

Сообщить о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата АПИКС можно в:

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

- on-line заполнить извещение о нежелательной реакции на сайте [www.rceth.by](http://www.rceth.by);

- по факсу +375 (17) 242-00-29;

- по электронной почте [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by);

- по почте: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а.

Держателю регистрационного удостоверения

Белорусско-голландское совместное предприятие общество с ограниченной ответственностью «ФАРМЛЭНД» (СП ООО «ФАРМЛЭНД»)

- по электронной почте [pharmacovigilance@pharmland.by](mailto:pharmacovigilance@pharmland.by)

- по телефонам +375 (17) 356-26-93, +375 (29) 104-50-02

- по почте 220113, г. Минск, ул. Восточная, 129.

## АПИКС (апиксабан)

### Руководство по назначению препарата для врачей

Настоящее руководство не заменяет общую характеристику лекарственного препарата (ОХЛП) АПИКС. Полная информация о назначении лекарственного препарата приводится в ОХЛП, которая размещается на сайте <https://eec.eaeunion.org/>.

Данные обучающие материалы предназначены для минимизации риска кровотечения, связанного с применением апиксабана, и информирования медицинских работников, участвующих в процессе управления данным риском.



## Содержание

Памятка для пациентов .....	3
Показание к применению: профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НФП) с одним или несколькими факторами риска у взрослых <sup>1</sup> .....	4
Рекомендации по режиму дозирования .....	4
Снижение дозы .....	4
Пропущенная доза .....	4
Пациенты с почечной недостаточностью .....	4
Пациенты с печеночной недостаточностью .....	5
Пациенты, перенесшие катетерную абляцию .....	5
Пациенты, которым необходима кардиоверсия .....	5
Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых <sup>1,2</sup> .....	7
Рекомендации по режиму дозирования .....	7
Пропущенная доза .....	7
Пациенты с почечной недостаточностью .....	7
Пациенты с печеночной недостаточностью .....	8
Гемодинамически нестабильные пациенты с ТЭЛА и пациенты, которым требуется тромболизис или легочная эмболэктомия .....	8
Пациенты с активным раком .....	8
Профилактика венозной тромбоэмболии у взрослых пациентов, перенесших плановое эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава <sup>1</sup> .....	9
Рекомендации по режиму дозирования .....	9
Пропущенная доза .....	9
Пациенты с почечной недостаточностью .....	9
Пациенты с печеночной недостаточностью .....	9
Переход на или с лекарственного препарата АПИКС <sup>1</sup> .....	11
Группы населения, потенциально имеющие повышенный риск кровотечения <sup>1</sup> .....	12
Оперативные вмешательства и инвазивные процедуры <sup>1,2</sup> .....	14
Временное прекращение введения/приема <sup>1</sup> .....	16
Спинальная /эпидуральная анестезия или пункция <sup>1</sup> .....	17
Передозировка и кровотечение <sup>1</sup> .....	18
Литература .....	21



## Памятка для пациентов

Каждому пациенту, которому назначается аписабан 2,5 мг или 5 мг, предоставляется памятка для пациентов. Также необходимо объяснить пациенту важность и последствия антикоагулянтной терапии.

Лечащий врач, выписывающий рецепт, должен разъяснить пациентам важность соблюдения режима лечения, рассказать о признаках и симптомах кровотечения, а также объяснить, когда следует обращаться за медицинской помощью.

Памятка для пациентов информирует медицинских работников о проводимой антикоагулянтной терапии и содержит важную контактную информацию в случае возникновения чрезвычайных ситуаций.

Пациентам следует рекомендовать всегда иметь при себе памятку и показывать ее при обращении к медицинскому работнику или работнику аптеки. Также следует напомнить пациентам о необходимости информировать медицинских работников о том, что они принимают аписабан, если пациентам требуется оперативное вмешательство или инвазивные процедуры.

Памятка для пациентов доступна для скачивания на сайте СП ООО «ФАРМЛЭНД» <https://pharmland.by> в разделе «Фармаконадзор»:



## Показание к применению: профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НФП) с одним или несколькими факторами риска у взрослых<sup>1</sup>

Факторы риска развития инсульта при НФП:

- возраст 75 лет и старше;
- инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе;
- артериальная гипертензия;
- сахарный диабет;
- хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс II и выше по классификации NYHA).

### Рекомендации по режиму дозирования

Рекомендуемая доза апиксабана составляет 5 мг перорально два раза в день, независимо от приема пищи. Терапия должна продолжаться длительно.

Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, таблетку лекарственного препарата АПИКС можно измельчить и развести в воде или 5% растворе глюкозы, или яблочном соке, или смешать с яблочным пюре и незамедлительно принять. В качестве альтернативы таблетку лекарственного препарата АПИКС можно измельчить и развести в 60 мл воды или 5% растворе глюкозы, и ввести полученную суспензию через назогастральный зонд.

Апиксабан, при измельчении таблетки и ее растворении, сохраняет стабильность в воде, 5% растворе глюкозы, яблочном соке и яблочном пюре до 4 ч.

### Снижение дозы

Для пациентов, у которых сочетается не менее двух из следующих факторов: 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) – рекомендуемая доза апиксабана составляет 2,5 мг перорально два раза в день.

Для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) доза апиксабана также составляет 2,5 мг два раза в день.

### Пропущенная доза

Если доза пропущена, пациент должен немедленно принять лекарственный препарат АПИКС, а затем продолжить прием дважды в день, как и ранее.

### Пациенты с почечной недостаточностью

Нарушения функции почек	
Диализ	Не рекомендуется
Почечная недостаточность (клиренс креатинина < 15 мл/мин).	Не рекомендуется



Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина – 15-29 мл/мин).	Снижение дозы до 2,5 мг два раза в день
Легкие (клиренс креатинина – 51-80 мл/мин) или умеренные (клиренс креатинина – 30-50 мл/мин) нарушения функции почек.	5 мг два раза в день. Коррекция дозы не требуется, если только пациент не соответствует критериям снижения дозы до 2,5 мг два раза в день из-за возраста, массы тела и (или) уровня креатинина сыворотки (см. раздел «Режим дозирования»)

### Пациенты с печеночной недостаточностью

<b>Печеночная недостаточность</b>	
Заболевание печени в сочетании с коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения.	Противопоказано
Тяжелая печеночная недостаточность.	Не рекомендуется
Легкая или умеренная печеночная недостаточность (класс А или В по шкале Чайлд-Пью).	Использовать с осторожностью, коррекция дозы не требуется

Перед началом применения апиксабана следует оценить функцию печени. Пациенты, у которых повышена активность ферментов печени аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ) в два раза выше нормы или общий билирубин в 1,5 раза и выше верхней границы нормы, не включались в клинические исследования. Поэтому апиксабан следует с осторожностью применять у пациентов этой группы.

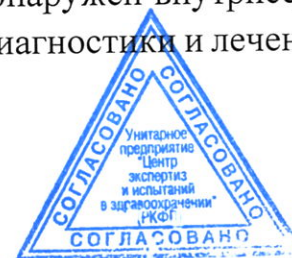
### Пациенты, перенесшие катетерную абляцию

Пациентам, перенесшим катетерную абляцию фибрилляции предсердий, разрешается продолжать прием апиксабана.

### Пациенты, которым необходима кардиоверсия

Пациенты с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, могут начать или продолжить применение лекарственного препарата АПИКСАН.

У пациентов, которые ранее не принимали антикоагулянты, следует исключить тромбоз левого предсердия методами визуализации (например, посредством трансэзофагеальной эхокардиографии или компьютерной томографии (КТ)) до проведения кардиоверсии в соответствии с установленными медицинскими рекомендациями. Для пациентов, у которых ранее был обнаружен внутрисердечный тромб, необходимо выполнить установленный протокол диагностики и лечения перед кардиоверсией.



Статус пациента	Пациенту требуется снижение дозы?	Режим дозирования
Начало лечения апиксабаном	Нет	5 мг два раза в день в течение не менее 5 дней (5 разовых доз) перед кардиоверсией
	Да	2,5 мг два раза в сутки в течение не менее 5 дней (5 разовых доз) перед кардиоверсией
Проведение кардиоверсии требуется до получения 5 доз апиксабана перед проведением кардиоверсии	Нет	Ударная доза 10 мг не менее чем за 2 часа до кардиоверсии, затем 5 мг два раза в день
	Да	Ударная доза 5 мг не менее чем за 2 часа до кардиоверсии, затем 2,5 мг два раза в день

Перед проведением кардиоверсии необходимо получить подтверждение о надлежащем приеме лекарственного препарата АПИКС. При принятии решения о назначении и продолжительности лечения необходимо учитывать актуальные рекомендации по применению антикоагулянтов у пациентов, которым требуется проведение кардиоверсии.



# Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых<sup>1,2</sup>

## Рекомендации по режиму дозирования

Рекомендуемая доза апиксабана для лечения острого тромбоза глубоких вен и для лечения тромбоэмболии легочной артерии составляет 10 мг перорально два раза в день в течение первых 7 дней, а затем 5 мг перорально два раза в день; таблетки принимают независимо от приема пищи.

Согласно имеющимся клиническим рекомендациям, решение о длительности терапии (не менее 3 месяцев) должно основываться на оценке факторов риска (например, недавняя операция, травма, иммобилизация).

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

В тех случаях, когда показана профилактика рецидивирующего ТГВ и ТЭЛА, прием дозы 2,5 мг дважды в день возможен после 6 месяцев терапии апиксабаном в дозе 5 мг два раза.

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

Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, таблетку лекарственного препарата АПИКС можно измельчить и развести в воде или 5% растворе глюкозы, или яблочном соке, или смешать с яблочным пюре и незамедлительно принять. В качестве альтернативы таблетку лекарственного препарата АПИКС можно измельчить и развести в 60 мл воды или 5% растворе глюкозы, и ввести полученную суспензию через назогастральный зонд.

Апиксабан, при измельчении таблетки и ее растворении, сохраняет стабильность в воде, 5% растворе глюкозы, яблочном соке и яблочном пюре до 4 ч.

## Пропущенная доза

Если доза пропущена, пациент должен немедленно принять лекарственный препарат АПИКС, а затем продолжить прием дважды в день, как и ранее.

## Пациенты с почечной недостаточностью

Нарушения функции почек	
Диализ	Не рекомендуется
Почечная недостаточность (клиренс креатинина < 15 мл/мин)	Не рекомендуется
Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина – 15-29 мл/мин)	Применять с осторожностью



Легкие (клиренс креатинина – 51-80 мл/мин) или умеренные (клиренс креатинина – 30-50 мл/мин) нарушения функции почек	Коррекция дозы не требуется
--	-----------------------------

### Пациенты с печеночной недостаточностью

Печеночная недостаточность	
Заболевание печени в сочетании с коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения	Противопоказано
Тяжелая печеночная недостаточность	Не рекомендуется
Легкая или умеренная печеночная недостаточность (класс А или В по шкале Чайлд-Пью)	Применять с осторожностью, коррекция дозы не требуется

Перед началом применения аписабана следует оценить функцию печени. Пациенты, у которых повышена активность ферментов печени аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ) в два раза выше нормы или общий билирубин в 1,5 раза и более выше верхней границы нормы, не включались в клинические исследования. Поэтому аписабан следует с осторожностью применять у пациентов этой группы.

### Гемодинамически нестабильные пациенты с ТЭЛА и пациенты, которым требуется тромболизис или легочная эмболэктомия

Лекарственный препарат АПИКС не рекомендуется в качестве альтернативы нефракционированному гепарину пациентам с ТЭЛА, которые гемодинамически не стабильны или которым может потребоваться тромболизис или эмболэктомия легочной артерии.

### Пациенты с активным раком

У пациентов с активным раком существует высокий риск как венозной тромбоземболии (ВТЭ), так и кровотечений. Если аписабан рассматривается для лечения ТГВ или ТЭЛА у онкологических больных, следует провести тщательную оценку пользы относительно существующих рисков.



# Профилактика венозной тромбоземболии у взрослых пациентов, перенесших плановое эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава<sup>1</sup>

## Рекомендации по режиму дозирования

Рекомендуемая доза аписабана составляет 2,5 мг перорально два раза в сутки, независимо от приема пищи. Первоначальную дозу принимают через 12-24 часа после оперативного вмешательства.

Врачи могут учитывать потенциальную пользу более раннего начала антикоагулянтной терапии для профилактики венозной тромбоземболии, а также риски послеоперационного кровотечения при принятии решения о точном времени введения в пределах этого временного окна.

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

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

Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, таблетку лекарственного препарата АПИКС можно измельчить и развести в воде или 5% растворе глюкозы, или яблочном соке, или смешать с яблочным пюре и незамедлительно принять. В качестве альтернативы таблетку лекарственного препарата АПИКС можно измельчить и развести в 60 мл воды или 5% растворе глюкозы, и ввести полученную суспензию через назогастральный зонд.

Аписабан, при измельчении таблетки и ее растворении, сохраняет стабильность в воде, 5% растворе глюкозы, яблочном соке и яблочном пюре до 4 ч.

## Пропущенная доза

Если доза пропущена, пациент должен немедленно принять лекарственный препарат АПИКСАН, а затем продолжить прием дважды в день, как и ранее.

## Пациенты с почечной недостаточностью

Нарушения функции почек	
Диализ	Не рекомендуется
Почечная недостаточность (клиренс креатинина < 15 мл/мин)	Не рекомендуется
Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина – 15-29 мл/мин)	Применять с осторожностью
Легкие (клиренс креатинина – 51-80 мл/мин) или умеренные (клиренс креатинина – 30-50 мл/мин) нарушения функции почек	Коррекция дозы не требуется

## Пациенты с печеночной недостаточностью



<b>Печеночная недостаточность</b>	
Заболевание печени в сочетании с коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения	Противопоказано
Тяжелая печеночная недостаточность	Не рекомендуется
Легкая или умеренная печеночная недостаточность (класс А или В по шкале Чайлд-Пью)	Использовать с осторожностью, коррекция дозы не требуется

Перед началом применения апиксабана следует оценить функцию печени. Пациенты, у которых повышена активность ферментов печени аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ) в два раза выше нормы или общий билирубин в 1,5 раза и более выше верхней границы нормы, не включались в клинические исследования. Поэтому апиксабан следует с осторожностью применять у пациентов этой группы.



## **Переход на или с лекарственного препарата АПИКС<sup>1</sup>**

Перевод с парентеральных антикоагулянтов на АПИКС и наоборот можно проводить в момент следующего запланированного введения отменяемого лекарственного препарата.

Данные лекарственные препараты нельзя применять одновременно.

## **Переход с терапии антагонистами витамина К (АВК) на АПИКС**

При переводе пациентов с терапии АВК на АПИКС, лечение варфарином или другим АВК следует прекратить, а прием апиксабана начать, когда МНО составит  $< 2$ .

## **Переход с апиксабана на терапию АВК**

При переводе пациентов с лекарственного препарата АПИКС на терапию АВК прием апиксабана следует продолжать в течение как минимум 2 дней после начала терапии АВК. Через 2 дня совместной терапии апиксабаном и АВК, следует оценить международное нормализованное отношение (МНО) перед приемом следующей дозы лекарственного препарата АПИКС. Одновременную терапию апиксабаном и АВК следует продолжать до тех пор, пока МНО не составит  $> 2$ . При достижении МНО  $> 2.0$  прием апиксабана следует прекратить.



## Группы населения, потенциально имеющие повышенный риск кровотечения<sup>1</sup>

Некоторые подгруппы пациентов имеют повышенный риск кровотечения, у них следует тщательно проводить мониторинг соответствующих симптомов. Аписабан следует применять **с осторожностью** в условиях повышенного геморрагического риска. Прием лекарственного препарата АПИКС следует прекратить в случае серьезного кровотечения.

### Состояния, которые рассматриваются как значимые факторы риска сильного кровотечения и при которых препарат противопоказан

- Клинически значимое активное кровотечение.
- Патология печени в сочетании с коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения.
- Текущее или недавнее изъязвление желудочно-кишечного тракта.
- Наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения.
- Недавняя травма головного или спинного мозга.
- Недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения.
- Недавнее внутричерепное кровотечение.
- Подтвержденные или подозреваемые патологии, такие как варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или серьезные внутриспинальные или внутримозговые сосудистые аномалии.

### Взаимодействие с другими лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз

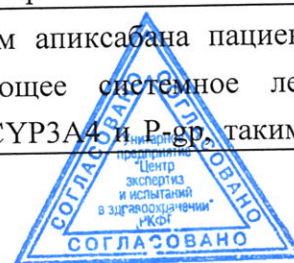
<b>Антикоагулянты</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (например, эноксапарин, далтепарин), производные гепарина (например, фондапаринукс)</li><li>• Пероральные антикоагулянты (например, варфарин, ривароксабан, дабигатран)</li></ul>	Из-за повышенного риска кровотечений, сопутствующее лечение аписабаном и любыми другими антикоагулянтами противопоказано, за исключением случаев, когда требуется переход на антикоагулянтную терапию. В этом случае назначают НФГ в дозах, необходимых для поддержки проходимости центрального венозного или артериального катетера, или назначают НФГ на время катетерной аблации фибрилляции предсердий.
<b>Ингибиторы агрегации тромбоцитов, СИОЗС/ИСРЭ и НПВП</b>	Одновременный прием аписабана с антитромбоцитарными препаратами повышает риск кровотечений. Аписабан следует применять с осторожностью при одновременном применении с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС)/ингибиторами обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН), нестероидными



	<p>противовоспалительными препаратами (НПВП), ацетилсалициловой кислотой (АСК) и/или ингибиторами P2Y12 (например, клопидогрел).</p> <p>Опыт совместного применения с другими ингибиторами агрегации тромбоцитов (например, антагонисты рецепторов GPIIb/IIIa, дипиридамолом, декстраном, сульфинпиразоном) или тромболитическими препаратами ограничен. Поскольку такие препараты увеличивают риск кровотечения, совместное их применение с апиксабаном не рекомендуется.</p>
--	--

**Факторы, которые могут увеличивать экспозицию апиксабана/ повышать уровень апиксабана в плазме**

<p><b>Нарушение функции почек (НФП)</b></p>	<p><i>См. разделы о пациентах с почечной недостаточностью в рекомендациях по схеме дозирования для каждого отдельного показания</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Не рекомендуется применять пациентам с клиренсом креатинина &lt; 15 мл/мин, а также пациентам, находящимся на диализе.</li> <li>• У пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется.</li> </ul> <p><b>Пациенты с НФП</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина – 15-29 мл/мин) назначают сниженную дозу апиксабана 2,5 мг два раза в день.</li> <li>• Пациентам с уровнем сывороточного креатинина <math>\geq 1,5</math> мг/дл (133 мкмоль/л) в сочетании с пожилым возрастом (<math>\geq 80</math> лет) или массой тела <math>\leq 60</math> кг, назначают сниженную дозу апиксабана 2,5 мг два раза в день.</li> </ul>
<p><b>Пожилые возраст</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Коррекция дозы не требуется.</li> </ul> <p><b>Пациенты с НФП</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Коррекция дозы не требуется, за исключением комбинации с другими факторами.</li> </ul>
<p><b>Низкая масса тела <math>\leq 60</math> кг</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Коррекция дозы не требуется.</li> </ul> <p><b>Пациенты с НФП</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Коррекция дозы не требуется, за исключением комбинации с другими факторами.</li> </ul>
<p><b>Одновременный прием с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина (P-gp)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не рекомендуется прием апиксабана пациентами, получающими сопутствующее системное лечение сильными ингибиторами CYP3A4 и P-gp, такими как</li> </ul>



	азольные антимикотики (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) и ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавир).
<b>Одновременный прием с препаратами, которые не являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина (P-gp)</b>	• Коррекция дозы апиксабана не требуется при одновременном применении, например, с амиодароном, кларитромицином, дилтиаземом, флуконазолом, напроксеном, хинидином и верапамилом.

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

<b>Одновременный прием с сильными индукторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина (P-gp)</b>	Одновременный прием апиксабана с сильными индукторами CYP3A4 и P-gp (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или зверобой) может привести к снижению действия апиксабана на ~50%. <b>Лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии</b> Апиксабан принимать не рекомендуется.
---	--

### Оперативные вмешательства и инвазивные процедуры<sup>1,2</sup>

Перед плановым хирургическим вмешательством или инвазивными процедурами (за исключением кардиоверсии и катетерной абляции) с риском кровотечения прием апиксабана следует прекратить.

Если операции или инвазивные процедуры невозможно отложить, следует соблюдать осторожность, принимая во внимание повышенный риск кровотечения. Такой риск кровотечения должен быть сопоставлен с неотложностью вмешательства.

В случае если пациенту, принимающему апиксабан, требуется плановая процедура, например, оперативное вмешательство или инвазивная процедура, связанная с повышенным риском кровотечения, следует прекратить прием апиксабана заблаговременно до процедуры, чтобы снизить риск кровотечения, связанного с антикоагулянтами. Период полувыведения апиксабана составляет примерно 12 ч. Учитывая, что апиксабан является обратимым ингибитором фактора Ха, его антикоагулянтная активность должна снизиться в течение 24-48 ч после последней введенной дозы.

<b>Прекращение приема апиксабана перед плановым оперативным вмешательством или инвазивной процедурой</b>	
<b>Низкий риск кровотечения</b> (включает вмешательства, при которых кровотечение, если оно произойдет, будет минимальным, некритическим по месту его расположения и	По крайней мере, за <b>24 часа</b> до плановой операции или инвазивной процедуры.



(или) легко контролируемым простым механическим гемостазом)	
<b>Умеренный или высокий риск кровотечения</b> (включает такие операции и процедуры, при которых нельзя исключить вероятность клинически значимого кровотечения или при которых риск кровотечения был бы неприемлемым).	По крайней мере, за <b>48 часов</b> до плановой операции или инвазивной процедуры.



## Временное прекращение введения/приема<sup>1</sup>

Прекращение применения антикоагулянтов, в том числе апиксабана, в случае активного кровотечения, плановых операций или инвазивных процедур повышает риск тромбоза у пациентов. Следует избегать пропусков в терапии, и, если по какой-либо причине необходимо временно прекратить антикоагулянтную терапию апиксабаном, ее следует возобновить как можно скорее, при условии, что клиническое состояние позволяет это сделать и установлен адекватный гемостаз.



## Спинальная /эпидуральная анестезия или пункция<sup>1</sup>

Когда применяется нейроаксиальная анестезия (спинальная/эпидуральная анестезия) или проводится спинальная/эпидуральная пункция, пациенты, получающие антитромботические препараты для предотвращения тромбоэмболических осложнений, подвергаются риску развития эпидуральной или спинномозговой гематомы, что может привести к длительному или необратимому параличу. Послеоперационные постоянные эпидуральные или интратекальные катетеры необходимо удалить **как минимум за 5 ч** до первой дозы апиксабана.

### Руководство по применению апиксабана для пациентов с постоянными интратекальными или эпидуральными катетерами

Клинический опыт применения апиксабана у пациентов с постоянными интратекальными или эпидуральными катетерами отсутствует. В случае необходимости и, исходя из общих фармакокинетических характеристик апиксабана, требуется временной интервал от 20 до 30 ч (то есть двухкратный период полувыведения) между последней дозой апиксабана и удалением катетера; перед удалением катетера необходимо пропустить не менее одной дозы. Следующую дозу апиксабана можно вводить **как минимум через 5 ч** после удаления катетера. Как и в случае со всеми антикоагулянтами, опыт применения при нейроаксиальной блокаде ограничен, поэтому рекомендуется соблюдать крайнюю осторожность при применении апиксабана на фоне нейроаксиальной блокады.

Рекомендуется проводить частый контроль пациентов на предмет признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемения или слабости ног, дисфункции кишечника или мочевого пузыря). Если отмечаются неврологические нарушения, необходима срочная диагностика и лечение.



## Передозировка и кровотечение<sup>1</sup>

Передозировка аликсабана может привести к более высокому риску кровотечения. В случае геморрагических осложнений лечение должно быть прекращено, источник кровотечения должен быть исследован. Следует рассмотреть возможность начала соответствующего лечения, например, хирургического гемостаза, переливания свежзамороженной плазмы или введения нейтрализующего препарата для ингибиторов фактора Ха.

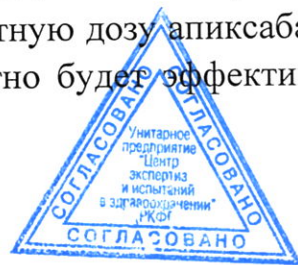
В контролируемых клинических исследованиях при пероральном приеме аликсабана здоровыми субъектами в дозах до 50 мг в день в течение 3-7 дней (25 мг два раза в день в течение 7 дней или 50 мг один раз в день в течение 3 дней) клинически значимых побочных реакций не отмечалось.

Применение активированного угля здоровыми субъектами через 2 и 6 ч после приема 20 мг аликсабана снизило среднюю AUC на 50% и 27% соответственно и не повлияло на  $C_{max}$ . Средний период полувыведения снизился с 13,4 ч при введении только аликсабана до 5,3 ч и 4,9 ч соответственно при приеме активированного угля через 2 и 6 ч после приема аликсабана. Таким образом, прием активированного угля может быть полезным при передозировке или случайном попадании препарата внутрь.

Если угрожающие жизни кровотечения не могут контролироваться вышеуказанными мерами, можно рассмотреть применение концентратов протромбинового комплекса (КПК) или рекомбинантного фактора VIIa. Уменьшение фармакодинамических эффектов аликсабана (тест генерации тромбина) проявлялось в конце инфузии и достигало исходных значений в течение 4 часов после начала инфузии 30% четырехфакторного КПК здоровым добровольцам. Однако не существует клинического опыта использования 4-факторных КПК для прекращения кровотечения у пациентов, которые получили аликсабан. В настоящее время нет опыта использования рекомбинантного фактора VIIa у лиц, получающих аликсабан. Повторное введение рекомбинантного фактора VIIa и коррекцию его дозы можно рассмотреть и в зависимости от успешности контроля кровотечения.

При доступности, в случае серьезных кровотечений следует рассмотреть возможность привлечения для консультации эксперта по свертыванию крови.

Гемодиализ уменьшал AUC аликсабана на 14% у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТПН), когда однократную дозу аликсабана 5 мг принимали перорально. Поэтому гемодиализ маловероятно будет эффективен при передозировке аликсабаном.



## Использование коагулологических тестов<sup>1</sup>

При лечении апиксабаном рутинный клинический мониторинг не требуется. Тем не менее, количественное определение анти-Ха активности может оказаться полезным в случае передозировки или при необходимости экстренной операции.

### **Протромбиновое время (ПТВ), международное нормализованное отношение и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)**

Изменения этих показателей, при применении апиксабана в терапевтической дозе, малы и подвержены высокой степени изменчивости. Эти исследования не рекомендуются с целью оценки фармакодинамических эффектов апиксабана.

В тесте генерации тромбина апиксабан уменьшал эндогенный потенциал тромбина, показатель, характеризующий образование тромбина в плазме человека.

### **Количественное определение анти-Ха активности**

Анти-Ха-факторная активность апиксабана подтверждается снижением ферментативной активности фактора Ха, определяемой с помощью ряда коммерческих наборов определения анти-Ха-факторной активности, однако результаты, получаемые при использовании разных наборов отличаются. На сегодняшний день доступны клинические данные, полученные только при использовании хроматогенного анализа Rotachrom® Heparin. Анти-Ха-факторная активность проявляется в виде прямой линейной зависимости 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 таблице показаны прогнозируемые равновесные концентрации и анти-Ха-факторная активность для каждого из показаний. У пациентов, принимающих апиксабан для профилактики венозной тромбоэмболии после операции по замене тазобедренного или коленного сустава, отношение между максимальным и минимальным уровнями анти-Ха-факторной активности в интервале между приемами апиксабана не превышает 1,6. У пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, принимающих апиксабан для профилактики инсульта и системной эмболии, данное отношение не превышает 1,7. У пациентов, принимающих апиксабан для лечения тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии или профилактики рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА – не превышает 2,2.



Прогнозируемые равновесные концентрации и анти-Ха-факторная активность апиксабана				
	Апиксабан, C <sub>max</sub> (нг/мл)	Апиксабан, C <sub>min</sub> (нг/мл)	Максимальная Анти-Ха активность апиксабана, max (МЕ/мл)	Минимальная Анти-Ха активность апиксабана, (МЕ/мл)
	Медиана [5-ый, 95-ый перцентиль]			
<i>Профилактика ВТЭ: плановая операция на тазобедренном или коленном суставе</i>				
2,5 мг два раза в день	77 [41, 146]	51 [23,109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37,1,8]
<i>Профилактика инсульта и системной эмболии: неклапанная фибрилляция предсердий</i>				
2,5 мг два раза в день*	123 [69,221]	79 [34,162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51,2,4]
5 мг два раза в день	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</i>				
2,5 мг два раза в день	67 [30, 153]	32 [11,90]	1,0 [0.46, 2,5]	0,49 [0,17,1,4]
5 мг два раза в день	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0.91,5,2]	1,0 [0,33,2,9]
10 мг два раза в день	251 [111,572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8, 10,8]	1,9 [0,64,5,8]

\* Скорректированная доза для применения в популяции при наличии по меньшей мере 2 из 3 критериев согласно подразделу «Снижение дозы».



## Литература

1. Общая характеристика лекарственного препарата АПИКС, 2,5 мг и 5 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой, доступная на сайте <https://eec.eaeunion.org/>.

2. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: Thrombin or factor-Xa inhibitors / Recommendations of the Working Group on perioperative haemostasis and the French Study Group on thrombosis and haemostasis // Archives of Cardiovascular Disease. – 2011. – 669-676 p.

