



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

РУКОВОДИТЕЛЬ

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

13.08.2025 № 01И-831/25

На № _____ от _____

Об образовательных материалах
по безопасности лекарственного
препарата Апиксоред (апиксабан)



2632578

Субъекты обращения
лекарственных средств

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств образовательные материалы для специалистов системы здравоохранения и пациентов, разработанные компанией Д-р Редди'с Лабораторис Лтд. (Индия) в качестве дополнительных мер минимизации рисков, связанных с применением лекарственного препарата Апиксоред (апиксабан), таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Приложения: 1. Руководство для специалистов здравоохранения на 26 л.
в 1 экз.
2. Карточка-памятка для пациента на 1 л. в 1 экз.

А.В. Самойлова

Очень важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата. Это позволяет осуществлять непрерывный мониторинг соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Если Вам стало известно о развитии нежелательной реакции, об этом следует сообщить Представительство фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.» по электронной почте adverse@drreddys.com или по телефону +7 (495) 795-39-39. Также информация о развитии нежелательной реакции может быть внесена в базу данных АИС «Фармаконадзор/Мониторинг КИ ЛС» Росздравнадзора. При отсутствии доступа в базу данных сообщения направляются в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) по электронной почте npr@roszdravnadzor.gov.ru или по адресу 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

- Данное Руководство для специалистов здравоохранения является мерой по минимизации рисков и содержит важную информацию о безопасности.
- Руководство по назначению не является заменой ОХЛП для препарата Апиксоред (Апиксабан).
- Обращайтесь к ОХЛП, чтобы получить полную информацию о назначении препарата.

Этот образовательный материал предоставлен для дополнительного снижения риска кровотечений, связанных с применением Апиксоред (Апиксабан), и для обучения медицинских работников управлению этим риском.

Содержание

Карточка-памятка для пациента	3
Показание к применению: Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НКФП) с одним или несколькими факторами риска	
Рекомендации по подбору дозы	4
Снижение дозы	4
Пропуск дозы	5
Пациенты с почечной недостаточностью	5
Пациенты с печеночной недостаточностью	6
Пациенты, которым проводят катетерную абляцию	6
Пациенты, которым проводят кардиоверсию	6
Показание к применению: Терапия тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика рецидива ТГВ и ТЭЛА у взрослых	
Рекомендации по подбору дозы	7
Пропуск дозы	8
Пациенты с почечной недостаточностью	8
Пациенты с печеночной недостаточностью	8
Пациенты с гемодинамически нестабильной ТЭЛА или пациенты, нуждающиеся в тромболитической или эмболизационной в легочной артерии	9
Пациенты с активным онкологическим заболеванием	9
Показание к применению: Профилактика венозных тромботических осложнений (ВТО) у взрослых пациентов, перенесших плановое эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава.	
Рекомендации по подбору дозы	10
Пропуск дозы	10
Пациенты с почечной недостаточностью	10
Пациенты с печеночной недостаточностью	11
Переход на апиксабан и с терапии апиксабаном	12
Популяции, потенциально подверженные повышенному риску кровотечения	13
Хирургические и инвазивные процедуры	16
Временное прекращение лечения	16
Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция	16

Лечение передозировки и кровотечений	18
Использование анализов на свертываемость крови.....	18
Список литературы	20

Карточка-памятка для пациента

Каждому пациенту, которому назначают апиксабан 2,5 мг или 5 мг, должна быть предоставлена карточка-памятка для пациента, а также должны быть объяснены важность и последствия антикоагулянтной терапии. Карточка-памятка для пациента прилагается к упаковкам апиксабана по 2,5 мг и 5 мг вместе с листком-вкладышем.

В частности, врач, назначающий препарат, должен поговорить с пациентами о важности соблюдения режима лечения, симптомах кровотечения и о том, когда следует обратиться за помощью к медицинскому работнику.

Эта карточка-памятка для пациента предоставляет медицинским работникам информацию об антикоагулянтной терапии и содержит важную контактную информацию на случай неотложных ситуаций.

Пациентам следует рекомендовать постоянно носить с собой карточку-памятку для пациента и показывать ее всем медицинским работникам. Им также нужно напомнить о необходимости информировать медицинских работников о том, что они принимают апиксабан, в тех случаях, когда им требуется проведение хирургического вмешательства или инвазивных процедур.

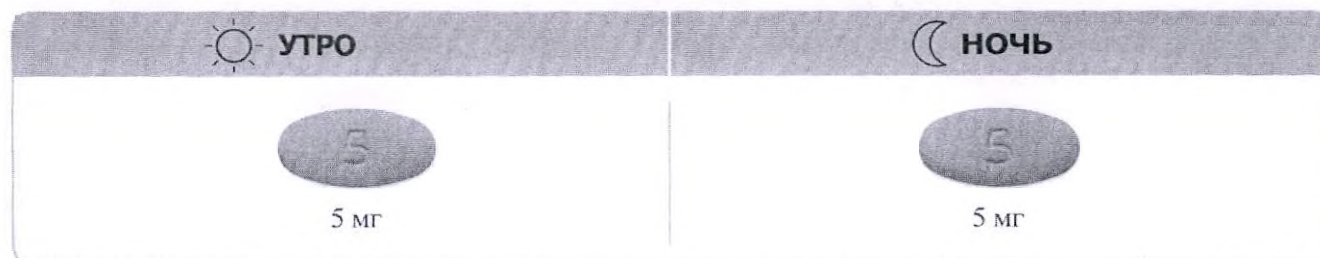
Показание к применению: Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НКФП) с одним или несколькими факторами риска^{1, 2}

Факторы риска инсульта при НКФП включают перенесенный ранее инсульт или транзиторную ишемическую атаку, возраст ≥ 75 лет, артериальную гипертензию, сахарный диабет и сердечную недостаточность с клиническими проявлениями (II-IV класс по Нью-Йоркской классификации (NYHA)).

Рекомендации по подбору дозы

Рекомендуемая доза апиксабана составляет 5 мг при приеме два раза в сутки, запивая водой, независимо от приема пищи. Терапию следует продолжать в течение длительного времени (рисунок 1).

Рисунок
1



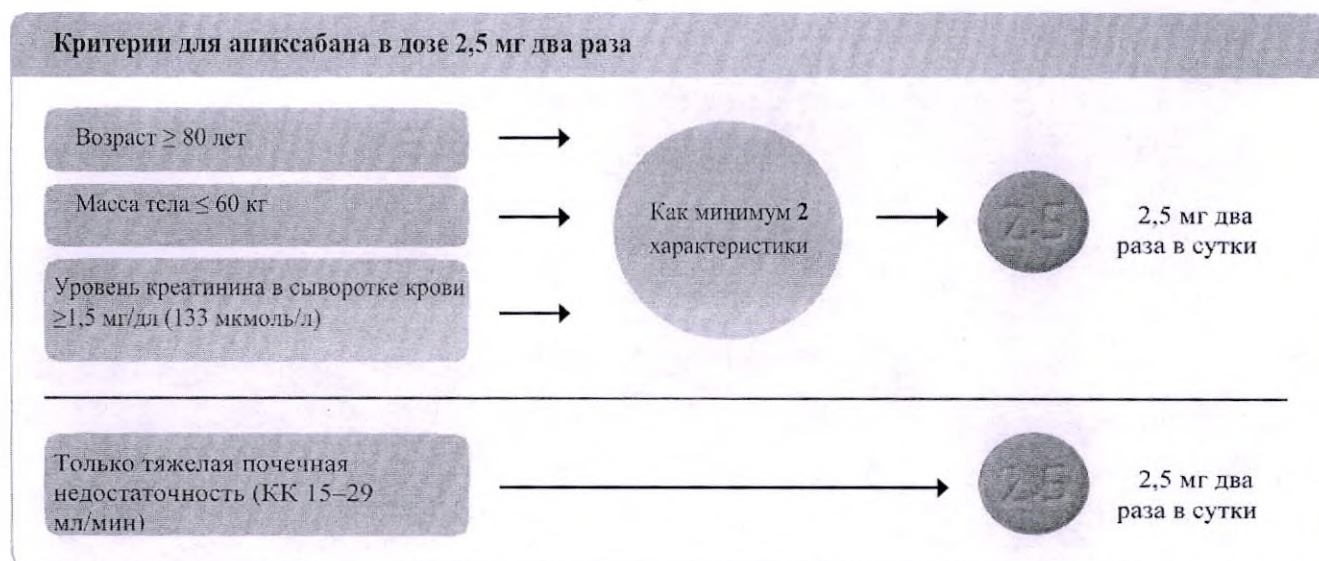
Пациентам, которые не могут проглотить таблетки целиком, разрешается измельчить таблетки апиксабана и суспендировать их в воде, 5 % растворе глюкозы в воде (G5W) или в яблочном соке, или смешать с яблочным пюре и сразу же принять внутрь. В качестве альтернативы таблетки апиксабана можно измельчить и суспендировать в 60 мл воды или G5W и сразу же ввести их через назогастральный зонд. Измельченные таблетки апиксабана сохраняют стабильность в воде, G5W, яблочном соке и яблочном пюре в течение 4 часов.

Снижение дозы

У пациентов как минимум с двумя из следующих характеристик: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг или уровень креатинина в сыворотке крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) – рекомендуемая доза апиксабана составляет 2,5 мг при приеме внутрь два раза в сутки (рисунок 2).

Пациенты с критериями исключения в виде тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина [КК] 15-29 мл/мин) также должны получать апиксабан в дозе 2,5 мг два раза в сутки (рисунок 2).

Рисунок 2



Пропуск дозы

При пропуске дозы пациенту следует принять аписабан немедленно и затем продолжить принимать препарат два раза в сутки, как ранее.

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациенты с почечной недостаточностью	
Диализ	Не рекомендовано
Почечная недостаточность (КК < 15 мл/мин)	Не рекомендовано
Тяжелая почечная недостаточность (КК 15–29 мл/мин)	Снижение дозы до 2,5 мг два раза в сутки
Легкая (КК 51–80 мл/мин) или умеренная (КК 30–50 мл/мин) почечная недостаточность	5 мг два раза в сутки. Коррекция дозы не требуется, если пациент не удовлетворяет критериям снижения дозы до 2,5 мг два раза в сутки в зависимости от возраста, массы тела и/или уровня креатинина в сыворотке крови (см. раздел «Режим дозирования»)

Пациенты с печеночной недостаточностью

Печеночная недостаточность	
Заболевание печени, связанное с коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения	Противопоказано
Тяжелая печеночная недостаточность	Не рекомендовано
Легкая или умеренная печеночная недостаточность (класс А или В по Чайлд-Пью)	Применение с осторожностью Коррекция дозы не требуется

Перед началом приема апиксабана следует определить показатели функции печени. Пациенты с повышением уровня ферментов печени аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ) $> 2 \times$ ВГН или общего билирубина $\geq 1,5 \times$ ВГН были исключены из клинических исследований. Поэтому апиксабан следует применять с осторожностью в этой популяции.

Пациенты, которым проводят катетерную абляцию

Применение апиксабана может быть продолжено у пациентов, которым проводится катетерная абляция по поводу фибрилляции предсердий.

Пациенты, которым проводят кардиоверсию

Терапия апиксабаном может быть начата или продолжена у пациентов с НКФП, которым может потребоваться кардиоверсия.

У пациентов, ранее не получавших антикоагулянты, перед кардиоверсией следует рассмотреть возможность исключения тромба левого предсердия с помощью визуализации (например, чреспищеводной эхокардиографии [ЧПЭхоКГ] или компьютерной томографии [КТ]) в соответствии с установленными медицинскими рекомендациями. Пациентам, у которых ранее был обнаружен внутрисердечный тромб, перед проведением кардиоверсии следует соблюдать установленные медицинские рекомендации.

Состояние пациента	Соответствует ли пациент критериям для снижения дозы?	Режим дозирования
Начало лечения апиксабаном	Нет	5 мг два раза в сутки в течение как минимум 2,5 дней (5 однократных доз) перед кардиоверсией
	Да	2,5 мг два раза в сутки в течение как минимум 2,5 дней (5 однократных доз) перед кардиоверсией
Время до кардиоверсии недостаточно для приема 5	Нет	Нагрузочная доза 10 мг как минимум за 2 часа до кардиоверсии, затем по 5 мг два раза в сутки

доз апиксабана	Да	Нагрузочная доза 5 мг как минимум за 2 часа до кардиоверсии, затем по 2,5 мг два раза в сутки
----------------	----	---

У всех пациентов, которым проводят кардиоверсию, до проведения кардиоверсии следует получить подтверждение того, что пациент получал апиксабан в соответствии с назначением. При принятии решения о начале и продолжительности терапии следует учитывать разработанные руководства по антикоагулянтной терапии у пациентов, которым проводят кардиоверсию.

Показание к применению: Терапия тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика рецидива ТГВ и ТЭЛА у взрослых

Рекомендации по подбору дозы

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

Согласно имеющимся медицинским рекомендациям, короткая продолжительность лечения (но не менее 3 месяцев) должна быть выбрана при наличии значительных преходящих/обратимых факторов риска (например, недавно проведенное хирургическое вмешательство, травма, иммобилизация).

Рекомендуемая доза апиксабана для профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА составляет 2,5 мг внутрь два раза в сутки, запивая водой, независимо от приема пищи.

При показании к применению «профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА» лечение следует начинать с приема дозы 2,5 мг два раза в сутки после завершения 6 месяцев лечения апиксабаном в дозе 5 мг два раза в сутки или другим антикоагулянтом, как показано на рисунке 3.

Рисунок 3

СХЕМА	☀ УТРО	🌙 НОЧЬ	СУТОЧНАЯ ДОЗА
Лечение острого ТГВ или ТЭЛА (не менее 3 месяцев)			
День 1-7: → 10 мг два раза в сутки	 5 мг	 5 мг	20 мг
День 8 и далее: → 5 мг два раза в	 5 мг	 5 мг	10 мг
Профилактика рецидива ТГВ и/или ТЭЛА после завершения 6 месяцев лечения антикоагулянтами			
2,5 мг два раза в сутки →	 2,5 мг	 2,5 мг	5 мг

Решение о продолжительности общей терапии следует принимать в индивидуальном порядке после тщательной оценки пользы терапии и риска развития кровотечения.

Пациентам, которые не могут проглотить таблетки целиком, разрешается измельчить таблетки апиксабана и суспендировать их в воде, 5 % растворе глюкозы в воде (G5W) или в яблочном соке, или смешать с яблочным пюре и сразу же принять внутрь. В качестве альтернативы таблетки апиксабана можно измельчить и суспендировать в 60 мл воды или G5W и сразу же ввести их через назогастральный зонд. Измельченные таблетки апиксабана сохраняют стабильность в воде, G5W, яблочном соке и яблочном пюре в течение 4 часов.

Пропуск дозы

При пропуске дозы пациенту следует принять апиксабан немедленно и затем продолжить принимать препарат два раза в сутки, как ранее.

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациенты с почечной недостаточностью	
Диализ	Не рекомендовано
Почечная недостаточность (КК < 15 мл/мин)	Не рекомендовано
Тяжелая почечная недостаточность (КК 15–29 мл/мин)	Применение с осторожностью
Легкая (КК 51–80 мл/мин) или умеренная (КК 30–50 мл/мин) почечная недостаточность	Коррекция дозы не требуется

Пациенты с печеночной недостаточностью

Печеночная недостаточность	
Заболевание печени, связанное с коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения	Противопоказано
Тяжелая печеночная недостаточность	Не рекомендовано
Легкая или умеренная печеночная недостаточность (класс А или В по Чайлд-Пью)	Применение с осторожностью Коррекция дозы не требуется

Перед началом приема апиксабана следует определить показатели функции печени. Пациенты с повышением уровня ферментов печени АЛТ/АСТ > 2 x ВГН или общего билирубина $\geq$ 1,5 x ВГН были исключены из клинических исследований. Поэтому апиксабан следует применять с осторожностью в этой популяции.

Гемодинамически нестабильные пациенты с ТЭЛА или пациенты, нуждающиеся в тромболизе или эмболэктомии в легочной артерии

Апиксабан не рекомендуется применять в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у пациентов с ТЭЛА в случае нестабильной гемодинамики или возможного проведения тромболиза или эмболэктомии в легочной артерии.

Пациенты с активным онкологическим заболеванием

Пациенты с активной стадией онкологического заболевания могут входить в группу высокого риска как венозной тромбоэмболии, так и эпизодов кровотечений. При рассмотрении вопроса о применении апиксабана для лечения ТГВ или ТЭЛА у пациентов с онкологическим заболеванием следует провести тщательную оценку соотношения пользы и рисков.

Показание к применению: Профилактика венозных тромбозмболических осложнений (ВТО) у взрослых пациентов, перенесших плановое эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава.

Рекомендации по подбору дозы

Рекомендуемая доза апиксабана составляет 2,5 мг при приеме два раза в сутки, запивая водой, независимо от приема пищи. Начальную дозу следует принимать через 12-24 часа после хирургического вмешательства.

При принятии решения о времени приема в течение этого временного окна врачи могут учитывать возможные преимущества ранней антикоагулянтной терапии для профилактики ВТО, а также риски возникновения кровотечения в послеоперационном периоде.

У пациентов, перенесших **эндопротезирование тазобедренного сустава**, рекомендуемая продолжительность лечения составляет от **32 до 38 дней**.

У пациентов, перенесших **эндопротезирование коленного сустава**, рекомендуемая продолжительность лечения составляет от **10 до 14 дней**.

Пациентам, которые не могут проглотить таблетки целиком, разрешается измельчить таблетки апиксабана и суспендировать их в воде, 5 % растворе глюкозы в воде (G5W) или в яблочном соке, или смешать с яблочным пюре и сразу же принять внутрь. В качестве альтернативы таблетки апиксабана можно измельчить и суспендировать в 60 мл воды или G5W и сразу же ввести их через назогастральный зонд. Измельченные таблетки апиксабана сохраняют стабильность в воде, G5W, яблочном соке и яблочном пюре в течение 4 часов.

Пропуск дозы

При пропуске дозы пациенту следует принять апиксабан немедленно и затем продолжить принимать препарат два раза в сутки, как ранее.

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациенты с почечной недостаточностью	
Диализ	Не рекомендовано
Почечная недостаточность (КК < 15 мл/мин)	Не рекомендовано
Тяжелая почечная недостаточность (КК 15–29 мл/мин)	Применение с осторожностью
Легкая (КК 51–80 мл/мин) или умеренная (КК 30–50 мл/мин) почечная недостаточность	Коррекция дозы не требуется

Пациенты с печеночной недостаточностью

Печеночная недостаточность	
Заболевание печени, связанное с коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения	Противопоказано
Тяжелая печеночная недостаточность	Не рекомендовано
Легкая или умеренная печеночная недостаточность (класс А или В по Чайлд-Пью)	Применение с осторожностью Коррекция дозы не требуется

Перед началом приема аликсабана следует определить показатели функции печени. Пациенты с повышением уровня ферментов печени АЛТ/АСТ $> 2 \times$ ВГН или общего билирубина $\geq 1,5 \times$ ВГН были исключены из клинических исследований. Поэтому аликсабан следует применять с осторожностью в этой популяции.

Переход на апиксабан и с терапии апиксабаном

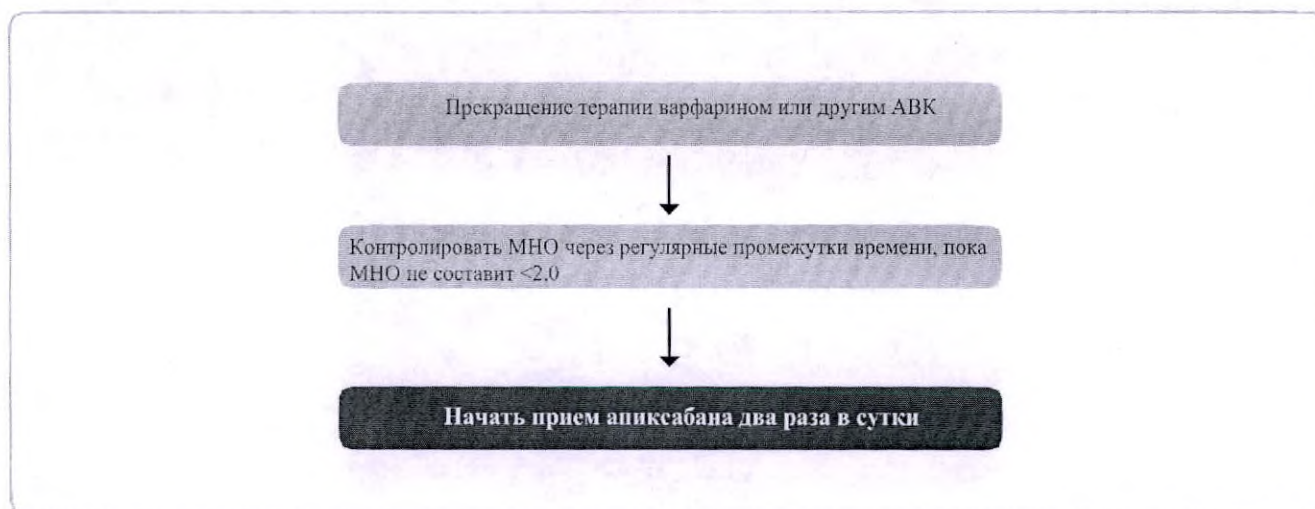
Перевод с антикоагулянтов для парентерального введения на апиксабан (и наоборот) может быть выполнен при введении следующей запланированной дозы.

Эти лекарственные препараты не следует применять одновременно.

Переход с терапии антагонистами витамина К (АВК) на апиксабан

При переводе пациентов с терапии АВК на апиксабан следует прекратить прием варфарина или терапию другим АВК и начать прием апиксабана при достижении международного нормализованного отношения (МНО) $< 2,0$ (рисунок 4).

Рисунок 4



Переход с терапии апиксабаном на АВК

При переводе пациентов с апиксабана на терапию АВК прием апиксабана продолжают в течение как минимум 2 дней после начала терапии АВК. После 2 дней одновременного применения апиксабана и терапии АВК следующей запланированной дозой апиксабана необходимо получить результат анализа МНО. Одновременное применение апиксабана и АВК продолжают до тех пор, пока МНО не достигнет $\geq 2,0$.

Популяции, потенциально подверженные повышенному риску кровотечения

Некоторые подгруппы пациентов подвержены повышенному риску кровотечения, и в них необходимо **осуществлять тщательный мониторинг** для выявления симптомов кровотечения. Аликсабан следует применять **с осторожностью** при заболеваниях с повышенным риском возникновения кровотечений. В случае тяжелого кровотечения прием аликсабана **должен быть прекращен**.

Заболевание/травма или состояние, если считается существенным фактором риска обширного кровотечения и при котором применение аликсабана противопоказано

Сюда входят:

- Активное клинически значимое кровотечение
- Заболевания печени, связанное с коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения
- Активное или недавно перенесенное изъязвление желудочно-кишечного тракта
- Наличие злокачественных новообразований с высоким риском развития кровотечения
- Недавно перенесенная травма головного или спинного мозга
- Недавно перенесенное хирургическое вмешательство на головном, спинном мозге или на глазах
- Недавно перенесенное внутричерепное кровоизлияние
- Известное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, сосудистые аневризмы или серьезные интраспинальные или внутримозговые сосудистые аномалии

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз

Антикоагулянты

- Нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (например, эноксапарин, далтепарин), производные гепарина (например, фондапаринукс)
- Антикоагулянты для приема внутрь (например, варфарин, ривароксабан, дабигатран)

По причине повышения риска кровотечения одновременное лечение аликсабаном и любыми другими антикоагулянтами **противопоказано**, за исключением особых обстоятельств со сменой антикоагулянтной терапии, когда НФГ вводят в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера, или когда НФГ вводят во время катетерной абляции фибрилляции предсердий

Ингибиторы агрегации тромбоцитов, СИОЗС/СИОЗСН и НПВП

Одновременное применение аликсабана с дезагрегантами увеличивает риск развития кровотечения

Аликсабан следует с осторожностью применять вместе с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС)/ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), ацетилсалициловой кислотой (АСК) и/или ингибиторами P2Y₁₂ (например, клопидогрелом).

Имеется ограниченный опыт одновременного применения с другими ингибиторами агрегации тромбоцитов (такими как антагонисты рецепторов GPIIb/IIIa, дипиридамол, декстран или сульфинпиразон) или с тромболитическими препаратами. Поскольку такие препараты повышают риск развития кровотечения, одновременное применение этих лекарственных препаратов с апиксабаном не рекомендуется

Факторы, которые могут увеличить экспозицию апиксабана/повысить уровни апиксабана в плазме крови

Пациенты с почечной недостаточностью	<i>См. подразделы, касающиеся пациентов с почечной недостаточностью в разделе «Рекомендации по дозированию» для каждого отдельного показания к применению</i> • Препарат не рекомендуется применять у пациентов с КК < 15 мл/мин, или у пациентов, находящихся на диализе • У пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Пациенты с НКФП • Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (КК 15-29 мл/мин), должны получать более низкую дозу апиксабана 2,5 мг два раза в сутки • Пациенты с уровнем креатинина в сыворотке крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л), в возрасте ≥ 80 лет или с массой тела ≤ 60 кг должны получать более низкую дозу апиксабана, 2,5 мг два раза в сутки
Пациенты пожилого возраста	• Коррекция дозы не требуется Пациенты с НКФП • Коррекция дозы не требуется, за исключением случаев, когда ее проводят в сочетании с другими факторами
Низкая масса тела ≤ 60 кг	• Коррекция дозы не требуется Пациенты с НКФП • Коррекция дозы не требуется, за исключением случаев, когда ее проводят в сочетании с другими факторами
Одновременное применение с сильными ингибиторами как CYP3A4, так и P-gp	• Апиксабан не рекомендуется назначать пациентам, получающим сопутствующее системное лечение сильными ингибиторами как CYP3A4, так и P-gp, такими как азольные противогрибковые препараты (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) и ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир).
Одновременное применение с препаратами, не считающимися сильными ингибиторами как CYP3A4, так и P-gp	• Коррекция дозы апиксабана не требуется при одновременном применении, например, с амиодароном, кларитромицином, дилтиаземом, флуконазолом, напроксеном, хинидином и верапамилом

Факторы, которые могут снижать экспозицию апиксабана/уровни апиксабана в плазме крови

Одновременное применение с сильными индукторами как CYP3A4, так и P-gp

- Одновременное применение апиксабана с сильными индукторами как CYP3A4, так и P-gp (например, рифампицином, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами зверобоя) может привести к снижению экспозиции апиксабана примерно на 50 %, и при применении таких комбинаций следует соблюдать осторожность

Лечение ТГВ или ТЭЛА

- Применение апиксабана не рекомендуется

Хирургические и инвазивные процедуры

Лечение апиксабаном должно быть прекращено перед плановым хирургическим вмешательством или инвазивными процедурами (за исключением кардиоверсии или катетерной абляции) с риском развития кровотечения (см. приведенную ниже таблицу).

Если хирургическое вмешательство или инвазивные процедуры нельзя отложить, проявляйте соответствующую осторожность, принимая во внимание повышение риска кровотечения. Этот риск развития кровотечения следует сопоставлять со срочностью вмешательства.

Если пациенту, получающему апиксабан, требуется плановая процедура, такая как хирургическое вмешательство или инвазивная процедура, связанная с повышением риска кровотечения, лечение апиксабаном должно быть прекращено на достаточный период времени перед проведением процедуры, чтобы снизить риск развития кровотечения, связанного с антикоагулянтами. Период полувыведения апиксабана составляет приблизительно 12 часов. Учитывая, что апиксабан является обратимым ингибитором фактора Ха, его антикоагулянтная активность должна прекратиться в течение 24-48 часов после последнего приема препарата.

Прекращение лечения апиксабаном перед плановым хирургическим вмешательством/инвазивной процедурой

Низкий риск кровотечения (включает вмешательства, при которых кровотечение, если оно возникнет, будет минимальным, некритичным по локализации и/или легко контролируемым путем простого механического гемостаза)

Как минимум за **24 часа** до планового хирургического вмешательства или инвазивной процедуры

Умеренный или высокий риск кровотечения (включает вмешательства, при которых нельзя исключить вероятность клинически значимого кровотечения или при которых риск кровотечения был бы неприемлем)

Как минимум за **48 часов** до планового хирургического вмешательства или инвазивной процедуры

Временное прекращение лечения

Прекращение лечения антикоагулянтами, включая апиксабан, при активном кровотечении, плановом хирургическом вмешательстве или инвазивных процедурах подвергает пациентов повышенному риску развития тромбоза. Следует избегать перерывов в терапии, и если по какой-либо причине необходимо временно прекратить антикоагулянтную терапию апиксабаном, она должна быть возобновлена как можно скорее при условии, что позволяет клиническая ситуация позволяет это и достигнут надлежащий гемостаз.

Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция

При проведении нейроаксиальной (спинальной/эпидуральной) анестезии или спинномозговой/эпидуральной пункции пациенты, получающие терапию антитромботическими препаратами для профилактики

тромбоэмболических осложнений, подвержены риску развития эпидуральной или спинальной гематомы, которая может привести к длительному или стойкому параличу. Эпидуральные или интратекальные катетеры, установленные в послеоперационном периоде, должны быть удалены **как минимум за 5 часов** до приема первой дозы аликсабана.

Рекомендации по применению апиксабана у пациентов с установленными интратекальными или эпидуральными катетерами

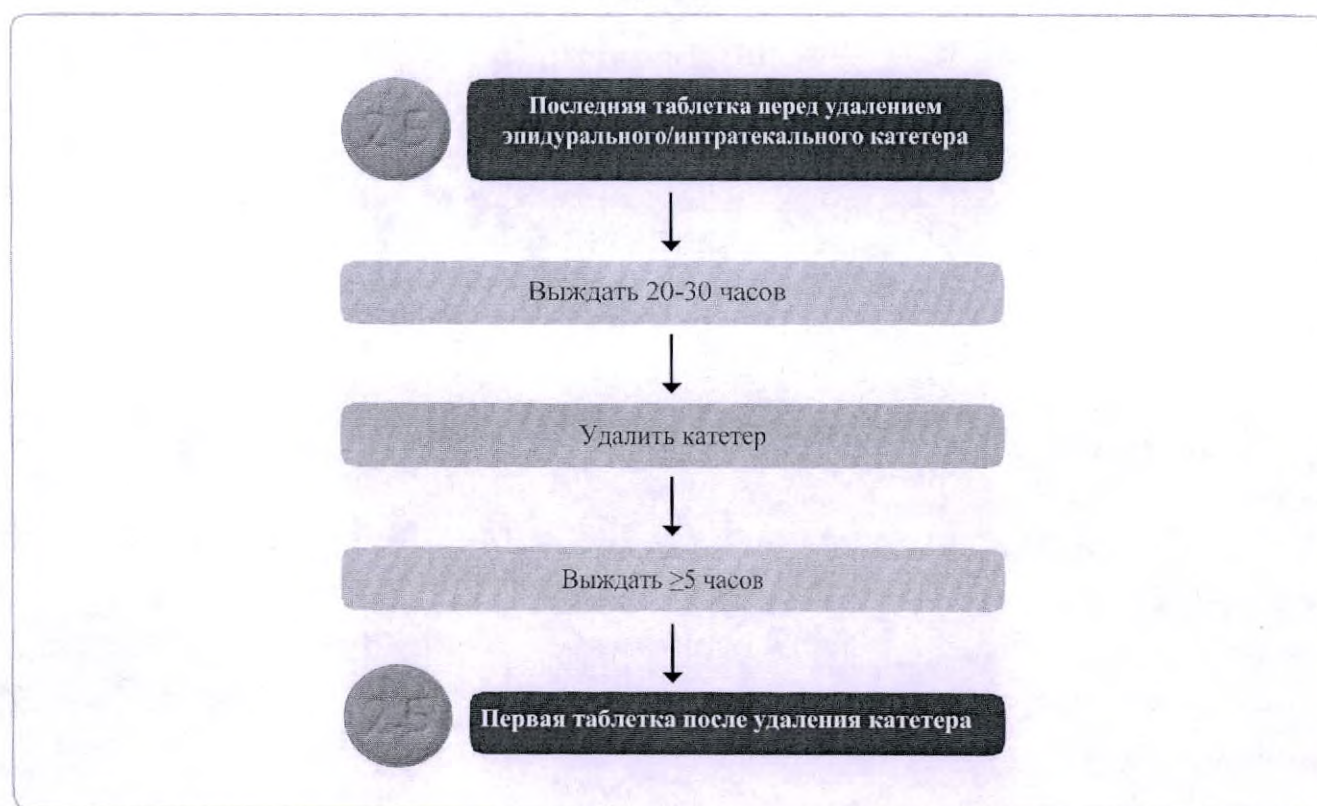
Клинический опыт применения апиксабана с постоянными установленными или эпидуральными катетерами отсутствует.

В случае возникновения такой необходимости и учитывая общие фармакокинетические характеристики апиксабана, должен пройти

временной интервал от **20 до 30 часов** (т. е. в 2 раза больше периода полувыведения) между приемом последней дозы апиксабана и удалением катетера, и перед удалением катетера следует пропустить как минимум одну дозу препарата. Следующая доза апиксабана может быть принята **как минимум через 5 часов** после удаления катетера. Как и в случае со всеми антикоагулянтными препаратами, опыт применения нейроаксиальной блокады ограничен, поэтому рекомендуется соблюдать крайнюю осторожность при применении апиксабана при нейроаксиальной блокаде (рисунок 5).

Следует проводить частый мониторинг пациентов на предмет симптомов неврологических нарушений (например, онемения или слабости в нижних конечностях, нарушения функции кишечника или мочевого пузыря). При выявлении неврологических нарушений необходимы срочная диагностика и терапия.

Рисунок 5



Лечение передозировки и кровотечений

Передозировка апиксабана может привести к повышению риска кровотечения. В случае развития геморрагических осложнений лечение должно быть прекращено и должен быть установлен источник кровотечения. Следует рассмотреть возможность начала соответствующего лечения, например, хирургического гемостаза, переливания свежемороженой плазмы или введения препарата, нейтрализующего действие ингибиторов фактора Ха.

В контролируемых клинических исследованиях прием апиксабана внутрь здоровыми участниками в дозах до 50 мг в сутки в течение 3-7 дней (25 мг два раза в сутки в течение 7 дней или 50 мг один раз в сутки в течение 3 дней) не приводил к возникновению клинически значимых нежелательных реакций.

У здоровых участников прием активированного угля через 2 и 6 часов после приема апиксабана в дозе 20 мг снижал среднюю AUC, соответственно, на 50 % и 27 % и не оказывал влияния на C_{max} . Средний период полувыведения уменьшился с 13,4 часов при приеме только апиксабана до 5,3 часов и 4,9 часов при приеме активированного угля, соответственно, через 2 и 6 часов после приема апиксабана. Таким образом, прием активированного угля может быть полезен при лечении передозировки или при случайном проглатывании препарата.

Для ситуаций, когда требуется нейтрализация действия антикоагулянтов по причине жизнеугрожающего или неконтролируемого кровотечения, существует препарат, нейтрализующий действие ингибиторов фактора Ха. Также может быть рассмотрено введение концентратов протромбинового комплекса (КПК) или рекомбинантного фактора VIIa. Нейтрализация фармакодинамического действия апиксабана, на которую указывают изменения в тесте генерации тромбина, становилась заметной в конце инфузии, и при этом показатели достигли уровня исходных значений в течение 4 часов после начала 30-минутной инфузии 4-факторного концентрата протромбинового комплекса (КПК) у здоровых участников. Однако клинический опыт применения препаратов 4-факторного КПК для остановки кровотечения у лиц, получавших апиксабан, отсутствует. В настоящее время нет опыта применения рекомбинантного фактора VIIa у лиц, получающих апиксабан. Вопрос о повторном применении рекомбинантного фактора свертывания крови VIIa можно рассматривать в зависимости от наблюдаемого уменьшения кровотечения.

В случае массивного кровотечения следует рассмотреть возможность консультации специалиста по терапии нарушений свертываемости крови (в зависимости от местной доступности).

Гемодиализ снижал AUC на 14 % у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности при приеме внутрь однократной дозы апиксабана 5 мг. Таким образом, маловероятно, что гемодиализ будет эффективным способом лечения передозировки апиксабана.

Использование анализов на свертываемость крови

При лечении апиксабаном обычно не требуется проведения клинического мониторинга. Однако калиброванный количественный анализ на антитела к фактору Ха может быть полезным в исключительных ситуациях, когда информация об экспозиции апиксабана может помочь в принятии клинических решений, например, при передозировке и неотложном хирургическом вмешательстве.

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

Изменения, наблюдаемые в результатах этих анализов на свертываемость крови при применении предлагаемой терапевтической дозы, не выражены и подвержены высокой вариабельности. Их проведение для оценки фармакодинамического действия апиксабана не рекомендуется.

В тесте генерации тромбина аписабан снижал эндогенный потенциал тромбина, показатель тромбообразования в плазме крови человека.

Анализ на антитела к FXa

Апиксабан также проявляет активность в отношении FXa, о чем свидетельствует снижение ферментной активности FXa при использовании ряда коммерческих наборов для анализа на антитела к FXa; однако результаты при использовании разных наборов различаются. Данные клинических исследований доступны только для хромогенного анализа гепарина Rotachrom[®]. Активность в отношении FXa имеет тесную прямую линейную зависимость от концентрации апиксабана в плазме крови, с достижением максимальных значений при пиковых концентрациях апиксабана в плазме крови. Зависимость между концентрацией апиксабана в плазме крови и активностью в отношении FXa является приблизительно линейной в широком диапазоне доз апиксабана.

В таблице 1 показаны прогнозируемая экспозиция при равновесной концентрации и активность в отношении FXa для каждого показания к применению. У пациентов, принимающих апиксабан для профилактики ВТО после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, результаты указывают на менее чем 1,6-кратные колебания концентраций от максимальной до минимальной. У пациентов с НКФП, принимающих апиксабан для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии, результаты указывают на менее чем 1,7-кратные колебания концентраций от максимальной до минимальной. У пациентов, принимающих апиксабан для лечения ТГВ и ТЭЛА или для профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА, результаты указывают на менее чем 2,2-кратные колебания концентраций от максимальной до минимальной.

Таблица 1

Прогнозируемое экспозиция при равновесной концентрации апиксабана и активность в отношении фактора Ха				
	C _{max} апиксабан а (нг/мл)	C _{min} апиксабан а (нг/мл)	максимальна я активность апиксабана в отношении фактора Ха (МЕ/мл)	минимальная активность апиксабана в отношении фактора Ха (МЕ/мл)
	Медиана [5-й, 95-й перцентиль]			
Профилактика ВТО: плановое эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава				
2,5 мг два раза в сутки	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии: НКФП				
2,5 мг 2 раза в сутки*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 мг два раза в сутки	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
Терапия ТГВ, терапия ТЭЛА и профилактика рецидива ТГВ и ТЭЛА				

2,5 мг два раза в сутки	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 мг два раза в сутки	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 мг два раза в сутки	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8, 10,8]	1,9 [0,64, 5,8]

* Популяция с поправкой на дозу на основании, как минимум, 2 из 3 критериев снижения дозы, как показано на рисунке 2

Список литературы

1. План управления рисками (ПУР) в ЕС для апиксабана, версия 0.1, от 21 марта 2023 г.
2. Хирургические вмешательства и инвазивные процедуры у пациентов, получающих длительное лечение прямыми антикоагулянтами для приема внутрь: ингибиторами тромбина или фактора Ха. Рекомендации Рабочей группы по периоперационному гемостазу и Французской исследовательской группы по тромбозам и гемостазу. Archives of Cardiovascular Disease 2011; 104: 669 – 676.

Карточка-памятка для пациента

Апиксабан

Всегда носите эту карточку с собой

Покажите карточку Вашему фармацевту, стоматологу и другим лечащим Вас медицинским работникам

Информация для пациентов

- Принимайте Апиксабан регулярно, согласно данным Вам инструкциям. Если Вы пропустили дозу, примите ее, как только вспомните, и продолжайте прием препарата в соответствии со схемой дозирования.
- Не прекращайте прием препарата Апиксабан, не посоветовавшись с врачом, так как при этом есть риск возникновения инсульта и других осложнений.
- Апиксабан помогает разжижать Вашу кровь. Однако это может увеличить риск кровотечения.
- Симптомы кровотечения включают появление синяков и кровоизлияний под кожей, потемнение стула, кровь в моче, кровотечение из носа, головокружение, усталость, бледность или слабость, внезапную сильную головную боль, кашель или рвоту кровью.
- Если кровотечение не останавливается самостоятельно, **немедленно обратитесь к врачу.**
- Если Вам требуется хирургическое вмешательство или какая-либо инвазивная процедура, сообщите своему врачу, что Вы принимаете Апиксабан

Я получаю антикоагулянтную терапию препаратом Апиксабан для предотвращения тромбообразования. Информация для медицинских работников

- Апиксабан – антикоагулянт для приема внутрь, действующий путем прямого селективного ингибирования фактора Ха.
- Апиксабан может повышать риск кровотечения. В случае существенных кровотечений прием данного препарата следует немедленно прекратить.
- Лечение препаратом Апиксабан не требует стандартного контроля уровня экспозиции препарата. Калиброванный количественный анализ на антитела к фактору Ха может предоставить полезную информацию в исключительных ситуациях, например, при передозировке и неотложном хирургическом вмешательстве (не рекомендуется проводить анализы свертываемости крови с определением протромбинового времени (ПВ), международного нормализованного отношения (МНО) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ)) – см. ОХЛП.
- Существует препарат, способный нейтрализовать активность апиксабана в отношении фактора Ха.

Заполните этот раздел или попросите Вашего врача сделать это

ФИО: _____

Дата рождения: _____

Показание к применению: _____

Доза: _____ мг два раза в сутки

Ф.И.О. врача: _____

Телефон врача: _____