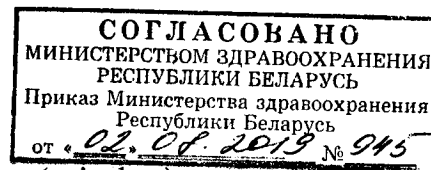


ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

АПИКСА (Apixaban)



Торговое наименование: Аликса

Международное непатентованное наименование: Аписабан (apixaban)

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки жёлтого цвета, покрытые плёночной оболочкой, с тиснением «2,5» на одной стороне, «А» – на другой.

Состав на 1 таблетку

Активное вещество: аписабан – 2,5 мг.

Вспомогательные вещества: лактоза безводная, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, натрия лаурилсульфат, магния стеарат.

Состав плёночной оболочки: (опадрай II жёлтого цвета): гипромеллоза, лактозы моногидрат, титана диоксид, триацетин, железа оксид жёлтый.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 2,5 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Антитромботические средства. Прямые ингибиторы фактора Ха. Код АТХ: B01AF02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Аписабан является мощным пероральным, обратимым, прямым и высокоселективным ингибитором активного центра фактора Ха. Для антитромботической активности он не требует наличия антитромбина III. Аписабан ингибирует свободный и связанный фактор Ха, а также активность протромбиназы. Аписабан не оказывает прямого влияния на агрегацию тромбоцитов, но косвенно ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином. Путём ингибирования фактора Ха, аписабан предотвращает образование тромбина и тромбов. Доклинические исследования аписабана на животных продемонстрировали антитромботическую эффективность в профилактике артериального и венозного тромбоза в дозах, при которых сохраняется способность к гемостазу.

Фармакодинамические эффекты

Фармакодинамические эффекты аписабана отражают механизм действия (ингибирование фактора Ха). В результате ингибирования фактора Ха, аписабан удлиняет время свертывания крови в тестах, таких как: протромбиновое время (ПВ), международное нормализованное отношение (МНО) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Изменения этих показателей, при применении аписабана в терапевтической дозе, малы и подвержены высокой степени изменчивости. Не рекомендуется их использование с целью оценки фармакодинамических эффектов аписабана. В тесте генерации тромбина аписабан уменьшал эндогенный потенциал тромбина, показатель, характеризующий образование тромбина в плазме человека.

Анти-Ха-факторная активность аписабана также подтверждается снижением ферментативной активности фактора Ха, определяемой с помощью ряда коммерческих

Фармакокинетика

Всасывание

Абсолютная биодоступность апиксабана достигает 50% при его применении в дозах до 10 мг. Апиксабан быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная его концентрация ($C_{\max}$) достигается в течение 3-4 часов после перорального приема. Прием пищи не оказывает влияние на площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) или $C_{\max}$ апиксабана.

Фармакокинетика апиксабана для доз до 10 мг имеет линейный характер. При приеме апиксабана в дозах выше 25 мг отмечается ограничение всасывания лекарственного средства, что сопровождается снижением его биодоступности. Показатели метаболизма апиксабана характеризуются низкой или умеренной меж- и внутрииндивидуальной вариабельностью (соответствующие значения коэффициента вариации составляют ~ 20% и ~ 30%, соответственно).

После перорального приема 10 мг апиксабана в виде 2 измельченных таблеток по 5 мг, суспендированных в 30 мл воды, $C_{\max}$ и AUC были сопоставима со значениями после приема 2 целых таблеток по 5 мг. После перорального приема 10 мг апиксабана в виде 2 измельченных таблеток по 5 мг с 30 г яблочного пюре, $C_{\max}$ и AUC были на 21% и 16% ниже по сравнению с приемом 2 целых таблеток по 5 мг. Снижение биодоступности не является клинически значимым.

После приема измельченной таблетки, 5 мг апиксабана, суспендированной в 60 мл 5% раствора глюкозы и введенной через назогастральный зонд, биодоступность была аналогична, наблюдаемой в других клинических испытаниях с участием здоровых субъектов, получавших одну пероральную дозу, 5 мг апиксабана.

С учетом предсказуемого, пропорционального дозе фармакокинетического профиля апиксабана, показатели биодоступности, полученные в результате проведенных исследований, применимы к более низким дозам апиксабана.

Распределение

Связь апиксабана с белками плазмы крови человека составляет приблизительно 87%. Объем распределения (V_{ss}) – приблизительно 21 литр.

Метаболизм и выведение

Апиксабан имеет несколько путей выведения. Приблизительно 25% принятой дозы выводится в виде метаболитов. Основной путь выведения – через кишечник. Почечная экскреция апиксабана составляет приблизительно 27% от его общего клиренса.

Также возможна дополнительная экскреция с желчью и посредственно через кишечник.

Общий клиренс апиксабана составляет около 3,3 л/ч, а период полувыведения ($T_{1/2}$) - около 12 часов.

О-деметилование и гидроксирование по 3-оксопиперидиниловому остатку являются основными путями биотрансформации апиксабана. Апиксабан метаболизируется главным образом с участием изофермента CYP3A4/5, в меньшей степени - изоферментов CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 и 2J2. Неизмененный апиксабан является основным веществом, циркулирующим в плазме крови человека, активные циркулирующие в кровотоке метаболиты отсутствуют. Кроме того, апиксабан является субстратом транспортных белков, Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP).

Нарушение функции почек

Нарушение функции почек не оказывает влияния на максимальную концентрацию апиксабана. Однако отмечалось повышение концентрации апиксабана, коррелировавшее со

функции почек, оценивавшейся по значениям клиренса креатинина. У лиц с нарушением функции почек легкой (клиренс креатинина 51–80 мл/мин), средней (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) и тяжелой степени (клиренс креатинина 15–29 мл/мин), значение AUC апиксабана в плазме крови возрастали на 16%, 29% и 44% соответственно, по сравнению с лицами, имевшими нормальные значения клиренса креатинина. При этом 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 почечной недостаточности (ТНП) значение AUC апиксабана было увеличено на 36%, когда однократная доза апиксабана 5 мг принималась сразу после гемодиализа по сравнению с таковой у пациентов с нормальной функцией почек. Гемодиализ, начавшийся через два часа после введения одной дозы апиксабана 5 мг, уменьшал значение AUC апиксабана на 14% у этих пациентов с ТНП, что соответствовало клиренсу апиксабана 18 мл/мин. Поэтому гемодиализ, вероятно, не может быть эффективным средством борьбы с передозировкой апиксабана.

Нарушение функции печени

Исследования апиксабана при тяжелой печеночной недостаточности и активной патологии гепатобилиарной системы не проводились.

Не было выявлено значимых изменений параметров фармакокинетики и фармакодинамики при однократном приеме апиксабана в дозе 5 мг у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени выраженности (классы А и В по Чайлд-Пью, соответственно) по сравнению со здоровыми добровольцами. Изменения анти-Ха-факторной активности и МНО у больных с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести и здоровых добровольцев были сопоставимы.

Применение у пациентов пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) отмечались более высокие значения концентрации лекарственного средства в плазме крови, чем у более молодых пациентов. Среднее значение AUC было приблизительно на 32% выше.

Пол

Экспозиция апиксабана у женщин была на 18% выше, чем у мужчин.

Раса и этническое происхождение

Результаты, полученные в рамках исследований I фазы, свидетельствуют об отсутствии значимых различий фармакокинетики апиксабана между представителями европеоидной, монголоидной и негроидной рас. Результаты анализов фармакокинетики в различных популяциях, выполненных в рамках программы клинических исследований апиксабана, включавших пациентов, получавших апиксабан после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, в целом соответствуют результатам исследований I фазы.

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

Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики
Зависимость между параметрами фармакокинетики и фармакодинамики (в том числе анти-Ха-факторной активности, МНО, ПВ, АЧТВ) апиксабана и его концентрацией в плазме крови была изучена для широкого диапазона доз (от 0,5 мг до 50 мг). Было показано, что зависимость между концентрацией апиксабана и активностью фактора Ха наилучшим образом описывается с использованием линейной модели. Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики апиксабана, оценивавшаяся у пациентов, получавших апиксабан в клинических исследованиях II и III фазы, соответствовала таковой у здоровых добровольцев.

Показания к применению

Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава.

Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии 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, хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс II и выше по классификации NYHA – Нью-Йоркской кардиологической ассоциации).

Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Способ применения и дозы

Способ применения:

Лекарственное средство принимают внутрь, независимо от приема пищи.

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

Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, таблетку лекарственного средства Аликса 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 средства Аликса можно измельчить и развести в 60 мл воды или 5% растворе глюкозы, и ввести полученную суспензию через назогастральный зонд.

В измельченных таблетках лекарственного средства апиксабан сохраняет стабильность в воде, 5% растворе глюкозы, яблочном соке и яблочном пюре до 4 ч.

Рекомендуемые дозы

Для пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава

2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12-24 ч после оперативного вмешательства).

Для пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава - от 10 до 14 дней.

Для пациентов с фибрилляцией предсердий

Пациентам с фибрилляцией предсердий: одна таблетка 5 мг 2 раза в сутки.

Дозу 2,5 мг (таблетка 2,5 мг) назначают при наличии сочетания двух или более из следующих факторов: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $>1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л).

Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), лечение тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА

апиксабана для лечения острого ТГВ и лечения ТЭЛА составляет 10 мг, принимаемых перорально два раза в день в течение первых 7 дней, затем 5 мг, принимаемых перорально два раза в день. 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. 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 в день или другим антикоагулянтом, как указано в таблице 2 (см. также раздел «Фармакодинамика»).

Таблица 2

	Режим дозирования	Максимальная суточная доза
Лечение ТГВ, ТЭЛА	10 мг два раза в день в течение первых 7 дней	20 мг
	затем 5 мг два раза в день	10 мг
Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, ТЭЛА после 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА	2,5 мг два раза в день	5 мг

Общую длительность терапии следует подбирать индивидуально после тщательной оценки соотношения пользы от приема лекарственного средства и риска развития кровотечения (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»).

Пропущенная доза

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

Переход с или на терапию парентеральными антикоагулянтами

Перевод с парентеральных антикоагулянтов на Апиксу и наоборот можно проводить в момент следующего запланированного введения отменяемого лекарственного средства. При этом очередная доза отменяемого лекарственного средства не вводится (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»). Эти лекарственные средства нельзя применять одновременно.

Переход с терапии антагонистами витамина К (АВК) на Апиксу

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

Переход с Апиксы на терапию АВК

При переводе пациентов с Апиксы на терапию АВК введение Апиксы следует продолжать в течение как минимум 2 дней после начала терапии АВК. Через 2 дня совместной терапии Апиксы и АВК, следует оценить МНО перед приемом следующей дозы Апиксы. Одновременную терапию Апиксой и АВК следует продолжать до тех пор, пока МНО не составит ≥ 2 . При достижении МНО ≥ 2.0 прием Апиксы следует прекратить.

Нарушение функции почек

Для пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени применимы

следующие рекомендации:

- не требуется коррекции дозы при применении апиксабана для профилактики тромбоза глубоких вен у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, для лечения тромбоза глубоких вен, для лечения ТЭЛА и профилактики рецидивов тромбоза глубоких вен, ТЭЛА (см. раздел «Фармакокинетика»);
- при применении апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и концентрацией креатинина $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) в плазме крови, в сочетании с возрастом ≥ 80 лет или массой тела ≤ 60 кг требуется снижение дозы лекарственного средства, как описано выше. При отсутствии указанных выше критериев, коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

В отношении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) применяются следующие рекомендации (см. разделы «Особые указания и меры предосторожности» и «Фармакокинетика»):

- апиксабан следует применять с осторожностью для профилактики тромбоза глубоких вен у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, для лечения тромбоза глубоких вен, для лечения ТЭЛА и профилактики рецидивов тромбоза глубоких вен, ТЭЛА;
- у пациентов с фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана 2,5 мг 2 раза в сутки.

В отношении пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин или пациентов на диализе, клинический опыт отсутствует, поэтому в данном случае применение апиксабана не рекомендуется (см. разделы «Особые указания и меры предосторожности» и «Фармакокинетика»).

Нарушение функции печени

Противопоказано назначение апиксабана пациентам с патологией печени в сочетании с коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения (см. раздел «Противопоказания»).

Апиксабан не рекомендуется для назначения пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (см. разделы «Особые указания и меры предосторожности» и «Фармакокинетика»).

Апиксабан следует использовать с осторожностью у пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью (класса А или В по Чайлд-Пью). Коррекция дозы не требуется у пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью (см. разделы «Особые указания и меры предосторожности» и «Фармакокинетика»).

Пациенты, у которых отмечали повышение активности печеночных ферментов АЛТ/АСТ в 2 раза выше верхней границы нормы или общего билирубина в 1,5 и более раз выше верхней границы нормы не включались в клинические исследования. В связи с этим, следует с осторожностью применять апиксабан у пациентов этой группы (см. разделы «Особые указания и меры предосторожности» и «Фармакокинетика»). Перед началом терапии апиксабаном следует оценить функцию печени.

Масса тела

Коррекции дозы в зависимости от массы тела пациента не требуется (исключение составляют пациенты, указанные в пункте «Применение при фибрилляции предсердий») (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пол

Коррекции дозы лекарственного средства в зависимости от пола пациента не требуется. (см. раздел «Фармакокинетика»).

Коррекции дозы препарата у пациентов пожилого возраста не требуется (исключение составляют пациенты, указанные в пункте «Применение при фибрилляции предсердий») (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты, которым необходима кардиоверсия

Пациенты с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, могут начать или продолжить применение Апиксы.

Пациентам, не проходившим лечение антикоагулянтами, перед проведением кардиоверсии необходимо назначить, по крайней мере, 5 доз Апиксы по 5 мг 2 раза в сутки (по 2,5 мг 2 раза в сутки для пациентов, которым требуется уменьшение дозы) для достижения адекватной антикоагуляции (см. раздел «Фармакодинамика»).

В случае, если проведение кардиоверсии требуется до получения, как указано выше, 5 доз лекарственного средства Апикса, необходимо принять нагрузочную дозу в 10 мг с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки. Следует уменьшить нагрузочную дозу до 5 мг с последующим приемом 2,5 мг 2 раза в сутки, если пациент подходит под категорию, которой необходимо снижение дозы. Необходимо принять нагрузочную дозу, по крайней мере, за 2 часа до проведения кардиоверсии (см. раздел «Фармакодинамика»).

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

Применение у детей

Безопасность и эффективность апиксабана у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена.

Противопоказания

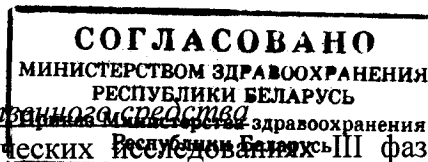
Гиперчувствительность к любому компоненту лекарственного средства.

Клинически значимое кровотечение.

Тяжелые нарушения функции печени, заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений (см. раздел «Фармакокинетика»).

При состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений: врожденными или приобретенными нарушениями свертываемости крови; обострениях язвенной болезни; бактериальном эндокардите; тромбоцитопении; тромбоцитопатиях; геморрагическом инсульте в анамнезе; недавно перенесенном оперативном вмешательстве на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; при тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензии.

Одновременное применение с лекарственными средствами, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений, такими как любые антикоагулянтные средства, нефракционированные гепарины, низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, далтепарин), производные гепарина (фондапаринукс), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»).



Побочное действие

Резюме результатов исследования безопасности лекарственного средства
Безопасность апиксабана была исследована в 7 клинических исследованиях III фазы, включающими более 21 000 пациентов: более 5000 пациентов в исследованиях профилактики ВТЭ, более 11000 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и более 4000 пациентов в исследованиях лечения ВТЭ, при среднем суммарном приеме 20 дней, 1,7 года и 221 день, соответственно (см. раздел «Фармакодинамика»).

Общими нежелательными реакциями являлись кровотечение, кровоподтёк, носовое кровотечение и гематома (см. таблицу 3).

В исследованиях профилактики ВТЭ в общей сложности 11% пациентов, получавших 2,5 мг апиксабана два раза в день, имели нежелательные реакции. Общая частота нежелательных реакций, связанных с кровотечением на фоне приема апиксабана, составила 10% в исследованиях апиксабан vs эноксапарин.

В исследованиях профилактики осложнений неклапанной фибрилляцией предсердий общая частота нежелательных реакций, связанных с кровотечением на фоне приема апиксабана, составила 24,3% в исследовании апиксабана в сопоставлении с варфарином, и 9,6% в исследовании апиксабана и ацетилсалициловой кислоты (АСК). В исследовании апиксабана в сопоставлении с варфарином частота возникновения массивных желудочно-кишечных кровотечений в соответствии с критериями Международного общества по проблемам тромбоза и гемостаза (ISTH) (включая кровотечения в верхних и нижних отделах ЖКТ, а также ректальное кровотечение) на фоне приема апиксабана составляла 0,76% в год. Частота серьезных внутриглазных кровоизлияний по критериям ISTH на фоне приема апиксабана составила 0,18% в год.

В исследованиях лечения ВТЭ общая частота нежелательных реакций, связанных с кровотечением на фоне приема апиксабана, составила 15,6% в исследовании апиксабана в сравнении с эноксапарином/варфарином, и 13,3% в исследовании апиксабана в сравнении с плацебо (см. раздел «Фармакодинамика»).

В таблице 3 нежелательные реакции распределены по системно-органным классам и частоте встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (не может быть установлена по имеющимся данным).

Таблица 3

Системно-органный класс	Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию на тазобедренном или коленном суставе	Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с одним или несколькими	Терапия ТГВ и ТЭЛА, а также профилактика рецидива ТГВ и ТЭЛА

Республика Беларусь Министерства здравоохранения		факторами риска	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			
Анемия	Часто	Часто	Часто
Тромбоцитопения	Нечасто	Нечасто	Часто
Нарушения со стороны иммунной системы			
Гиперчувствительность, аллергический отек и анафилаксия	Редко	Нечасто	Нечасто
Зуд	Нечасто	Нечасто	Нечасто*
Нарушения со стороны нервной системы			
Внутричерепное кровоизлияние †	Неизвестно	Нечасто	Редко
Нарушения со стороны органа зрения			
Кровоизлияние в глаз (в том числе кровоизлияние в конъюнктиву)	Редко	Часто	Нечасто
Нарушения со стороны сосудов			
Кровотечение, гематома	Часто	Часто	Часто
Пониженное кровяное давление (включая процедурную гипотензию)	Нечасто	Часто	Нечасто
Внутрибрюшное кровотечение	Неизвестно	Нечасто	Неизвестно
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			
Носовое кровотечение	Нечасто	Часто	Часто
Кровохарканье	Редко	Нечасто	Нечасто
Кровотечение из дыхательных путей	Неизвестно	Редко	Редко
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта			
Тошнота	Часто	Часто	Часто
Кровотечение из желудочно-кишечного тракта	Нечасто	Часто	Часто
Геморроидальное кровотечение	Неизвестно	Нечасто	Нечасто
Кровотечение изо рта	Неизвестно	Нечасто	Часто
Наличие неизменённой крови в кале	Нечасто	Нечасто	Нечасто*
Ректальное кровотечение, кровотечение из десен	Редко	Часто	Часто
Забрюшинное кровотечение	Неизвестно	Редко	Неизвестно
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			
Повышенный уровень АСТ, щелочной фосфатазы, билирубина	Нечасто	Нечасто	Нечасто*
Уровень ГГТ повышен	Нечасто	Часто	Нечасто

Уровень АЛТ повышен	Нечасто	Нечасто	Нечасто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>			
Кожная сыпь	Неизвестно	Нечасто	Нечасто
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>			
Кровоизлияние в мышцы	Редко	Редко	Нечасто
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>			
Гематурия	Нечасто	Часто	Часто
<i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i>			
Аномальное кровотечение из влагалища, урогенитальное кровотечение	Нечасто	Нечасто	Часто
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>			
Положительный анализ на скрытую кровь в кале	Неизвестно	Нечасто	Нечасто
<i>Травмы, отравления и осложнения медицинских процедур</i>			
Кровоподтёки	Часто	Часто	Часто
Кровоизлияние, в том числе: гематома, кровотечение из раны, гематома, кровоизлияние в месте пункции сосуда и кровоизлияние в месте постановки катетера; кровоизлияние в операционную рану (включая гематому в области разреза), операционное кровотечение	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Травматическое кровоизлияние	Неизвестно	Нечасто	Нечасто

* В ходе CV185057 (долгосрочная профилактика ВТЭ) не было случаев генерализованного зуда

† Термин «кровоизлияние в мозг» охватывает все внутричерепные или внутриспинальные кровоизлияния (т.е. геморрагический инсульт в область базальных ядер, мозжечковые, желудочковые или субдуральные кровоизлияния).

Применение Аликсы может быть связано с повышенным риском скрытого или открытого кровотечения из любой ткани или органа, что может привести к постгеморрагической анемии. Признаки, симптомы и тяжесть будут различаться в зависимости от места и степени или объема кровотечения (см. разделы «Особые указания и меры предосторожности» и «Фармакодинамика»).

Сообщение о нежелательных реакциях

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

В случае возникновения нежелательных реакций, в том числе, не указанных в инструкции по медицинскому применению, пациентам следует обратиться к врачу.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях в Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» www.rceth.by.

Передозировка

Для аликсабана не существует антидота. Передозировка аликсабана может привести к более высокому риску кровотечения. В случае геморрагических осложнений лечение должно быть прекращено, необходимо найти источник кровотечения. Следует рассмотреть вопрос о начале соответствующего лечения, например, хирургического гемостаза или переливания свежезамороженной плазмы.

В контролируемых клинических испытаниях перорально принимаемый аликсабан у здоровых лиц 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) не приводил к клинически значимым неблагоприятным явлениям.

Прием здоровыми субъектами активированного угля в течение 2 и 6 часов после приема 20 мг дозы аликсабана уменьшало среднюю AUC аликсабана на 50% и 27% соответственно, и не оказывало влияния на C_{max} . Среднее время полувыведения аликсабана уменьшалось с 13,4 часов, когда вводился только аликсабан, до 5,3 часов и 4,9 часа, соответственно, когда через 2 и 6 часов после аликсабана вводился активированный уголь. Таким образом, введение активированного угля может быть полезным при лечении передозировки аликсабана.

Если угрожающие жизни кровотечения не могут контролироваться вышеуказанными мерами, можно рассмотреть применение концентратов протромбинового комплекса (КПК) или рекомбинантного фактора VIIa. Уменьшение фармакодинамических эффектов аликсабана, о чем свидетельствуют изменения в образовании тромбина, проявлялось в конце инфузии и достигало исходных значений в течение 4 часов после начала инфузии 30% 4-х факторного КПК здоровым добровольцам. Однако не существует клинического опыта использования 4-х факторных КПК для прекращения кровотечения у пациентов, которые получили аликсабан. В настоящее время нет опыта использования рекомбинантного фактора VIIa у лиц, получающих аликсабан. Повторное дозирование рекомбинантного фактора VIIa можно было бы рассмотреть и титровать в зависимости от контроля кровотечения.

В зависимости от местной доступности, в случае крупных кровотечений следует рассматривать 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 вряд ли станет эффективным средством борьбы с передозировкой аликсабана.

Особые указания и меры предосторожности

Риск кровотечения

Как и в случае с другими антикоагулянтами, пациенты, принимающие Аликсу, должны тщательно наблюдаться на предмет признаков кровотечения. Рекомендуется использовать с осторожностью в условиях повышенного риска кровотечения. Прием Аликсы должен быть прекращен при возникновении тяжелого кровотечения (см. разделы «Побочное действие» и «Передозировка»).

Хотя лечение аликсабаном не требует непрерывного мониторинга эффективности,

калиброванный количественный тест анти-Ха-факторной активности, который может быть полезен в ситуациях, когда информация о содержании апиксабана в крови может помочь в принятии клинических решений, например, при передозировке или экстренном оперативном вмешательстве (см. раздел «Фармакодинамика»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами, влияющими на гемостаз

Из-за повышенного риска кровотечения сопутствующее лечение любыми другими антикоагулянтами противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Совместное применение Аликсы и антиагрегантных лекарственных средств увеличивает риск кровотечения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»).

Следует уделять особое внимание пациентам, которым одновременно назначена терапия нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами (НПВС), включая АСК.

После оперативного вмешательства одновременное применение Аликсы и других ингибиторов агрегации тромбоцитов не рекомендуются (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»).

У пациентов с фибрилляцией предсердий и состояниями, требующими монотерапию или двойную антитромбоцитарную терапию, следует тщательно оценить соотношение польза/риск до одновременного применения с Аликсой.

В клиническом исследовании пациентов с фибрилляцией предсердий одновременное использование АСК увеличило риск развития кровотечения в связи с приемом апиксабана с 1,8% в год до 3,4% в год, а также увеличило риск кровотечения в связи с приемом варфарина с 2,7% в год до 4,6% в год. В этом клиническом исследовании имело место ограниченное (2,1%) использование сопутствующей двойной антиагрегантной терапии.

В клинических испытаниях пациентов с острым коронарным синдромом с высоким риском развития множественных сердечных и несердечных сопутствующих заболеваний, получивших АСК или комбинацию АСК и клопидогрела, было зарегистрировано значительное увеличение риска массивного кровотечения в связи с приемом апиксабана (5,13% в год) согласно критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH) по сравнению с плацебо (2,04% в год).

Использование тромболитических средств для лечения острого ишемического инсульта

Существует очень ограниченный опыт использования тромболитических средств для лечения острого ишемического инсульта у пациентов, которые принимали апиксабан.

Пациенты с искусственными клапанами сердца

Безопасность и эффективность апиксабана не изучались у пациентов с искусственными клапанами сердца с фибрилляцией предсердий или без них. Поэтому использование Аликсы на этом фоне не рекомендуется.

Хирургия и инвазивные процедуры

Прием Аликсы следует прекратить по меньшей мере за 48 часов до плановой операции или инвазивных процедур с умеренным или высоким риском кровотечения. Сюда же относятся вмешательства, для которых вероятность клинически значимого кровотечения не может быть исключена, или для которых риск кровотечения будет неприемлем.

Прием Аликсы следует прекратить, по крайней мере, за 24 часа до плановой операции или инвазивных процедур с низким риском кровотечения. Сюда же относятся вмешательства, для которых любое имеющее место кровотечение ожидается минимальным, некритическим в его местоположении, или легко контролируемым.

Если операции или инвазивные процедуры не могут быть отложены, следует соблюдать осторожность, принимая во внимание повышенный риск кровотечения. Этот риск кровотечения следует сопоставить со срочностью вмешательства.

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения

Республики Беларусь

Прием Аликсы следует возобновить после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства как можно скорее, если позволит клиническая ситуация, и при этом был установлен адекватный гемостаз (для кардиоверсии см. раздел «Способ применения и дозировка»).

Временное прекращение введения/приема

Прерывание введения антикоагулянтов, в том числе Аликсы, ввиду активного кровотечения, плановой хирургии или инвазивных процедур создает для пациентов повышенный риск тромбоза. Следует избегать прекращения терапии, и если по какой-либо причине необходимо временно прекратить прием Аликсы, то следует как можно скорее возобновить терапию.

Спинальная / эпидуральная анестезия или диагностическая пункция

При нейроаксиальной анестезии (спинальной/эпидуральной анестезии) или спинальной/эпидуральной пункции пациенты, получающие антитромботические средства для профилактики тромбоэмболических осложнений, подвергаются риску развития эпидуральной или спинальной гематомы, что может привести к длительному или постоянному параличу. Риск этих осложнений может быть увеличен при использовании послеоперационных эпидуральных катетеров или сопутствующего использования лекарственных средств, влияющих на гемостаз. Эпидуральные или субарахноидальные катетеры должны удаляться не менее чем за 5 часов до первой дозы Аликсы. Риск также может возрастать вследствие травматичных или многократных эпидуральных или спинальных пункций. Необходим частый мониторинг пациентов на предмет развития признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость ног, нарушение функции кишечника или мочевого пузыря). Если отмечаются неврологические нарушения, необходимо экстренное обследование и лечение. Перед нейроаксиальным вмешательством врач должен рассмотреть, оценить соотношение потенциального риска и пользы у пациентов, получающих антикоагулянты или у пациентов, которым будут назначены антикоагулянты для профилактики тромбозов.

Не существует клинического опыта использования аликсабана с постоянными субарахноидальными или эпидуральными катетерами. В случае возникновения такой необходимости и на основе особенности фармакокинетики аликсабана следует соблюдать интервал в 20-30 часов (т.е. 2 периода полувыведения) между последней принятой дозой аликсабана и удалением катетера, таким образом, как минимум одну дозу аликсабана следует пропустить перед удалением катетера. Следующая доза аликсабана может быть принята по меньшей мере через 5 часов после удаления катетера. Как и в случае со всеми новыми антикоагулянтами, опыт применения аликсабана при нейроаксиальной блокаде ограничен, и поэтому в такой ситуации следует соблюдать исключительную осторожность.

Гемодинамически нестабильные пациенты с ТЭЛА или пациенты, которым требуется тромболизис или легочная тромбэктомия

Аликса не рекомендуется в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у гемодинамически нестабильных пациентов с легочной эмболией, возможным проведением тромболизиса или легочной тромбэктомии, поскольку безопасность и эффективность аликсабана не были установлены в этих клинических ситуациях.

Пациенты с активным раком

Эффективность и безопасность аликсабана при лечении ТГВ, лечении ТЭЛА и профилактике рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА (ВТЭТ) у пациентов с активным раком не установлены.

Пациенты с почечной недостаточностью

Ограниченные клинические данные показывают, что концентрации аликсабана в плазме увеличиваются у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина

15-29 мл/мин), что может привести к увеличению риска кровотечения при плановой хирургии замены тазобедренного или коленного сустава, лечения ТЭЛА и профилактики рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА, апиксабан следует использовать с осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в сочетании с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-29 мл/мин), креатинином сыворотки $\geq 1,5$ мг/дл (133 микромоль/л), возрастом ≥ 80 лет или весом тела ≤ 60 кг должны получать более низкую дозу апиксабана – 2,5 мг два раза в день (см. раздел «Способ применения и дозировка»).

В отношении пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин или пациентов на диализе, клинический опыт отсутствует, поэтому в данном случае применение апиксабана не рекомендуется (см. разделы «Способ применения и дозировка» и «Фармакокинетика»).

Пожилые пациенты

С возрастом может увеличиваться геморрагический риск (см. раздел «Фармакокинетика»). Кроме того, совместный прием Апиксы и АСК у пожилых пациентов следует назначать осторожно вследствие потенциально более высокого риска кровотечения.

Вес тела

Низкий вес тела (менее 60 кг) может увеличить риск кровотечения (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с антифосфолипидным синдромом (АФС).

Пациентам, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром, с тромбозом в анамнезе, не рекомендуется назначать пероральные антикоагулянты прямого действия, включая апиксабан. Лечение пероральными антикоагулянтами прямого действия может быть связано с повышением частоты рецидивирующих тромботических явлений по сравнению с терапией антагонистами витамина К, в особенности у пациентов с тремя положительными результатами тестов антифосфолипидного синдрома (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и антитела к бета-2-гликопротеину-1).

Пациенты с нарушением функции печени

Апиксабан противопоказана пациентам с патологией печени в сочетании с коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения (см. раздел «Противопоказания»).

Апиксабан не рекомендуется пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел «Фармакокинетика»).

Апиксабан следует использовать с осторожностью у пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью (класса А или В по Чайлд-Пью) (см. разделы «Способ применения и дозировка» и «Фармакокинетика»).

Пациенты, у которых отмечали повышение активности печеночных ферментов АЛТ/АСТ в 2 раза выше верхней границы нормы или общего билирубина в 1,5 и более раз выше верхней границы нормы не включались в клинические исследования. В связи с этим, следует с осторожностью применять апиксабан у пациентов этой группы (см. раздел «Фармакокинетика»). Перед началом терапии Апиксой следует оценить функцию печени.

Взаимодействие с ингибиторами цитохрома Р450 3А4 (СYP3А4) и Р-гликопротеина

Применение Апиксы не рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующее системную терапию сильными ингибиторами СYP3А4 и Р-гликопротеин, такими как азоловые противогрибковые средства (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол), а также ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир). Эти лекарственные средства могут усиливать действие апиксабана в 2 раза (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»).

или дополнительных факторов, повышающих воздействие апиксабана (например, тяжелой почечной недостаточности).

Взаимодействие с индукторами CYP3A4 и Р-гликопротеин

Сопутствующее использование Аликсы с сильными индукторами CYP3A4 и Р-гликопротеина (например, рифампицином, фенитоином, карбамазепином, фенobarбиталом или зверобоем) может привести к уменьшению действия апиксабана на 50%. В клиническом исследовании у пациентов с фибрилляцией предсердий снижение эффективности и более высокий риск кровотечения наблюдались при совместном назначении апиксабана и сильных индукторов CYP3A4 и Р-гликопротеин, по сравнению с использованием только апиксабана.

В отношении пациентов, получающих сопутствующую системную терапию сильными индукторами CYP3A4 и Р-гликопротеин, применяются следующие рекомендации (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»):

- для профилактики ВТЭ при плановой хирургии замены тазобедренного или коленного сустава, для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и для профилактики рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА апиксабан следует применять с осторожностью;

- для терапии ТГВ и ТЭЛА апиксабан не должен использоваться, поскольку эффективность может быть снижена.

Перелом проксимального эпифиза бедра

Эффективность и безопасность апиксабана не изучалась в клинических испытаниях у пациентов, перенесших операцию по поводу перелома проксимального эпифиза бедра. Поэтому этим пациентам его прием не рекомендуется.

Лабораторные показатели

Изменения, наблюдаемые в тестах на свертывание крови: ПВ, МНО и АЧТВ при приеме терапевтических доз апиксабана, малы и подвержены высокой степени изменчивости (см. раздел «Фармакодинамика»).

Информация о вспомогательных веществах

Аликса содержит лактозу. Пациенты с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицита лактазы Лаппа или мальабсорбции глюкозы-галактозы не должны принимать это лекарственное средство.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина.

Комбинация апиксабана с кетоконазолом (в дозе 400 мг 1 раз в сутки), являющимся мощным ингибитором как изофермента CYP3A4, так и Р-гликопротеина, приводила к повышению среднего значения AUC апиксабана в 2 раза и среднего значения C_{max} в 1,6 раза. Коррекция дозы апиксабана при его комбинации с кетоконазолом не требуется, однако апиксабан должен применяться с осторожностью у пациентов, получающих системную терапию азоловыми противогрибковыми средствами, в частности кетоконазолом, или другими мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»).

Лекарственные средства, в умеренной степени снижающие скорость выведения апиксабана или ингибирующие изофермент CYP3A4 и/или Р-гликопротеин, как ожидается, приведут к повышению концентрации апиксабана в плазме крови в меньшей степени. Например, дилтиазем (умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и слабый ингибитор Р-гликопротеина) в дозе 360 мг 1 раз в сутки приводил к повышению средних значений AUC

апиксабана в 1,4 раза и средних значений $C_{\max}$ в 1,3 раза (ингибитор Р-гликопротеина) при применении в дозе 500 мг у здоровых людей вызывал повышение средних значений AUC и $C_{\max}$ апиксабана в 1,5 и 1,6 раза соответственно. При этом отмечалось повышение значений показателей свертывающей системы крови. Однако на фоне такого сочетания, не наблюдалось влияние напроксена на агрегацию тромбоцитов, связанную с нарушением метаболизма арахидоновой кислоты, и клинически значимое удлинение времени кровотечения. Коррекция дозы апиксабана при комбинировании с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и/или Р-гликопротеина не требуется.

Индукторы изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина.

Сочетание апиксабана с рифампицином (мощным индуктором изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина) приводило к снижению средних значений AUC и $C_{\max}$ апиксабана приблизительно на 54% и 42% соответственно. По-видимому, сочетание апиксабана с другими мощными индукторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина (в частности фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или препараты зверобоя продырявленного) может также приводить к снижению концентрации апиксабана в плазме крови. Коррекция дозы апиксабана при его комбинировании со средствами данной группы не требуется, однако применять эти средства следует с осторожностью.

Антикоагулянты, ингибиторы агрегации тромбоцитов и НПВС.

После совместного введения эноксапарина (однократно в дозе 40 мг) и апиксабана (однократно в дозе 5 мг) отмечался аддитивный эффект данных средств на активность фактора Ха.

Признаков фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия апиксабана с АСК (в дозе 325 мг 1 раз в сутки) у здоровых людей отмечено не было.

Комбинирование апиксабана с клопидогрелом (в дозе 75 мг 1 раз в сутки) или сочетание клопидогрела (75 мг) и АСК (162 мг 1 раз в сутки) в I фазе клинического исследования не приводило к увеличению времени кровотечения, дальнейшему угнетению агрегации тромбоцитов или повышению показателей системы свертывания крови (ПВ, МНО и АЧТВ) по сравнению с применением этих антиагрегантов в монотерапии.

Однако следует соблюдать осторожность при одновременном применении апиксабана с НПВС (в т.ч. ацетилсалициловой кислотой), в связи с тем, что данные лекарственные средства увеличивают риск развития кровотечений.

Не рекомендуется одновременно применять средства, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений, такие как нефракционированный гепарин или производные гепарина (включая низкомолекулярные гепарины), олигосахариды, ингибирующие фактор Ха (например фондапаринукс натрия), прямые ингибиторы тромбина II (например дезирудин), тромболитические лекарственные средства, антагонисты рецепторов к гликопротеинам IIb/IIIa, тиенопиридины (например клопидогрел), дипиридамол, декстран, сульфинпиразон, антагонисты витамина К и другие антикоагулянты для приема внутрь. Необходимо отметить, что нефракционированный гепарин возможно применять в дозах, необходимых для поддержки проходимости венозного или артериального катетера.

Другая сопутствующая терапия

Не было выявлено клинически значимого фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия апиксабана с атенололом или фамотидином. Комбинирование апиксабана (в дозе 10 мг) с атенололом (в дозе 100 мг) не приводило к развитию клинически значимых изменений параметров фармакокинетики апиксабана, однако оно сопровождалось снижением средних значений AUC и $C_{\max}$ апиксабана на 15% и 18% соответственно по сравнению с режимом монотерапии. Назначение апиксабана (в дозе 10 мг) с фамотидином (в дозе 40 мг) не оказывало влияния на значения AUC или $C_{\max}$

Влияние апиксабана на другие лекарственные средства

В исследованиях *in vitro* апиксабан не ингибировал активность изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4 (ингибирующая концентрация (IC_{50}) >45 мкмоль/л), однако было обнаружено слабое подавление активности изофермента CYP2C19 (IC_{50} >20 мкмоль/л) апиксабаном в концентрации, значительно превышающей C_{max} в плазме крови при его клиническом применении. Апиксабан не является индуктором изоферментов CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 в концентрациях до 20 мкмоль/л. В связи с этим ожидается, что при совместном применении он не будет оказывать влияние на клиренс лекарственных средств, метаболизирующихся этими изоферментами. Кроме того, апиксабан не ингибирует в значимой степени активность Р-гликопротеина.

В исследованиях у здоровых добровольцев апиксабан не изменял в значимой степени фармакокинетику дигоксина, напроксена или атенолола.

Беременность и грудное вскармливание

Беременность

Нет данных об использовании апиксабана у беременных женщин. Исследования на животных не указывают на прямую или косвенную репродуктивную токсичность. Апиксабан не рекомендуется для приема во время беременности.

Грудное вскармливание

Неизвестно, попадает ли апиксабан или его метаболиты в материнское молоко. Имеющиеся данные у животных показали выделение апиксабана в молоко. В молоке крыс концентрация апиксабана была во много раз выше, чем в плазме крови (C_{max} примерно в 8 раз выше, AUC примерно в 30 раз выше), возможно, из-за активного транспорта апиксабана в молоко. Риск для новорожденных и младенцев не может быть исключен. Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении/воздержании от терапии апиксабаном.

Репродуктивная функция

Апиксабан не влиял на репродуктивную функцию в исследованиях на животных.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и обслуживанию механического оборудования

Апикса не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с машинами и механизмами.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия хранения

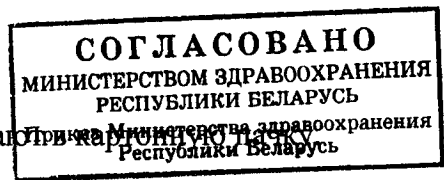
Хранить при температуре не выше 30°C в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Упаковка

По 60 таблеток, покрытых плёночной оболочкой, помещают в банку из полиэтилена высокой плотности с крышкой из полипропилена с защитой от вскрытия детьми и наклеивают самоклеящуюся этикетку.



Банку вместе с инструкцией по применению помещается в картонную коробку

Информация о производителе (заявителе)

СООО «НАТИВИТА»

Республика Беларусь, ул. Строителей, 3, 211361, г. п. Бешенковичи, Витебская область

Тел./факс: +375213163164

E-mail: info@nativita.com

Информацию о нежелательных реакциях можно направлять на электронный адрес:
pv@nativita.com.