

Лекарственный препарат (ЛП) АПИКСАБАН, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг, 5 мг

Информационное письмо для специалистов системы здравоохранения

Данный перечень рекомендаций предназначен для снижения риска развития кровотечений при использовании ЛП АПИКСАБАН, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг, 5 мг (МНН: аписабан) в популяции пациентов, для которых он показан.

Данное *информационное письмо* следует использовать вместе с *общей характеристикой лекарственного препарата (ОХЛП)* АПИКСАБАН, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг, 5 мг (далее ЛП АПИКСАБАН).

ЛП АПИКСАБАН показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для:

- профилактики венозной тромбэмболии после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава.

- профилактики инсульта и системной тромбэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс II и выше по классификации NYHA)). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца.

- лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

1. Общие рекомендации по дозированию для всех показаний

Показание к применению	Рекомендуемая доза
1. Профилактика венозной тромбэмболии после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава	2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12-24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава от 10 до 14 дней.
2. Профилактика инсульта и системной тромбэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска	5 мг два раза в сутки У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки: - при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). Терапию следует продолжать длительное время.
3. Лечение ТГВ, ТЭЛА	10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5

	<p>мг 2 раза в сутки</p> <p>Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений.</p>
<p>4. Профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА</p>	<p>2,5 мг два раза в сутки после, как минимум, 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА апиксабаном в дозе 5 мг два раза в сутки или другим антикоагулянтом</p> <p>Общую длительность терапии следует подбирать индивидуально после тщательной оценки соотношения пользы от приема препарата и риска развития кровотечения</p>

2. Переход с или на терапию другими ЛП

<p>Переход с или на терапию парентеральными антикоагулянтами</p>	<p>Перевод с парентеральных антикоагулянтов на ЛП АПИКСАБАН и наоборот можно проводить в момент следующего запланированного приема отменяемого препарата (при этом очередная доза отменяемого препарата не принимается).</p>
<p>Переход с или на варфарин или другие антагонисты витамина К</p>	<p>Перевод пациентов с терапии варфарином или другими антагонистами витамина К на терапию препаратом АПИКСАБАН следует проводить при значении международного нормализованного отношения (МНО) у пациента ниже 2,0.</p> <p>Следует продолжать терапию ЛП АПИКСАБАН в течение 48 ч после приема первой дозы варфарина или других антагонистов витамина К. Через 48 ч следует проконтролировать МНО перед приемом следующей дозы ЛП АПИКСАБАН. Совместный прием варфарина (или другого антагониста витамина К) и ЛП АПИКСАБАН следует продолжать до достижения МНО > 2,0. При достижении МНО > 2,0 прием ЛП АПИКСАБАН следует прекратить.</p>
<p>Кардиоверсия</p>	<p>Пациенты с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, могут начать или продолжить применение ЛП АПИКСАБАН.</p> <p>Пациентам, не проходившим лечение антикоагулянтами, перед проведением кардиоверсии необходимо назначить по крайней мере 5 доз ЛП АПИКСАБАН по 5 мг два раза в сутки.</p> <p>В случае если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз ЛП АПИКСАБАН необходимо принять нагрузочную дозу в 10 мг с последующим приемом 5 мг два раза в сутки. Следует уменьшить нагрузочную дозу до 5 мг с последующим приемом 2,5 мг два раза в сутки, если пациент подходит под категорию для снижения дозы (см. раздел «1. Общие рекомендации по дозированию для всех</p>

	<p>показаний»). Необходимо принять нагрузочную дозу, по крайней мере, за 2 часа до проведения кардиоверсии.</p> <p>Перед проведением кардиоверсии необходимо получить подтверждение о надлежащем приеме ЛП АПИКСАБАН. При принятии решения о назначении и продолжительности лечения необходимо опираться на установленные рекомендации по применению антикоагулянтов у пациентов, которым требуется проведение кардиоверсии.</p> <p>При временном <i>перерыве</i> в лечении препаратом (случайном или преднамеренном) <i>возрастает риск тромбоза</i>. 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.</p>
--	---

3. Способ применения

<p>Способ применения</p>	<p>ЛП АПИКСАБАН принимают внутрь независимо от приема пищи.</p> <p><i>В случае пропуска</i> приема ЛП следует <i>принять как можно скорее</i>, а в дальнейшем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с исходной схемой.</p> <p>Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, таблетку ЛП АПИКСАБАН можно измельчить и развести в воде или в 5 % водной декстрозе (5ДВ), или в яблочном соке, или смешать с яблочным пюре и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку ЛП АПИКСАБАН можно измельчить и развести в 60 мл воды или 5ДВ и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд.</p> <p>Лекарственное вещество в измельченных таблетках ЛП АПИКСАБАН сохраняет стабильность в воде, 5ДВ, яблочном соке и яблочном пюре до 4 часов.</p>
---------------------------------	--

4. Применение у особых групп пациентов

<p>Пожилой возраст</p>	<p>Коррекции дозы препарата у пациентов пожилого возраста не требуется (исключение составляют пациенты, указанные в пункте 2 таблицы 1. «Общие рекомендации по дозированию для всех показаний»).</p>
<p>Нарушение функции почек</p>	<p>Для пациентов с нарушением функции почек <i>легкой или средней степени</i> применимы следующие рекомендации</p> <ul style="list-style-type: none"> - Не требуется коррекции дозы при применении ЛП АПИКСАБАН для профилактики ТГВ у

	<p>пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, для лечения ТГВ, для лечения ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ, ТЭЛА.</p> <p>- При применении ЛП АПИКСАБАН у пациентов с фибрилляцией предсердий и концентрацией креатинина $> 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) в плазме крови, в сочетании с возрастом > 80 лет или массой тела < 60 кг требуется снижение дозы препарата, как описано выше. При отсутствии соответствия другим критериям для снижения дозы (возраст, масса тела) коррекции терапии не требуется.</p> <p>У пациентов с нарушением функции почек <i>тяжелой степени</i> (с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин) применимы следующие рекомендации:</p> <p>- ЛП АПИКСАБАН следует применять с осторожностью для профилактики ТГВ у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, для лечения ТГВ, для лечения ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ, ТЭЛА;</p> <p>- У пациентов с фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана 2,5 мг два раза в сутки. Нет данных о применении апиксабана у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин, а также у пациентов, находящихся на диализе. В связи с этим применение ЛП АПИКСАБАН у таких пациентов противопоказано.</p>
<p>Нарушение функции печени</p>	<p>- ЛП АПИКСАБАН противопоказан у пациентов с заболеваниями печени, сопровождающимися нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Применение препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью противопоказано.</p> <p>- Следует соблюдать осторожность при приеме ЛП АПИКСАБАН пациентами с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класса А или В по классификации Чайлд-Пью), при этом коррекции дозы не требуется.</p> <p>- 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 ЛП АПИКСАБАН у пациентов этой группы.</p>

	<i>Следует оценить функцию печени до начала терапии препаратом АПИКСАБАН.</i>
Масса тела	Коррекции дозы в зависимости от массы тела пациента не требуется (исключение составляют пациенты, указанные в пункте 2 таблицы 1. «Общие рекомендации по дозированию для всех показаний»).
Пол	Коррекции дозы препарата в зависимости от пола пациента не требуется.
Раса и этническое происхождение	Коррекции дозы препарата в зависимости от расы или этнического происхождения пациента не требуется.

5. Информация по профилактике риска кровотечений (включая тактику ведения пациентов)

Противопоказания к применению	к	<ul style="list-style-type: none"> - Гиперчувствительность к аписабану или к любому из вспомогательных веществ ЛП; - Активное клинически значимое кровотечение; - Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений; - Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; 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; - Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе; - Беременность; - Период грудного вскармливания; - Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), 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.
Применение осторожностью	с <ul style="list-style-type: none"> У пациентов с риском развития кровотечений: <ul style="list-style-type: none"> - При одновременном применении ЛП АПИКСАБАН с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) (в том числе с ацетилсалициловой кислотой (АСК)), антиагрегантами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и ингибиторами обратного захвата серотонина и норэпинефрина (норадреналина); - Одновременное применение ЛПАПИКСАБАН и АСК у пожилых пациентов требует осторожности ввиду потенциально более высокого риска кровотечения.
Мониторинг	<ul style="list-style-type: none"> - Необходимо тщательно наблюдать пациентов на предмет признаков кровотечения. - Применение ЛП АПИКСАБАН <i>следует прекратить</i> при развитии тяжелого кровотечения. - Хотя терапия ЛП АПИКСАБАН не требует постоянного мониторинга его концентрации в крови, иногда может быть целесообразным проведение калиброванного количественного анализа анти-Ха-факторной активности в тех исключительных случаях, когда данные о воздействии аписабана могут способствовать принятию клинических решений, например, при передозировке и экстренном оперативном вмешательстве.
Действия при развитии кровотечения	<p>Необходимо <i>прекратить</i> применение препарата при появлении тяжелого кровотечения.</p> <p>При возникновении осложнения в виде кровотечения терапия препаратом должна быть <i>остановлена</i>; также необходимо установить источник кровотечения.</p> <p>Среди возможных <i>вариантов остановки кровотечения</i> могут быть рассмотрены хирургический гемостаз или трансфузия свежемороженой плазмы, при жизнеугрожающих состояниях, которые невозможно контролировать с помощью вышеперечисленных методов, можно рассмотреть возможность введения концентрата протромбинового комплекса (КПК) или рекомбинантного фактора свертывания крови VIIa. У здоровых добровольцев обратимость фармакодинамических эффектов аписабана по результатам теста генерации тромбина наблюдалась после инфузии КПК, содержащего 4 фактора свертывания крови. Однако опыт клинического применения КПК, содержащего 4 фактора свертывания крови, с целью остановки кровотечения у пациентов, получающих препарат АПИКСАБАН, отсутствует.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Опыта применения рекомбинантного фактора VIIa у пациентов, получающих терапию аписабаном, на данный момент нет. - В случае передозировки данного препарата (развития

	кровотечения) можно рассмотреть вопрос о применении активированного угля. Антидот к апиксабану не известен. Не ожидается, что применение гемодиализа при передозировке апиксабана будет эффективной мерой.
--	--

6. Особо важная информация по безопасности

Хирургически и инвазивные процедуры	<p>- Применение ЛП АПИКСАБАН <i>следует прекратить</i> не менее чем за 48 часов до плановой операции или инвазивной процедуры со средним или высоким риском кровотечения.</p> <p>Сюда относятся вмешательства, при которых вероятность клинически значимого кровотечения не исключена или для которых риск кровотечения неприемлем.</p> <p>- Применение ЛП АПИКСАБАН <i>следует прекратить</i> не менее чем за 24 часа до плановой операции или инвазивной процедуры с низким риском кровотечения. Сюда относятся вмешательства, при которых ожидается минимальное, некритическое по локализации или легко контролируемое кровотечение</p> <p>- Если операцию или инвазивную процедуру нельзя откладывать, их нужно проводить с надлежащей осторожностью, учитывая повышенный риск кровотечения. Следует соотнести риск кровотечения и необходимость экстренного вмешательства. При неклапанной фибрилляции предсердий обычно не требуется применение «терапии моста» в течении 24-48 ч после отмены ЛП АПИКСАБАН перед хирургическими вмешательствами.</p> <p>- После инвазивной процедуры или хирургического вмешательства применение ЛП АПИКСАБАН <i>следует возобновить как можно скорее</i> при условии, что это допускает клиническая ситуация и установлен достаточный гемостаз (информация о кардиоверсии приведена в таблице 2. «Переход с или на терапию другими ЛП»).</p> <p>- У пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию ЛП АПИКСАБАН перед катетерной аблацией.</p>
Временное прекращение терапии	<p><i>Прекращение применения</i> ЛП АПИКСАБАН по причине активного кровотечения, плановой операции или инвазивной процедуры <i>увеличивает для пациента риск тромбоза.</i></p> <p>Перерывов в лечении следует избегать, и, если по какой-либо причине требуется временное прекращение антикоагулянтной терапии ЛП АПИКСАБАН, ее следует возобновить как можно скорее.</p>
Выполнение спинальной, эпидуральной анестезии или пункций у пациентов, получающих ЛП	<p><i>При выполнении спинальной или эпидуральной анестезии</i> либо диагностической пункции данных областей у пациентов, получающих антитромботические средства с целью профилактики</p>

АПИКСАБАН

тромбоэмболий, *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 средств, влияющих на гемостаз.

- Установленные эпидуральные или субарахноидальные катетеры *должны быть удалены как минимум за 5 ч* до введения первой дозы ЛП АПИКСАБАН.
- Риск также может возрастать при травматичных или повторных эпидуральных или спинальных пункциях.
- Пациентов необходимо часто проверять на предмет проявлений и симптомов неврологического дефицита (например, онемение или слабость в ногах, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологического отклонения от нормы необходимо проведение срочной диагностики и лечения. До нейроаксиального вмешательства врачу следует проанализировать соотношение потенциальной пользы и риска для пациентов, которые получают антикоагулянтную терапию или будут получать ее для профилактики тромбоза.
- Клинический опыт применения аписабана у пациентов с установленным интратекальным или эпидуральным катетером отсутствует. В случае необходимости данной ситуации, основываясь на фармакокинетических особенностях аписабана, следует соблюдать интервал в 20-30 ч (т.е. 2 периода полувыведения) между последней принятой дозой аписабана и удалением катетера, таким образом, как минимум одна доза аписабана должна быть пропущена до удаления катетера. Следующую дозу аписабана можно применять не ранее чем через 5 часов после извлечения катетера. Как и в случае со всеми новыми антикоагулянтными лекарственными препаратами, опыт применения аписабана при нейроаксиальной блокаде ограничен, и поэтому в такой ситуации следует соблюдать исключительную осторожность

Рецидив тромбоэмболии

Прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК), включая ЛП АПИКСАБАН, не рекомендуются для применения у пациентов с диагностированным антифосфолипидным синдромом (АФС) и тромбозами в анамнезе, особенно при наличии всех трех положительных тестов (на выявление волчаночного антикоагулянта, антител против кардиолипина и антител против бета-2-гликопротеина I). У этих пациентов применение ППОАК может приводить к повышению частоты рецидивов тромботических явлений по сравнению с антагонистами витамина К. Эффективность и безопасность ЛП АПИКСАБАН у

	пациентов с АФС не установлены.
Группы пациентов с ограниченным опытом применения апиксабана	<ul style="list-style-type: none"> - Опыт применения тромболитических средств для лечения острого ишемического инсульта у пациентов, получающих апиксабан, весьма ограничен. - Безопасность и эффективность апиксабана у пациентов с искусственными клапанами сердца с фибрилляцией предсердий и без нее не изучалась. Применение ЛП АПИКСАБАН для этой группы пациентов не рекомендуется. - Не рекомендуется заменять терапию нефракционированным гепарином на ЛП АПИКСАБАН в период инициации терапии пациентов с ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой, возможным проведением тромболизиса или тромбэктомии легочной артерии, так как безопасность и эффективность апиксабана в данных клинических ситуациях не установлены. - Эффективность и безопасность апиксабана при лечении ТГВ, лечении ТЭЛА и профилактике рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА (лВТЭ) у пациентов с активно прогрессирующим злокачественным новообразованием не установлены. - Эффективность и безопасность апиксабана в клинических исследованиях у пациентов после оперативного вмешательства по поводу перелома шейки бедра не оценивались. Поэтому он не рекомендуется для данных пациентов.

7. Консультирование пациентов

Предупреждение пациентов о риске кровотечения	Для удобства предоставления информации разработана <i>памятка для пациентов</i> . Ознакомьте с ней Ваших пациентов, при необходимости разъясните и убедитесь в правильном понимании информации пациентом
--	--

Специалисты системы здравоохранения могут сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР)

109012, г. Москва, Россия, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Тел.: +7 (499) 578-02-63

Многоканальный тел.: +7 (499) 578-06-70

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Адрес в интернете: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения

«Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК

Адрес: 010000, г. Астана, ул. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет»

Многоканальный тел: +7 7172 78 98 28

E-mail: farm@dari.kz

Адрес в интернете: www.ndda.kz

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а

Многоканальный тел: +375 17 299 55 14

Факс: +375 17 299 53 58

E-mail: rcpl@rcech.by

Адрес в интернете: www.rcech.by

Республика Армения

Научный Центр Экспертизы Лекарств и Медицинских Технологий

им. академика Э. ГАБРИЕЛЯНА

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

Многоканальный тел: + 374 60 83 00 73

Адрес в интернете: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве

Здравоохранения Кыргызской Республики

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

Многоканальный тел: 0800 800 26 26

E-mail: dlomt@pharm.kg

Адрес в интернете: www.pharm.kg

О любых предполагаемых нежелательных реакциях также можно сообщить в ООО «ПРОМОМЕД РУС»:

Российская Федерация, 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13.

Тел.: +7 (495) 640-25-28

E-mail: hot_line@promomed.pro

Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности лекарственного препарата.