянтами длительностью от 6 до 12 месяцев. Из них 836 пациентов (33,7%) до включения в исследование AMPLIFY-EXT принимали участие в исследовании AMPLIFY.

Средний возраст пациентов составлял 56,7 года, и 91,7% рандомизированных пациентов имели неспровоцированные ВТЭ события.

В этом исследовании оба режима дозирования апиксабана статистически значимо превосходили плацебо в отношении первичной конечной точки в виде рецидива клинически выраженной ВТЭ (нелетальный ТГВ или нелетальная ТЭЛА) или смерти по любой причине (см. таблицу 11).

Таблица 11. Результаты оценки эффективности в исследовании AMPLIFY-EXT

	Апиксабан	Апиксабан	Плацебо	Относительный риск (95%-ный ДИ)	
	2,5 мг (N=840)	5,0 мг (N=813)	(N=829)	Апикс. 2,5 мг в сравнении с плацебо	Апикс. 5,0 мг в сравнении с плацебо
	n (%)				
Рецидив ВТЭ или смерть по любой причине	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15, 0,40) [‡]	0,19 (0,11, 0,33) [‡]
ТГВ*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
ТЭЛА*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Смерть по любой причине	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Рецидив ВТЭ или смерть, обусловленная ВТЭ	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19(0,11, 0,33)	0,20 (0,11, 0,34)
Рецидив ВТЭ или смерть,	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10, 0,32)	0,19 (0,11, 0,33)

	Апиксабан 2,5 мг (N=840)	Апиксабан 5,0 мг (N=813)	Плацебо (N=829)	Относительный риск (95%- ный ДИ)	
				Апикс. 2,5 мг в сравнении с плацебо	Апикс. 5,0 мг в сравнении с плацебо
обусловленная ССЗ					
Нелетальный ТГВ [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05, 0,26)	0,15 (0,07, 0,32)
Нелетальная ТЭЛА [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22, 1,21)	0,27 (0,09, 0,80)
Смерть, обусловленная ВТЭ	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06, 1,37)	0,45 (0,12, 1,71)

[‡] р-значение < 0,0001

* Для пациентов с более чем одним явлением, входящим в комбинированную конечную точку, сообщается только первое явление (например, если у пациента был ТГВ, а затем ТЭЛА, сообщается только ТГВ)

[†] У отдельных пациентов могли быть зарегистрированы и представлены в обеих классификациях несколько явлений

Эффективность апиксабана в профилактике рецидива ВТЭ оставалась неизменной во всех подгруппах пациентов независимо от возраста, пола, ИМТ и функции почек. Первичной конечной точкой оценки безопасности было возникновение большого кровотечения в течение периода лечения. В данном исследовании частота возникновения большого кровотечения для обеих доз апиксабана не отличалась статистически от частоты для плацебо. Статистически значимых различий в частоте возникновения больших кровотечений + КЗНБК, незначительных и всех кровотечений между группами апиксабана 2,5 мг два раза в сутки и плацебо не выявлено (см. таблицу 12).

Таблица 12. Результаты оценки кровотечений в исследовании AMPLIFY-EXT

	Апиксабан 2,5 мг (N=840)	Апиксабан 5,0 мг (N=811)	Плацебо (N=826)	Относительный риск (95%-ный ДИ)	
				Апикс. 2,5 мг в сравнении с плацебо	Апикс. 5,0 мг в сравнении с плацебо
		n (%)			
Большое	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09, 2,64)	0,25 (0,03, 2,24)
Большое + КЗНБК	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69, 2,10)	1,62 (0,96, 2,73)
Незначительное	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91, 1,75)	1,70 (1,25, 2,31)
Все	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93, 1,65)	1,65 (1,26, 2,16)

Подтвержденное экспертной оценкой желудочно-кишечное кровотечение, классифицированное по критериям ISTH как большое, зарегистрировано у 1 (0,1%)

пациента, получавшего аликсабан в дозе 5 мг два раза в сутки, не зарегистрировано в группе пациентов, получавших аликсабан в дозе 2,5 мг два раза в сутки, и зарегистрировано у 1 (0,1%) пациента, получавшего плацебо.

Дети

Европейское агентство по лекарственным средствам отсрочило выполнение обязательства о предоставлении результатов исследований применения Эликвиса в одной или более подвыборках пациентов детского возраста с венозной или артериальной эмболией и тромбозом (сведения о применении у детей см. в разделе 4.2 «Режим дозирования и способ применения»).

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При приеме внутрь в дозах до 10 мг абсолютная биодоступность аликсабана составляет приблизительно 50%. Аликсабан быстро всасывается и достигает максимальной концентрации (C_{max}) через 3–4 часа после приема таблетки. Прием препарата в дозе 10 мг с пищей не влияет на значения AUC (экспозиция препарата в плазме крови или площадь под кривой «концентрация – время») или C_{max} . Поэтому аликсабан можно принимать с пищей или без нее.

Аликсабан в диапазоне до 10 мг демонстрирует линейную фармакокинетику, т.е. увеличение воздействия пропорционально принятой дозе. При приеме доз 25 мг аликсабан характеризуется ограниченным всасыванием и снижением биодоступности. Параметры воздействия аликсабана характеризуются низкой или умеренной индивидуальной вариабельностью: коэффициент вариации приблизительно 20% и 30% соответственно.

После перорального приема аликсабана в дозе 10 мг в виде 2 размельченных таблеток по 5 мг, суспендированных в 30 мл воды, уровень воздействия лекарственного вещества был сопоставим с таковым после перорального приема 2 целых таблеток аликсабана по 5 мг. После перорального приема аликсабана в дозе 10 мг в виде 2 размельченных таблеток по 5 мг с 30 г яблочного пюре значения C_{max} и AUC были ниже на 21% и 16% соответственно, чем после приема 2 целых таблеток по 5 мг. Такое изменение уровня воздействия не считается клинически значимым.

После введения через назогастральный зонд размельченной таблетки аликсабана по 5 мг, суспендированной в 60 мл 5% водного раствора глюкозы, уровень воздействия аликсабана был сопоставим с уровнем воздействия, наблюдавшимся в других клинических исследованиях с участием здоровых испытуемых, получавших однократно перорально таблетку аликсабана дозировкой 5 мг.

Учитывая предсказуемый и пропорциональный дозе фармакокинетический профиль аликсабана, результаты по биодоступности аликсабана, полученные в проведенных исследованиях, применимы к более низким дозам аликсабана.

Распределение

Связывание с белками крови у человека составляет примерно 87%. Объем распределения (V_{ss}) составляет приблизительно 21 литр.

Биотрансформация

Общий клиренс аликсабана составляет около 3,3 л/ч, период полувыведения - приблизительно 12 ч.

О-деметилирование и гидроксирование по 3-оксопиперидиниловому остатку являются основными путями биотрансформации аликсабана. Аликсабан метаболизируется преимущественно с участием изофермента CYP3A4/5, в меньшей степени - изоферментов CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 и 2J2. Неизмененный аликсабан является основным активным веществом, циркулирующим в плазме крови человека, в то время как активные циркулирующие в кровотоке метаболиты отсутствуют. Аликсабан

является субстратом транспортных белков, Р-гликопротеина (Р-gp) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP).

Элиминация

Существует несколько путей элиминации апиксабана. Приблизительно 25% принятой дозы обнаруживается в виде метаболитов, большая часть которых находится в кале. Почечная экскреция апиксабана составляет приблизительно 27% от общего клиренса. Также возможна дополнительная экскреция через желчевыводящие пути и непосредственно через кишечник.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) отмечались более высокие значения концентрации апиксабана в плазме крови, чем у более молодых пациентов, при этом среднее значение AUC было приблизительно на 32% выше, а разницы C_{max} не выявлено.

Нарушение функции почек

Наличие у пациента нарушенной функции почек не влияет на максимальную концентрацию апиксабана в плазме крови. Отмечалось повышение концентрации апиксабана, которое коррелировало со степенью нарушения функции почек, оценивавшейся по значениям клиренса креатинина. У лиц с легкой (клиренс креатинина 51–80 мл/мин), умеренной (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) и тяжелой степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) концентрации апиксабана в плазме крови (AUC) возрастали на 16, 29 и 44% соответственно, по сравнению с таковыми у лиц, имевших нормальные значения клиренса креатинина. Нарушение функции почек не оказывало очевидного влияния на взаимосвязь между концентрацией апиксабана в плазме крови и его анти-Ха-факторной активностью.

У пациентов с терминальной стадией болезни почек (ТСБП) значение AUC апиксабана после однократного приема в дозе 5 мг сразу после окончания гемодиализа было выше на 36% значения AUC у пациентов с нормальной функцией почек. Гемодиализ, начатый через два часа после однократного приема апиксабана в дозе 5 мг, вызывал снижение значения AUC на 14% у пациентов с ТСБП, что соответствует диализному клиренсу апиксабана 18 мл/мин. Таким образом, маловероятно, что гемодиализ является эффективным методом терапии при передозировке апиксабана.

Нарушение функции печени

В исследовании, в котором сравнивались 8 пациентов с легким нарушением функции печени (класс А по классификации Чайлда—Пью, балл 5 (n=6) и балл 6 (n=2)) и 8 пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлда—Пью, балл 7 (n=6) и балл 8 (n=2)) с контрольной группой из 16 здоровых добровольцев, фармакокинетические и фармакодинамические параметры после приема однократной дозы апиксабана 5 мг у пациентов с нарушением функции печени не изменялись. Изменения анти-Ха-факторной активности и МНО (Международное нормализованное время) у здоровых пациентов и пациентов с легкой и умеренной степенью нарушения функции почек были сопоставимыми.

Пол

Воздействие апиксабана на организм женщин приблизительно на 1% превышало воздействие на мужчин.

Раса и этническое происхождение

Результаты исследований фазы I не показали значимых различий в фармакокинетике апиксабана между представителями европеоидной, монголоидной и негроидной рас. Результаты популяционного фармакокинетического анализа у пациентов, получавших апиксабан, в целом, соответствовали результатам фазы I.

Масса тела

У пациентов с массой тела более 120 кг концентрация апиксабана в плазме крови была приблизительно на 30% ниже, чем у пациентов с массой тела от 65 кг до 85 кг, а у

пациентов с массой тела менее 50 кг данный показатель был приблизительно на 30% выше.

Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики

Зависимость между концентрацией апиксабана и его анти-Ха-факторной активностью наилучшим образом описывается с использованием линейной модели. Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики апиксабана у пациентов соответствуют таковым у здоровых добровольцев.

5.3. Данные доклинической безопасности

Данные, полученные в ходе доклинических стандартных исследований фармакологической безопасности, исследований токсичности апиксабана при многократном применении, генотоксичности, канцерогенного потенциала, репродуктивной и эмбриофетальной токсичности, а также токсичности у молодых животных, не выявили особой опасности препарата для человека.

Основными эффектами, выявленными в исследованиях токсичности апиксабана при многократном применении, были эффекты, связанные с фармакодинамическим действием препарата на параметры свертываемости крови. В исследованиях токсичности рост тенденции к кровотечениям был минимальным или отсутствовал. Однако экстраполировать эти результаты на человека следует с осторожностью, так как они могут быть обусловлены более низкой чувствительностью к действию препарата видов животных, используемых в доклинических исследованиях, по сравнению с человеком. В молоке крыс обнаружено высокое соотношение содержания препарата в молоке и материнской плазме (C_{max} около 8, AUC около 30), возможно, из-за активного транспорта в молоко.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Лактоза безводная

Целлюлоза микрокристаллическая

Натрия кроскармеллоза

Магния стеарат

Натрия лаурилсульфат

Состав оболочки:

для дозировки 2,5 мг – Опадрай® II желтый (гипромеллоза, лактозы моногидрат, титана диоксид (E171), триацетин, краситель железа оксид желтый (E 172));

для дозировки 5 мг - Опадрай® II розовый (гипромеллоза, лактозы моногидрат, титана диоксид (E171), триацетин, краситель железа оксид красный (E172)).

6.2 Несовместимость

Неприменимо.

6.3 Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из поливинилхлорида/поливинилдихлорида и фольги алюминиевой.

По 2 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Весь неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Пфайзер Эйч Си Пи Корпорэйшн, США

235 Ист 42 Стрит, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10017-5755 США

Тел.: 212-573-2323

Факс: 212-573-1895

7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

*Фиалиал компании Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) в Республике Казахстан
Республика Казахстан, г. Алматы, 050000, Медеуский район, пр. Н. Назарбаева, д. 100/4
тел.: +7 (727) 250 09 16*

факс: +7 (727) 250 42 09

электронная почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5№020719

РК-ЛС-5№020720

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 24 июля 2014.

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 11 июля 2019.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>