

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Апиксабан-АМ, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Апиксабан-АМ, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: апиксабан.

Апиксабан-АМ, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2,5 мг апиксабана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза безводная.

Апиксабан-АМ, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг апиксабана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза безводная.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Апиксабан-АМ, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые.

Апиксабан-АМ, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Апиксабан-АМ, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

- Профилактика венозной тромбоземболии (ВТЭ) у взрослых пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава.

Апиксабан-АМ, 2,5 мг и 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

- Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НКФП), имеющих один или несколько факторов риска, таких как предшествующий инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА), возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, симптоматическая сердечная недостаточность (функциональный класс II и выше по классификации NYHA).
- Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

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

Рекомендуемая доза апиксабана составляет 2,5 мг два раза в сутки. Первую дозу следует принять через 12-24 ч после операции.

При выборе времени начала терапии в указанном интервале врачи могут учитывать потенциальные преимущества более раннего начала антикоагулянтной терапии для профилактики ВТЭ, а также риски развития послеоперационного кровотечения.

Для пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава

Рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней.

Для пациентов, перенесших эндопротезирование коленного сустава

Рекомендуемая длительность терапии составляет от 10 до 14 дней.

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

Рекомендуемая доза апиксабана составляет 5 мг два раза в сутки.

Снижение дозы

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

Терапию следует продолжать длительное время.

Лечение ТГВ, лечение ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (лВТЭ)

Рекомендуемая доза апиксабана для лечения острого ТГВ и лечения ТЭЛА составляет 10 мг два раза в сутки в течение первых 7 дней, а затем 5 мг два раза в сутки. В соответствии с имеющимися медицинскими рекомендациями короткая продолжительность лечения (не менее 3 месяцев) должна основываться на преходящих факторах риска (например, недавнее хирургическое вмешательство, травма, иммобилизация).

Рекомендуемая доза апиксабана для профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА составляет 2,5 мг два раза в сутки. Когда показана профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА, прием препарата в дозе 2,5 мг два раза в сутки следует начинать после завершения 6 месяцев лечения апиксабаном в дозе 5 мг два раза в сутки или другим антикоагулянтом, как указано в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендуемая доза при лечении ВТЭ

	Режим дозирования	Максимальная суточная доза
Лечение ТГВ и ТЭЛА	10 мг два раза в сутки в течение первых 7 дней	20 мг
	далее 5 мг два раза в сутки	10 мг
Профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА после 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА	2,5 мг два раза в сутки	5 мг

Продолжительность терапии следует подбирать индивидуально после тщательной оценки соотношения пользы от приема препарата и риска развития кровотечения (см. раздел 4.4).

Пропуск приема препарата

В случае пропуска приема препарата следует немедленно принять пропущенную дозу, а затем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с исходной схемой.

Переход с или на терапию парентеральными антикоагулянтами

Перевод с парентеральных антикоагулянтов на препарат Апиксабан-АМ (и наоборот) можно проводить в момент следующего запланированного приема дозы отменяемого препарата. Одновременно применять эти лекарственные препараты не следует.

Переход с терапии антагонистами витамина К (АВК) на Апиксабан-АМ

При переводе пациентов с терапии антагонистами витамина К на Апиксабан-АМ следует прекратить прием варфарина или других АВК и

начать прием Апиксабана-АМ, когда значение международного нормализованного отношения (МНО) будет ниже 2,0.

Переход с Апиксабана-АМ на терапию АВК

При переводе пациентов с терапии препаратом Апиксабан-АМ на АВК следует продолжать прием препарата Апиксабан-АМ в течение не менее двух дней после начала терапии АВК. После двух дней одновременного применения Апиксабана-АМ и АВК следует определить значение МНО перед приемом следующей запланированной дозы препарата Апиксабан-АМ. Совместный прием АВК и апиксабана следует продолжать до достижения $\text{МНО} \geq 2,0$.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

пВТЭ и лВТЭ – коррекции дозы препарата не требуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

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

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с нарушением функции почек легкой или умеренной степени тяжести применяются следующие рекомендации:

– для профилактики ВТЭ после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава (пВТЭ), лечения ТГВ, лечения ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА (лВТЭ) коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2);

– для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с НКФП и концентрацией креатинина в сыворотке крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) в сочетании с возрастом ≥ 80 лет или массой тела ≤ 60 кг требуется снижение дозы препарата, как описано выше. При отсутствии других критериев снижения дозы (возраст, масса тела) коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) применяются следующие рекомендации (см. разделы 4.4 и 5.2):

– для профилактики ВТЭ после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава (пВТЭ), лечения ТГВ, лечения ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА (лВТЭ) апиксабан следует применять с осторожностью;

3117 Б-2023

– для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий следует применять сниженную дозу апиксабана 2,5 мг два раза в сутки.

Клинический опыт применения апиксабана у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин или у пациентов, находящихся на диализе, отсутствует, поэтому апиксабан не рекомендуется для применения у этой категории пациентов (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Апиксабан-АМ противопоказан пациентам с заболеваниями печени в сочетании с коагулопатией и клинически значимым риском развития кровотечений (см. раздел 4.3).

Препарат не рекомендуется принимать пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (см. разделы 4.4 и 5.2).

Следует соблюдать осторожность при приеме препарата пациентами с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести (класс А или В по шкале Чайлд-Пью), при этом коррекции дозы препарата не требуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

Из клинических исследований были исключены пациенты с повышенным уровнем ферментов печени аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 2 раза выше верхней границы нормы или общего билирубина в 1,5 раза и более выше верхней границы нормы. В связи с этим следует с осторожностью применять апиксабан у пациентов этой группы (см. разделы 4.4 и 5.2). Следует оценить функцию печени до начала терапии препаратом Апиксабан-АМ.

Масса тела

пВТЭ и лВТЭ – коррекции дозы препарата не требуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

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

Пол

Коррекции дозы препарата в зависимости от пола пациента не требуется.

Пациенты, которым выполняют катетерную абляцию (НКФП)

Пациенты могут продолжать принимать апиксабан во время выполнения катетерной абляции (см. разделы 4.3, 4.4 и 4.5).

Пациенты, подвергающиеся кардиоверсии

Пациенты с НКФП, которым требуется проведение кардиоверсии, могут начать или продолжить терапию апиксабаном.

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

Пациенты, которые начинают лечение апиксабаном, должны получать препарат в дозе 5 мг два раза в сутки в течение не менее 2,5 дней (5 однократных доз) перед проведением кардиоверсии для обеспечения надлежащего антикоагулянтного эффекта (см. раздел 5.1). Режим дозирования необходимо снизить до 2,5 мг апиксабана два раза в сутки в течение не менее 2,5 дней (5 однократных доз) для пациентов, которые соответствуют критериям для снижения дозы препарата (см. выше подразделы «Снижение дозы» и «Пациенты с нарушением функции почек»).

В случае если проведение кардиоверсии требуется раньше, чем 5 доз апиксабана могут быть приняты, следует принять начальную нагрузочную дозу 10 мг с последующим приемом 5 мг два раза в сутки. Следует уменьшить нагрузочную дозу до 5 мг с последующим приемом 2,5 мг два раза в сутки, если пациент соответствует критериям снижения дозы. Начальная нагрузочная доза должна быть принята не менее чем за 2 часа до проведения кардиоверсии (см. раздел 5.1).

В отношении всех пациентов, которым выполняют кардиоверсию, перед проведением процедуры необходимо получить подтверждение, что пациент принял апиксабан согласно предписанию. При принятии решения о назначении и продолжительности лечения следует принимать во внимание установленные рекомендации по антикоагулянтной терапии у пациентов, которым требуется проведение кардиоверсии.

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

Имеется ограниченный опыт терапии апиксабаном в рекомендуемой дозе для пациентов с НКФП при использовании в сочетании с антиагрегантами у пациентов с ОКС и/или перенесших ЧКВ после достижения гемостаза (см. разделы 4.4, 5.1).

Дети

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

Способ применения

Для приема внутрь, независимо от приема пищи.

Таблетки препарата Апиксабан-АМ необходимо проглатывать, запивая водой.

Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, таблетку можно измельчить и суспендировать в воде или 5 % водном растворе глюкозы, или яблочном соке, либо смешать с яблочным пюре и немедленно принять внутрь (см. раздел 5.2). В качестве альтернативы таблетку препарата Апиксабан-АМ можно измельчить и суспендировать в 60 мл воды или 5 % водном растворе глюкозы и немедленно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд (см. раздел 5.2).

После измельчения таблеток препарата апиксабан сохраняет стабильность в воде, 5 % водном растворе глюкозы, яблочном соке и яблочном пюре до 4 часов.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Активное клинически значимое кровотечение.
- Заболевание печени в сочетании с коагулопатией и клинически значимым риском развития кровотечения (см. раздел 5.2).
- Наличие очага поражения или состояния, связанного с выраженным риском большого кровотечения, например имеющаяся в настоящее время или в недавнем прошлом язва желудочно-кишечного тракта, наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном, спинном мозге или на органе зрения, недавнее внутричерепное кровоизлияние, установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозная мальформация, аневризмы сосудов или серьезная патология внутриспинальных или внутримозговых сосудов.
- Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и т.д.), производные гепарина (фондапаринукс и т.д.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и т.д.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию апиксабаном или с апиксабана (см. раздел 4.2), когда НФГ назначается в

3117Б-2023

дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера, или когда НФГ применяется при катетерной абляции в связи с фибрилляцией предсердий (см. разделы 4.4 и 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Риск кровотечений

Как и в случае с другими антикоагулянтами, за пациентами, принимающими апиксабан, необходимо тщательно наблюдать для выявления признаков кровотечения. При состояниях, связанных с высоким риском развития кровотечений, препарат рекомендуется применять с осторожностью. При возникновении сильного кровотечения прием препарата Апиксабан-АМ следует прекратить (см. разделы 4.8 и 4.9).

Хотя терапия апиксабаном не требует постоянного мониторинга его концентрации в крови, иногда может быть целесообразным проведение калиброванного количественного анализа анти-Ха-факторной активности в тех исключительных случаях, когда данные о воздействии апиксабана могут способствовать принятию клинических решений, например при передозировке и экстренном оперативном вмешательстве (см. раздел 5.1).

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

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз

В связи с высоким риском возникновения кровотечения одновременное применение с любыми другими антикоагулянтами противопоказано (см. раздел 4.3).

Одновременный прием препарата Апиксабан-АМ с антитромбоцитарными препаратами увеличивает риск кровотечения (см. раздел 4.5).

Необходимо соблюдать осторожность, если пациентам одновременно назначена терапия селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) или ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), или нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту (АСК).

После хирургического вмешательства не рекомендуется применять одновременно с препаратом Апиксабан-АМ другие ингибиторы агрегации тромбоцитов (см. раздел 4.5).

Для пациентов с фибрилляцией предсердий и состояниями, требующими

3117 Б-2023

терапии одним или двумя антитромбоцитарными препаратами, следует тщательно оценивать соотношение польза/риск до их одновременного применения с апиксабаном.

В клиническом исследовании у пациентов с фибрилляцией предсердий одновременное использование АСК увеличивало риск развития большого кровотечения на фоне приема апиксабана с 1,8 % до 3,4 % в год, на фоне варфарина с 2,7 % до 4,6 % в год. В данном клиническом исследовании имело место ограниченное (2,1 %) сопутствующее применение двойной антитромбоцитарной терапии (см. раздел 5.1).

В клиническом исследовании у пациентов с фибрилляцией предсердий с ОКС и/или перенесших ЧКВ с запланированным периодом лечения ингибитором P2Y₁₂ с АСК или без нее, было изучено применение пероральных антикоагулянтов (апиксабана или антагониста витамина К (АВК)) в течение 6 месяцев. У пациентов, получавших апиксабан, одновременный прием АСК увеличил риск возникновения больших кровотечений по критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis – ISTH) или клинически значимых небольших кровотечений (КЗНК) с 16,4 % в год до 33,1 % в год (см. раздел 5.1).

В клиническом исследовании у пациентов без фибрилляции предсердий, перенесших ОКС, имевших множественные сопутствующие сердечные и несердечные заболевания и получавших АСК или АСК совместно с клопидогрелом, отмечалось значительное увеличение риска кровотечения при приеме апиксабана (5,13 % в год) по сравнению с плацебо (2,04 % в год).

Применение тромболитических средств для лечения острого ишемического инсульта

Существует очень ограниченный опыт применения тромболитических препаратов для лечения острого ишемического инсульта у пациентов, которые принимали апиксабан (см. раздел 4.5).

Пациенты с искусственными клапанами сердца

Безопасность и эффективность апиксабана у пациентов с искусственными клапанами сердца с фибрилляцией предсердий и без нее не изучалась. Применение препарата Апиксабан-АМ для этой группы пациентов не рекомендуется.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом

Прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК), включая апиксабан, не рекомендуются для применения у пациентов с диагностированным

антифосфолипидным синдромом и тромбозом в анамнезе, особенно при наличии всех трех положительных тестов (на выявление волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину I). У этих пациентов применение ППОАК может приводить к повышению частоты рецидивов тромботических явлений по сравнению с терапией антагонистами витамина К.

Хирургические и инвазивные процедуры

Прием апиксабана следует прекратить не менее чем за 48 часов до выполнения плановой операции или инвазивной процедуры, связанной с умеренным или высоким риском кровотечения. Сюда относятся вмешательства, при которых вероятность клинически значимого кровотечения не исключена или для которых риск кровотечения неприемлем. Прием апиксабана следует прекратить не менее чем за 24 часа до плановой операции или инвазивной процедуры с низким риском кровотечения. Сюда относятся вмешательства, при которых ожидается минимальное, некритическое по локализации или легко контролируемое кровотечение.

Если операцию или инвазивную процедуру нельзя откладывать, их нужно проводить с надлежащей осторожностью, учитывая повышенный риск кровотечения. Следует соотнести риск кровотечения и необходимость экстренного вмешательства.

После инвазивной процедуры или хирургического вмешательства прием апиксабана следует возобновить как можно скорее при условии, что это допускает клиническая ситуация и достигнут соответствующий гемостаз (информацию о кардиоверсии см. в разделе 4.2).

У пациентов, которым выполняют катетерную абляцию в связи с фибрилляцией предсердий, нет необходимости прекращать терапию апиксабаном (см. разделы 4.2, 4.3 и 4.5).

Временное прекращение терапии

Прекращение приема антикоагулянтов, включая апиксабан, по причине активного кровотечения, плановой операции или инвазивной процедуры увеличивает для пациента риск тромбоза. Перерывов в лечении следует избегать, и если по какой-либо причине требуется временное прекращение антикоагулянтной терапии апиксабаном, ее следует возобновить как можно скорее.

Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция

При применении нейроаксиальной анестезии (спинальной или эпидуральной анестезии) либо спинальной или эпидуральной пункции у пациентов,

31175-2023

получающих антитромботические средства с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, имеется риск развития эпидуральной или спинальной гематомы, что может привести к длительному или необратимому параличу. Риск этих явлений может возрасть при использовании в послеоперационном периоде постоянного эпидурального катетера или при одновременном применении лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз. Постоянные эпидуральные или интратекальные катетеры должны быть удалены не менее чем за 5 часов до приема первой дозы препарата Аликсабан-АМ. Риск кровотечения также может возрасть при травматичных или повторных эпидуральных или спинальных пункциях. Пациентов необходимо часто проверять на предмет развития признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость в ногах, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических нарушений необходимо проведение срочной диагностики и лечения. До нейроаксиального вмешательства врачу следует проанализировать соотношение потенциальной пользы и риска для пациентов, которые получают антикоагулянтную терапию или будут получать ее для профилактики тромбоза.

Клинический опыт применения аликсабана у пациентов с постоянными интратекальными или эпидуральными катетерами отсутствует. В случае возникновения такой необходимости, основываясь на фармакокинетических характеристиках аликсабана, следует соблюдать интервал в 20-30 часов (т.е. 2-кратный период полувыведения) между последней принятой дозой аликсабана и удалением катетера, таким образом, как минимум одну дозу аликсабана следует пропустить перед удалением катетера. Следующую дозу аликсабана можно принимать не ранее чем через 5 часов после извлечения катетера. Как и в случае со всеми новыми антикоагулянтными препаратами, опыт применения аликсабана при нейроаксиальной блокаде ограничен, и поэтому в такой ситуации следует соблюдать исключительную осторожность.

Пациенты с ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой или пациенты, которым показан тромболизис или легочная эмболектomia

Аликсабан не рекомендуется в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у пациентов с ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой, возможным проведением тромболизиса или легочной эмболектomии, так как безопасность и эффективность аликсабана в данных клинических ситуациях не установлены.

Пациенты с активно прогрессирующим злокачественным новообразованием

Пациенты с активно прогрессирующим злокачественным новообразованием могут иметь высокий риск как венозной тромбоэмболии, так и кровотечений. При рассмотрении вопроса терапии апиксабаном ТГВ или ТЭЛА у этой группы пациентов следует провести тщательную оценку соотношения пользы и риска такого лечения (см. также раздел 4.3).

Пациенты с нарушением функции почек

Ограниченные клинические данные показывают, что у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) повышаются концентрации апиксабана в плазме, что может привести к увеличению риска кровотечения. Для профилактики ВТЭ при плановом эндопротезировании тазобедренного или коленного сустава (пВТЭ), лечения ТГВ, лечения ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА (лВТЭ) апиксабан у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) следует применять с осторожностью (см. разделы 4.2 и 5.2).

Для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с НКФП пациенты с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) и пациенты с уровнем сывороточного креатинина $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) в сочетании с возрастом ≥ 80 лет или массой тела ≤ 60 кг доза должны получать сниженную дозу апиксабана – 2,5 мг два раза в сутки (см. раздел 4.2).

В связи с отсутствием опыта клинического применения апиксабана у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин или у пациентов, находящихся на диализе, применение апиксабана в этой группе пациентов не рекомендуется (см. разделы 4.2 и 5.2).

Пожилые пациенты

С возрастом риск кровотечения может возрастать (см. раздел 5.2).

Также одновременное применение апиксабана и АСК у пожилых пациентов требует осторожности ввиду потенциально более высокого риска кровотечения.

Масса тела

При низкой массе тела (< 60 кг) риск кровотечения может возрастать (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Апиксабан противопоказан пациентам с заболеванием печени в сочетании с коагулопатией и клинически значимым риском развития кровотечения (см. раздел 4.3).

Апиксабан не рекомендуется принимать пациентам с тяжелым нарушением

3117Б-2023

функции печени (см. раздел 5.2).

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени легкой и умеренной степени тяжести (класс А или В по шкале Чайлд-Пью) (см. разделы 4.2 и 5.2).

Пациенты с повышенными уровнями ферментов печени АЛТ/АСТ более чем в 2 раза выше верхней границы нормы или общего билирубина в 1,5 и более раз выше верхней границы нормы исключались из клинических исследований. В связи с этим в данной группе пациентов препарат Апиксабан-АМ следует применять с осторожностью (см. раздел 5.2).

Перед началом терапии апиксабаном необходимо провести исследование функции печени.

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

Не рекомендуется применение апиксабана у пациентов, получающих одновременно системное лечение сильными ингибиторами CYP3A4 и P-gp, такими как антимикотики группы азолов (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) и ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир). Эти лекарственные препараты могут усиливать воздействие апиксабана в два раза (см. раздел 4.5) или более в присутствии дополнительных факторов, которые также усиливают воздействие апиксабана (например, тяжелое нарушение функции почек).

Взаимодействие с индукторами CYP3A4 и P-gp

Одновременное применение апиксабана с сильными индукторами CYP3A4 и P-gp (например, рифампицином, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или зверобоем продырявленным) может привести к снижению воздействия апиксабана приблизительно на 50 %. В клиническом исследовании с участием пациентов с фибрилляцией предсердий отмечали снижение эффективности и повышенный риск кровотечений при одновременном применении апиксабана и сильных индукторов CYP3A4 и P-gp по сравнению с монотерапией апиксабаном.

Для пациентов, получающих одновременно системную терапию сильными индукторами CYP3A4 и P-gp, применимы следующие рекомендации (см. раздел 4.5):

- для профилактики ВТЭ после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с НКФП, а также для профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА апиксабан следует применять с осторожностью;
- для лечения ТГВ и ТЭЛА апиксабан не следует применять, так как его

3117 Б - 2023

эффективность может быть снижена.

Оперативное лечение переломов тазобедренного сустава

Эффективность и безопасность аликсабана в клинических исследованиях у пациентов после оперативного вмешательства по поводу перелома тазобедренного сустава не изучалась. Поэтому аликсабан не рекомендуется для данных пациентов.

Лабораторные показатели

Как и ожидалось, механизм действия аликсабана оказывает влияние на показатели свертываемости крови (например, протромбиновое время (ПВ), МНО и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)). Наблюдаемые изменения результатов этих показателей свертываемости крови при ожидаемых терапевтических дозах аликсабана невелики и характеризуются высокой степенью вариабельности (см. раздел 5.1).

Информация о вспомогательных веществах

Препарат Аликсабан-АМ содержит лактозу. Препарат не следует принимать пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы.

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы CYP3A4 и P-гликопротеина

Одновременный прием аликсабана с кетоконазолом (400 мг один раз в сутки), являющимся сильным ингибитором как CYP3A4, так и P-гликопротеина, приводил к повышению среднего значения AUC аликсабана в 2 раза и среднего значения $C_{\max}$ – в 1,6 раза.

Не рекомендуется применение препарата Аликсабан-АМ у пациентов, получающих одновременно системное лечение сильными ингибиторами CYP3A4 и P-гликопротеина, такими как антимикотики группы азолов (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) и ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир) (см. раздел 4.4).

Предполагается, что действующие вещества, не являющиеся сильными ингибиторами CYP3A4 и P-гликопротеина (например, амиодарон, кларитромицин, дилтиазем, флуконазол, напроксен, хинидин, верапамил),

3117Б-2023

будут в меньшей степени увеличивать концентрацию апиксабана в плазме крови. Коррекция дозы апиксабана не требуется при его совместном применении с другими препаратами, не являющимися сильными ингибиторами CYP3A4 и Р-гликопротеина. Например, дилтиазем (в дозе 360 мг один раз в сутки), который считается умеренным ингибитором CYP3A4 и слабым ингибитором Р-гликопротеина, приводил к повышению среднего значения AUC апиксабана в 1,4 раза и повышению среднего значения C_{max} в 1,3 раза. Напроксен (однократная доза 500 мг), который является ингибитором Р-гликопротеина, но не CYP3A4, приводил к повышению средних значений AUC и C_{max} апиксабана в 1,5 и 1,6 раза соответственно. Кларитромицин (в дозе 500 мг два раза в сутки), ингибитор Р-гликопротеина и сильный ингибитор CYP3A4, приводил к повышению средних значений AUC и C_{max} апиксабана в 1,6 и 1,3 раза соответственно.

Индукторы CYP3A4 и Р-гликопротеина

Сочетание апиксабана с рифампицином (сильным индуктором 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 сильными индукторами CYP3A4 и Р-гликопротеина (например, фенитоином, карбамазепином, фенobarбиталом или препаратами зверобоя продырявленного) может также приводить к снижению концентрации апиксабана в плазме крови. Во время сопутствующей терапии такими лекарственными препаратами коррекция дозы апиксабана не требуется, однако у пациентов, получающих одновременное системное лечение сильными индукторами CYP3A4 и Р-гликопротеина, применение апиксабана для профилактики ВТЭ после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, профилактики инсульта и системной эмболии при неклапанной фибрилляции предсердий и для профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА следует применять с осторожностью.

Апиксабан не рекомендуется применять для лечения ТГВ и ТЭЛА у пациентов, получающих одновременно системную терапию сильными индукторами CYP3A4 и Р-гликопротеина, поскольку его эффективность может быть снижена (см. раздел 4.4).

Антикоагулянты, ингибиторы агрегации тромбоцитов, СИОЗС/СИОЗСН и НПВП

В связи с высоким риском возникновения кровотечения одновременное применение с любыми другими антикоагулянтами противопоказано, кроме

3117 Б-2023

определенных случаев смены антикоагулянтной терапии, когда НФГ применяется в дозах, необходимых для обеспечения проходимости центрального венозного или артериального катетера, или когда НФГ применяется во время катетерной абляции в связи с фибрилляцией предсердий (см. раздел 4.3).

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

При приеме апиксабана с ацетилсалициловой кислотой (в дозе 325 мг один раз в сутки) не отмечалось признаков фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия.

В клинических исследованиях фазы I, в которых апиксабан назначался совместно с клопидогрелом (в дозе 75 мг один раз в сутки) или с комбинацией клопидогрела (75 мг) и ацетилсалициловой кислоты (162 мг) один раз в сутки, или с прасугрелом (60 мг с последующей дозой 10 мг один раз в сутки), не было обнаружено значимого увеличения времени кровотечения или более выраженного угнетения агрегации тромбоцитов по сравнению с применением этих антитромбоцитарных агентов без апиксабана. Повышение показателей системы свертывания крови (протромбинового времени, МНО и АЧТВ) соответствовало эффектам апиксабана при применении в монотерапии.

Напроксен (500 мг), который является ингибитором Р-гликопротеина, увеличивает средние значения AUC и C_{max} апиксабана в 1,5 и 1,6 раза соответственно. При приеме апиксабана наблюдалось соответствующее повышение показателей свертываемости крови. Не наблюдалось никаких изменений влияния напроксена на агрегацию тромбоцитов, индуцированную арахидоновой кислотой, а также не отмечено клинически значимого увеличения длительности кровотечения после совместного применения апиксабана и напроксена.

Несмотря на эти данные, у отдельных пациентов может наблюдаться более выраженный фармакодинамический ответ после совместного применения апиксабана с другими антитромбоцитарными препаратами. Препарат Апиксабан-АМ следует с осторожностью применять одновременно с СИОЗС/СИОЗСН, НПВП, АСК и/или ингибиторами P2Y₁₂, так как эти лекарственные препараты обычно повышают риск кровотечения (см. раздел 4.4).

Опыт совместного применения апиксабана с другими ингибиторами агрегации тромбоцитов (такими как антагонисты рецепторов к гликопротеинам IIb/IIIa, дипиридамол, декстран или сульфинпиразон) или тромболитическими агентами ограничен. Так как такие агенты повышают риск кровотечения, совместное применение этих препаратов с апиксабаном не рекомендуется (см. раздел 4.4).

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 $C_{\max}$ апиксабана.

Влияние апиксабана на другие лекарственные препараты

В исследованиях *in vitro* апиксабан не ингибировал активность CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4 (ингибирующая концентрация (IC_{50}) > 45 мкМ), однако было обнаружено слабое ингибирование активности CYP2C19 (IC_{50} > 20 мкМ) в концентрациях, значительно превышающих максимальные концентрации в плазме крови, наблюдаемые у пациентов. Апиксабан не является индуктором CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 в концентрациях до 20 мкМ. В связи с этим ожидается, что при совместном применении апиксабан не будет оказывать влияния на клиренс препаратов, 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.

Дигоксин

При совместном приеме апиксабана (в дозе 20 мг один раз в сутки) и дигоксина (в дозе 0,25 мг один раз в сутки), являющегося субстратом Р-gp, показатели AUC или $C_{\max}$ дигоксина не изменялись. Таким образом, апиксабан не ингибирует транспорт субстратов Р-гликопротеина.

Напроксен

Совместный прием однократных доз ~~апиксабана (10 мг)~~ и напроксена

(500 мг), широко применяемого НПВП, не оказывал влияния на показатели AUC и $C_{\max}$ напроксена.

Атенолол

Совместный прием однократной дозы апиксабана (10 мг) и атенолола (100 мг), широко применяемого бета-адреноблокатора, не вызывал изменения фармакокинетики атенолола.

Активированный уголь

Прием активированного угля снижает воздействие апиксабана (см. раздел 4.9).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении апиксабана у беременных женщин отсутствуют. Исследования на животных не указывают на прямую или косвенную репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3). Применение апиксабана во время беременности не рекомендуется.

Кормление грудью

Неизвестно, выделяется ли апиксабан или его метаболиты с грудным молоком у человека. Согласно имеющимся данным исследований на животных апиксабан выделяется в грудное молоко (см. раздел 5.3). Риск для младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не может быть исключен.

Решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении/воздержании от приема апиксабана пациенткой должно приниматься по результатам сопоставления пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

Апиксабан не влиял на фертильность в исследованиях на животных (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Апиксабан-АМ не влияет или влияет незначительно на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

3117Б-2023

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность апиксабана была изучена в 7 клинических исследованиях III фазы, включавших более 21000 пациентов: более 5000 пациентов в исследованиях профилактики ВТЭ (пВТЭ), более 11000 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и более 4000 пациентов в исследованиях лечения ВТЭ (лВТЭ), при среднем общем времени приема 20 дней, 1,7 года и 221 день, соответственно (см. раздел 5.1).

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

В исследованиях профилактики ВТЭ (пВТЭ) в общей сложности 11 % пациентов, получавших по 2,5 мг апиксабана два раза в сутки, имели нежелательные реакции. Общая частота нежелательных реакций, связанных с кровотечением на фоне приема апиксабана, составила 10 % в исследованиях апиксабана в сравнении с эноксапаринном.

В исследованиях НКФП общая частота нежелательных реакций, связанных с кровотечением на фоне приема апиксабана, составила 24,3 % в исследовании апиксабана в сравнении с варфарином, и 9,6 % в исследовании апиксабана в сравнении с АСК. В исследовании апиксабана в сравнении с варфарином частота возникновения больших желудочно-кишечных кровотечений по критериям ISTH (включая кровотечения из верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта, а также ректальное кровотечение) на фоне приема апиксабана составляла 0,76 % в год. Частота больших 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 эноксапаринном/варфарином и 13,3 % в исследовании апиксабана в сравнении с плацебо (см. раздел 5.1).

Список нежелательных реакций в форме таблицы

В таблице 2 представлены нежелательные реакции в соответствии с системно-органной классификацией, частота встречаемости нежелательных реакций приведена в следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

3117Б-2023

Таблица 2. Нежелательные реакции

Системно-органные классы	Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава (пВТЭ)	Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с НКФП с одним или несколькими факторами риска (НКФП)	Лечение ТГВ и ТЭЛА, а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (лВТЭ)
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>			
Анемия	Часто	Часто	Часто
Тромбоцитопения	Нечасто	Нечасто	Часто
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>			
Гиперчувствительность, аллергический отек и анафилаксия	Редко	Нечасто	Нечасто
Зуд	Нечасто	Нечасто	Нечасто*
Ангioneвротический отек	Частота неизвестна	Частота неизвестна	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>			
Внутричерепное кровоизлияние [†]	Частота неизвестна	Нечасто	Редко
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>			
Кровоизлияние в глаз (в том числе кровоизлияние в конъюнктиву)	Редко	Часто	Нечасто
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>			
Кровотечение, гематома	Часто	Часто	Часто
Артериальная гипотензия (включая процедурную гипотензию)	Нечасто	Часто	Нечасто
Внутрибрюшное кровотечение	Частота неизвестна	Нечасто	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>			
Носовое кровотечение	Нечасто	Часто	Часто

31.17.5-2023

Кровохарканье	Редко	Нечасто	Нечасто
Кровотечение из дыхательных путей	Частота неизвестна	Редко	Редко
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>			
Тошнота	Часто	Часто	Часто
Желудочно-кишечное кровотечение	Нечасто	Часто	Часто
Геморроидальное кровотечение	Частота неизвестна	Нечасто	Нечасто
Кровотечение в ротовой полости	Частота неизвестна	Нечасто	Часто
Наличие неизменной крови в кале	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Ректальное кровотечение, кровотечение из десен	Редко	Часто	Часто
Забрюшинное кровотечение	Частота неизвестна	Редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>			
Нарушение функциональных показателей печени, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение концентрации билирубина в крови	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы	Нечасто	Часто	Часто
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	Нечасто	Нечасто	Часто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>			
Кожная сыпь	Частота неизвестна	Нечасто	Часто
Алопеция	Редко	Нечасто	Нечасто

3117Б-2023

Многоформная эритема	Частота неизвестна	Очень редко	Частота неизвестна
Кожный васкулит	Частота неизвестна	Частота неизвестна	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной 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 репродуктивной системы и молочных желез</i>			
Аномальное вагинальное кровотечение, урогенитальное кровотечение	Нечасто	Нечасто	Часто
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>			
Кровотечение в месте введения	Частота неизвестна	Нечасто	Нечасто
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>			
Положительный анализ на скрытую кровь в кале	Частота неизвестна	Нечасто	Нечасто
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>			
Кровоподтеки	Часто	Часто	Часто
Кровоизлияние после процедуры (включая гематому после процедуры, кровотечение из раны, гематому в области пункции сосуда и кровотечение в месте установки катетера), наличие отделяемого из раны, кровоизлияние в месте разреза (включая гематому в месте разреза), операционное кровотечение	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Травматическое кровотечение	Частота неизвестна	Нечасто	Нечасто

3117Б-2023

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

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

Применение апиксабана может быть связано с повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любого органа или ткани, что может привести к развитию постгеморрагической анемии. Признаки, симптомы и тяжесть будут различаться в зависимости от места и степени или объема кровотечения (см. разделы 4.4 и 5.1).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон/факс отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

4.9. Передозировка

Передозировка апиксабана может привести к повышенному риску кровотечения. В случае геморрагических осложнений лечение необходимо прекратить и выяснить источник кровотечения. Может быть целесообразным начать соответствующее лечение, например, проведение гемостаза хирургическим методом, трансфузию свежезамороженной плазмы или введение средства, нейтрализующего действие ингибиторов Ха-фактора.

В контролируемых клинических исследованиях прием апиксабана внутрь здоровыми испытуемыми в дозах до 50 мг/сутки в течение 3-7 дней (по 25 мг два раза в сутки в течение 7 дней или по 50 мг один раз в сутки в течение 3 дней) не вызывал клинически значимых нежелательных эффектов.

Прием здоровыми испытуемыми активированного угля через 2 и 6 часов после приема апиксабана в дозе 20 мг снижал среднее значение AUC апиксабана на 50 % и 27 % соответственно, и не влиял на значение C_{max} .

Средний период полувыведения апиксабана снижался с 13,4 часов при

3117Б-2023

приеме только аликсабана до 5,3 и 4,9 часа, соответственно, при приеме активированного угля через 2 и 6 часов после приема аликсабана. Таким образом, прием активированного угля может быть полезным при передозировке аликсабана или его случайном приеме внутрь.

В ситуациях, когда необходимо нейтрализовать антикоагуляционную активность из-за угрожающего жизни или неконтролируемого кровотечения, доступен препарат, способный нейтрализовать действие ингибиторов фактора Ха (см. раздел 4.4). Также можно рассмотреть введение концентратов протромбинового комплекса (КПК) или рекомбинантного фактора VIIa. У здоровых испытуемых обратимость фармакодинамических эффектов аликсабана по результатам теста генерации тромбина наблюдалась в конце инфузии, и исходные значения достигались в течение 4 часов после начала 30-минутной инфузии КПК, содержащего 4 фактора свертывания крови. Однако опыт клинического применения КПК, содержащего 4 фактора свертывания крови, с целью остановки кровотечения у пациентов, получающих аликсабан, отсутствует. Опыт применения рекомбинантного фактора VIIa у пациентов, получающих аликсабан, в настоящее время отсутствует. В зависимости от динамики кровотечения можно рассмотреть возможность повторного введения рекомбинантного фактора VIIa и его титрования. В случае массивных кровотечений следует рассмотреть возможность консультации специалиста в области гемокоагуляции.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антитромботические средства. Прямые ингибиторы фактора Ха.

Код АТХ: B01AF02

Механизм действия

Аликсабан представляет собой мощный пероральный прямой ингибитор, обратимо и высокоселективно блокирующий активный центр фактора Ха. Для реализации антитромботической активности аликсабана не требуется присутствие антитромбина III. Аликсабан ингибирует как свободный, так и

3117 Б-2023

связанный с тромбом фактор Ха, а также активность протромбиназы. Апиксабан не оказывает непосредственного прямого действия на агрегацию тромбоцитов, но опосредованно ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином. За счет ингибирования активности фактора Ха апиксабан предотвращает образование тромбина и формирование тромбов. Доклинические исследования апиксабана на животных продемонстрировали его антитромботическую эффективность в профилактике артериальных и венозных тромбозов в дозах, при которых сохраняется способность к гемостазу.

Фармакодинамические эффекты

Механизм действия апиксабана (ингибирование фактора Ха) отражается на его фармакодинамических эффектах. В результате ингибирования апиксабаном фактора Ха увеличиваются значения показателей системы свертывания крови, такие как протромбиновое время (ПВ), МНО и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Изменения этих показателей при применении апиксабана в рекомендуемой терапевтической дозе незначительны и характеризуются высокой степенью вариабельности. Поэтому использование их с целью оценки фармакодинамических эффектов апиксабана не рекомендуется. В тесте генерации тромбина апиксабан снижал эндогенный тромбиновый потенциал – показатель образования тромбина в плазме крови человека.

Анти-Ха-факторная активность апиксабана также подтверждается снижением ферментативной активности фактора Ха, определяемой с помощью ряда коммерческих наборов для определения анти-Ха-факторной активности, однако результаты, получаемые при использовании разных наборов, отличаются. Данные клинических исследований получены с использованием только Rotachrom® Heparin хромогенного теста. Анти-Ха-факторная активность демонстрирует прямую линейную зависимость от концентрации апиксабана в плазме крови, при этом максимальные значения активности наблюдаются при достижении максимальной концентрации апиксабана в плазме крови. Зависимость между концентрацией апиксабана и его анти-Ха-факторной активностью является практически линейной в широком диапазоне доз.

В таблице 3 показаны предполагаемые равновесные концентрации и анти-Ха-факторная активность для каждого из показаний. У пациентов, принимающих апиксабан для профилактики ВТЭ после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, максимальные и минимальные значения концентрации апиксабана отличались менее чем в 1,6 раза. У

пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, принимающих апиксабан для профилактики инсульта и системной эмболии, данное отношение составляет менее 1,7, а у пациентов, принимающих апиксабан для лечения ТГВ и ТЭЛА или профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА, данное отношение составляет менее 2,2.

Таблица 3. Предполагаемые равновесные концентрации и анти-Ха-факторная активность апиксабана

	Апиксабан $C_{\max}$ (нг/мл)	Апиксабан $C_{\min}$ (нг/мл)	Апиксабан максимальная анти-Ха- факторная активность (МЕ/мл)	Апиксабан минимальная анти-Ха- факторная активность (МЕ/мл)
Медиана [5-й, 95-й процентиль]				
<i>Профилактика ВТЭ: плановое эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава</i>				
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]
<i>Профилактика инсульта и системной эмболии: НКФП</i>				
2,5 мг два 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]
<i>Лечение ТГВ, лечение ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (пВТЭ)</i>				
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]

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

Несмотря на то, что терапия апиксабаном не требует постоянного мониторинга эффективности, калиброванный количественный тест анти-Ха-факторной активности может оказаться полезным в исключительных ситуациях, когда сведения о содержании апиксабана в крови могут помочь в принятии клинических решений, например, при передозировке или экстренном хирургическом вмешательстве.

Клиническая эффективность и безопасность

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

Клиническая программа применения апиксабана была разработана для того, чтобы продемонстрировать эффективность и безопасность апиксабана для

3117Б-2023

профилактики ВТЭ у широкого круга взрослых пациентов, перенесших плановое эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава. В общей сложности 8464 пациента были рандомизированы в двух опорных, двойных слепых, международных исследованиях, в которых сравнивались апиксабан в дозе 2,5 мг перорально два раза в сутки (4236 пациентов) и эноксапарин в дозе 40 мг один раз в сутки (4228 пациентов). В это число входили 1262 пациента (618 в группе апиксабана) в возрасте 75 лет и старше, 1004 пациента (499 в группе апиксабана) с низкой массой тела (≤ 60 кг), 1495 пациентов (743 в группе апиксабана) с $\text{ИМТ} \geq 33$ кг/м² и 415 пациентов (203 в группе апиксабана) с умеренным нарушением функции почек.

В исследовании ADVANCE-3 приняли участие 5407 пациентов, которым выполнялось плановое эндопротезирование тазобедренного сустава, а в исследовании ADVANCE-2 приняли участие 3057 пациентов, которым выполнялось плановое эндопротезирование коленного сустава. Пациенты получали апиксабан в дозе 2,5 мг перорально два раза в сутки или эноксапарин в дозе 40 мг подкожно один раз в сутки. Первую дозу апиксабана пациенты получали через 12-24 часа после операции, а применение эноксапарина начиналось за 9-15 часов до хирургического вмешательства. И апиксабан, и эноксапарин назначались в течение 32-38 дней в исследовании ADVANCE-3 и в течение 10-14 дней в исследовании ADVANCE-2.

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

У пациентов, перенесших плановое эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава, апиксабан по сравнению с эноксапарином продемонстрировал статистически лучшее снижение показателей первичной конечной точки, которая являлась комбинированной и включала все случаи ВТЭ/смерти по любой причине, а также показатель конечной точки в отношении обширных ВТЭ, представляющих собой комбинацию проксимального ТГВ, нелетальной ТЭЛА и смерти, обусловленной ВТЭ (см. таблицу 4).

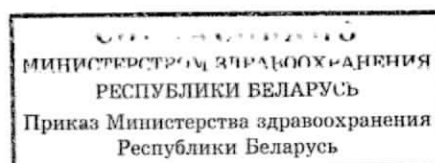


Таблица 4. Результаты оценки эффективности в опорных исследованиях фазы III

Исследование	ADVANCE-3 (тазобедренный сустав)			ADVANCE-2 (коленный сустав)		
Исследуемая терапия	Апиксабан	Эноксапарин	р-значе- ние	Апиксабан	Эноксапа- рин	р-значе- ние
Доза	2,5 мг внутри два раза в сутки	40 мг подкожно один раз в сутки		2,5 мг внутри два раза в сутки	40 мг подкожно один раз в сутки	
Длительность терапии	35±3 дней	35±3 дней		12±2 дней	12±2 дней	
Всего случаев ВТЭ/смерти по любой причине						
Количество явлений/паци- ентов	27/1949	74/1917	<0,0001	147/976	243/997	<0,0001
Частота явлений	1,39 %	3,86 %		15,06 %	24,37 %	
Относитель- ный риск 95 % ДИ	0,36 (0,22; 0,54)			0,62 (0,51; 0,74)		
Обширные ВТЭ						
Количество явлений/паци- ентов	10/2199	25/2195	0,0107	13/1195	26/1199	0,0373
Частота явлений	0,45 %	1,14 %		1,09 %	2,17 %	
Относитель- ный риск 95 % ДИ	0,40 (0,15; 0,80)			0,50 (0,26; 0,97)		

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

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

3117Б-2023

Таблица 5. Результаты оценки частоты кровотечений в опорных исследованиях фазы III*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Апиксабан 2,5 мг внутрь два раза в сутки 35±3 дней	Эноксапарин 40 мг подкожно один раз в сутки 35±3 дней	Апиксабан 2,5 мг внутрь два раза в сутки 12±2 дней	Эноксапарин 40 мг подкожно один раз в сутки 12±2 дней
Все получившие лечение	n=2673	n=2659	n=1501	n=1508
Период лечения¹				
Большое	22 (0,8 %)	18 (0,7 %)	9 (0,6 %)	14 (0,9 %)
Смертельное	0	0	0	0
Большое и КЗНК	129 (4,8 %)	134 (5,0 %)	53 (3,5 %)	72 (4,8 %)
Все виды	313 (11,7 %)	334 (12,6 %)	104 (6,9 %)	126 (8,4 %)
Период лечения после операции²				
Большое	9 (0,3 %)	11 (0,4 %)	4 (0,3 %)	9 (0,6 %)
Смертельное	0	0	0	0
Большое и КЗНК	96 (3,6 %)	115 (4,3 %)	41 (2,7 %)	56 (3,7 %)
Все виды	261 (9,8 %)	293 (11,0 %)	89 (5,9 %)	103 (6,8 %)

*Все критерии кровотечения включали кровотечение в месте оперативного вмешательства.

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

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

В исследованиях фазы II и фазы III при плановом эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов численное значение показателя общей частоты нежелательных реакций в виде кровотечений, анемии и изменения уровня трансаминаз (например, АЛТ) было ниже у пациентов, принимавших апиксабан, в сравнении с пациентами, получавшими эноксапарин.

В исследовании, включавшем пациентов после эндопротезирования коленного сустава, в течение всего запланированного периода терапии в группе апиксабана было зарегистрировано 4 случая ТЭЛА и ни одного случая в группе эноксапарина. Объяснить эту более высокую частоту ТЭЛА не представляется возможным.

Профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с НКФП

В клинической программе (ARISTOTLE: сравнение апиксабана и варфарина, AVERROES: сравнение апиксабана и АСК) в общей сложности были рандомизированы 23799 пациентов, из них 11927 были рандомизированы для получения апиксабана. Программа была разработана с целью демонстрации

31.17.Б-2023

эффективности и безопасности апиксабана при профилактике инсульта и системной эмболии у пациентов с НКФП и одним или несколькими дополнительными факторами риска, включая:

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

Исследование ARISTOTLE

В двойном слепом исследовании ARISTOTLE в общей сложности 18201 пациента рандомизировали для получения апиксабана в дозе 5 мг два раза в сутки (или 2,5 мг два раза в сутки у отдельных пациентов (4,7 %), см. раздел 4.2) или варфарина (целевой диапазон показателя МНО 2,0-3,0), длительность терапии в среднем составляла 20 месяцев. Средний возраст пациентов составил 69,1 лет, средний балл по шкале CHADS₂ – 2,1, пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе – 18,9 %.

В исследовании апиксабан продемонстрировал статистически значимо лучшие результаты в отношении первичной конечной точки профилактики инсульта (геморрагического или ишемического) и системной эмболии (см. таблицу 6) по сравнению с варфарином.

Таблица 6. Показатели эффективности у пациентов с фибрилляцией предсердий в исследовании ARISTOTLE

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

Для пациентов, рандомизированных в группу варфарина, медиана периода времени поддержания МНО в целевом терапевтическом диапазоне (ВТД) (МНО 2,0-3,0) составила 66 %.

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

Ключевые вторичные конечные точки большого кровотечения и смерти по любой причине проверялись в соответствии с предварительно заданной иерархической стратегией испытаний для снижения вероятности общей ошибки I рода в исследовании. Статистически значимое превосходство также было достигнуто по ключевым вторичным конечным точкам, как большого кровотечения, так и смерти по любой причине (см. таблицу 7). По мере усиления мониторинга МНО наблюдаемое преимущество апиксабана над варфарином в отношении смерти по любой причине снижается.

Таблица 7. Вторичные конечные точки у пациентов с фибрилляцией предсердий в исследовании ARISTOTLE

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

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

В исследовании ARISTOTLE общая частота прекращения терапии в связи с нежелательными реакциями составила 1,8 % для апиксабана и 2,6 % для варфарина.

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

Частота возникновения больших желудочно-кишечных кровотечений по критериям ISTH (включая кровотечения в верхнем и нижнем отделах ЖКТ и

3117 Б-2023

ректальное кровотечение) при применении апиксабана составила 0,76 %, а при применении варфарина – 0,86 % в год.

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

Исследование AVERROES

В исследовании AVERROES в общей сложности 5598 пациентов, для которых исследователи признали невозможным применение АВК, рандомизировали для получения апиксабана в дозе 5 мг два раза в сутки (или 2,5 мг два раза в сутки у отдельных пациентов (6,4 %), см. раздел 4.2) или АСК. АСК назначалась внутрь один раз в сутки в дозе 81 мг (64 %), 162 мг (26,9 %), 243 мг (2,1 %) или 324 мг (6,6 %), по усмотрению исследователя. Пациенты получали исследуемый препарат в среднем в течение 14 месяцев. Средний возраст пациентов составил 69,9 лет, средний балл по шкале CHADS₂ – 2,0, пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе – 13,6 %.

Распространенные причины для отказа от терапии АВК в исследовании AVERROES включали невозможность/маловероятность достижения уровня МНО в требуемом диапазоне (42,6 %), отказ пациента от лечения с помощью АВК (37,4 %), балл по шкале CHADS₂=1 и отсутствие рекомендации по применению АВК со стороны врача (21,3 %), отсутствие уверенности в том, что пациент будет соблюдать инструкцию по применению АВК (15,0 %), а также затруднения/предполагаемые затруднения в отношении связи с пациентом в случае необходимости срочного изменения дозы (11,7 %).

Исследование AVERROES было досрочно прекращено на основании рекомендации независимого Комитета по Мониторингу Данных ввиду полученных явных доказательств снижения частоты развития инсультов и системной эмболии при приемлемом профиле безопасности.

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

В данном исследовании апиксабан продемонстрировал статистически значимо лучшие результаты в отношении первичной конечной точки профилактики инсульта (геморрагического, ишемического или неустановленного типа) и системной эмболии (см. таблицу 8) по сравнению с АСК.

3117Б-2023

Таблица 8. Ключевые показатели эффективности у пациентов с фибрилляцией предсердий в исследовании AVERROES

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

*Показатель оценен с применением методики последовательного тестирования, разработанной для снижения вероятности общей ошибки I рода в исследовании.

[†] Вторичная конечная точка.

Статистически значимых различий в частоте возникновения больших кровотечений между апиксабаном и АСК выявлено не было (см. таблицу 9).

Таблица 9. Эпизоды кровотечения у пациентов с фибрилляцией предсердий в исследовании AVERROES

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

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

[†] Клинически значимое небольшое кровотечение.

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

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

3117Б-2023

Пациенты были рандомизированы в течение 14 дней после ОКС и/или ЧКВ для получения либо апиксабана в дозе 5 мг два раза в сутки (2,5 мг два раза в сутки, если были соблюдены два или более критерия для снижения дозы, сниженную дозу получали 4,2 % пациентов) либо АВК, а также на получение либо АСК (81 мг один раз в сутки), либо плацебо. Средний возраст пациентов составлял 69,9 лет, 94 % рандомизированных пациентов имели оценку по шкале CHA₂DS₂-VASc >2 и 47 % имели балл по шкале HAS-BLED >3. Для пациентов, рандомизированных в группу АВК, доля времени нахождения значений МНО в терапевтическом диапазоне (ВТД) (МНО 2-3) составила 56 %, причем 32 % времени целевые значения МНО были ниже ВТД и 12 % выше ВТД.

Основной целью исследования AUGUSTUS была оценка безопасности с первичной конечной точкой в отношении развития большого кровотечения по критериям ISTH или клинически значимого небольшого кровотечения. Через 6 месяцев большие кровотечения по критериям ISTH или КЗНК возникли у 241 (10,5 %) пациента в группе апиксабана и у 332 (14,7 %) пациентов в группе АВК (отношение рисков=0,69, 95 % ДИ: 0,58; 0,82, двустороннее р-значение <0,0001 для не меньшей эффективности и р-значение <0,0001 для демонстрации превосходства). В группе, получавшей АВК, дополнительные анализы с использованием подгрупп по ВТД показали, что самая высокая частота кровотечений была связана с самым низким квартилем ВТД. Частота кровотечений была одинаковой между апиксабаном и высшим квартилем ВТД.

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

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

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

При сравнении апиксабана и АВК события комбинированной конечной точки в виде смерти или повторной госпитализации в группе апиксабана и в группе АВК регистрировались у 541 (23,5 %) и 632 (27,4 %) пациентов, соответственно. События комбинированной конечной точки в виде смерти или ишемического события (инсульт, инфаркт миокарда, тромбоз стента или

31.17.Б-2023

срочная реваскуляризация) в группе апиксабана и в группе АВК регистрировались у 170 (7,4 %) и 182 (7,9 %) пациентов, соответственно.

При сравнении АСК и плацебо события комбинированной конечной точки в виде смерти или повторной госпитализации в группе АСК и в группе плацебо наблюдались у 604 (26,2 %) и 569 (24,7 %) пациентов, соответственно. События комбинированной конечной точки в виде смерти или ишемического события (инсульт, инфаркт миокарда, тромбоз стента или срочная реваскуляризация) в группе АСК и в группе плацебо регистрировались у 163 (7,1 %) и 189 (8,2 %) пациентов, соответственно.

Пациенты, подвергающиеся кардиоверсии

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

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

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

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

3117Б-2023

Лечение ТГВ, лечение ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (лВТЭ)

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

Исследование AMPLIFY

В исследовании AMPLIFY в общей сложности 5395 пациентов были рандомизированы для лечения апиксабаном в дозе 10 мг перорально два раза в сутки в течение 7 дней, а затем апиксабаном в дозе 5 мг перорально два раза в сутки в течение 6 месяцев либо эноксапарином в дозе 1 мг/кг подкожно два раза в сутки в течение не менее 5 дней (до достижения МНО ≥ 2) и варфарином (целевой диапазон МНО: 2,0-3,0) перорально в течение 6 месяцев.

Средний возраст пациентов составил 56,9 лет, у 89,8 % рандомизированных пациентов регистрировались неспровоцированные ВТЭ.

У пациентов, рандомизированных для приема варфарина, медиана ВТД (МНО 2,0-3,0) в процентном выражении составила 60,9. Апиксабан продемонстрировал снижение частоты рецидивов клинически выраженных ВТЭ или случаев смерти по причине ВТЭ при разных уровнях ВТД исследовательского центра; в самом высоком квартиле ВТД по данным исследовательского центра относительный риск для апиксабана в сравнении с эноксапарином/варфарином составил 0,79 (95 % ДИ: 0,39; 1,61).

В исследовании было показано, что эффективность терапии апиксабаном не уступает таковой при применении эноксапарина/варфарина согласно оценки первичной комбинированной конечной точки частоты подтвержденных случаев рецидивов ВТЭ (нелетальный ТГВ или нелетальная ТЭЛА) или обусловленных ВТЭ случаев смерти (см. таблицу 10).

Таблица 10. Результаты оценки эффективности в исследовании AMPLIFY

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

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

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

Первичной конечной точкой оценки безопасности было большое кровотечение. В исследовании апиксабан статистически превосходил эноксапарин/варфарин в отношении первичной конечной точки оценки безопасности (относительный риск: 0,31, 95 % ДИ: 0,17; 0,55, $p < 0,0001$) (см. таблицу 11).

Таблица 11. Результаты оценки кровотечений в исследовании AMPLIFY

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

Частота подтвержденных больших кровотечений и КЗНК в любой анатомической области была в целом ниже в группе апиксабана по сравнению с группой эноксапарина/варфарина. Большое желудочно-кишечное кровотечение (по ISTH) наблюдалось у 6 (0,2 %) пациентов,

получавших апиксабан, и у 17 (0,6 %) пациентов, получавших эноксапарин/варфарин.

Исследование AMPLIFY-EXT

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

Средний возраст пациентов составлял 56,7 года, у 91,7 % рандомизированных пациентов регистрировались неспровоцированные ВТЭ. В этом исследовании оба режима дозирования апиксабана статистически значительно превосходили плацебо в отношении первичной конечной точки в виде рецидива клинически выраженной ВТЭ (нелетальный ТГВ или нелетальная ТЭЛА) или смерти по любой причине (см. таблицу 12).

Таблица 12. Результаты оценки эффективности в исследовании AMPLIFY-EXT

	Апиксабан 2,5 мг (N=840)	Апиксабан 5,0 мг (N=813)	Плаце- бо (N=829)	Относительный риск (95 % ДИ)	
				Апиксабан 2,5 мг в сравнении с плацебо	Апиксабан 5,0 мг в сравнении с плацебо
n (%)					
Рецидив ВТЭ или смерть по любой причине	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) [‡]	0,19 (0,11; 0,33) [‡]
ТГВ*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
ТЭЛА*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Смерть по любой причине	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Рецидив ВТЭ или смерть, обусловленная ВТЭ	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Рецидив ВТЭ или смерть, обусловленная ССЗ	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Нелетальный ТГВ [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Нелетальная ТЭЛА [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Смерть, обусловленная ВТЭ	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

3117Б-2023

*р-значение <0,0001.

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

†У отдельных пациентов могли быть зарегистрированы и учитываться в обеих классификациях несколько явлений.

Эффективность апиксабана в профилактике рецидива ВТЭ оставалась неизменной во всех подгруппах пациентов независимо от возраста, пола, ИМТ и статуса функции почек.

Первичной конечной точкой оценки безопасности было возникновение большого кровотечения в течение периода лечения. В данном исследовании частота возникновения большого кровотечения для обеих доз апиксабана не отличалась статистически от частоты для плацебо. Статистически значимых различий в частоте возникновения больших кровотечений+КЗНК, незначительных и всех кровотечений между группами апиксабана 2,5 мг два раза в сутки и плацебо не выявлено (см. таблицу 13).

Таблица 13. Результаты оценки кровотечений в исследовании AMPLIFY-EXT

	Апиксабан	Апиксабан	Плацебо	Относительный риск (95 % ДИ)	
	2,5 мг (N=840)	5,0 мг (N=813)	(N=826)	Апиксабан 2,5 мг в сравнении с плацебо	Апиксабан 5,0 мг в сравнении с плацебо
n (%)					
Большое	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Большое+КЗНК	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Незначительное	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Все	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Подтвержденное желудочно-кишечное кровотечение, классифицированное по критериям ISTH как большое, зарегистрировано у 1 (0,1 %) пациента, получавшего апиксабан в дозе 5 мг два раза в сутки, у 1 (0,1 %) пациента, получавшего плацебо, и не было зарегистрировано ни у одного пациента, получавшего апиксабан в дозе 2,5 мг два раза в сутки.

Дети

Европейское агентство по лекарственным средствам отсрочило выполнение обязательства о предоставлении результатов исследований применения

3117Б-2023

апиксабана в одной или более подвыборках пациентов детского возраста с венозной или артериальной эмболией и тромбозом (сведения о применении у детей см. в разделе 4.2).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Абсолютная биодоступность апиксабана составляет примерно 50 % при применении в дозах до 10 мг. Апиксабан быстро всасывается, максимальная его концентрация ($C_{\max}$) достигается через 3-4 часа после перорального приема. Прием апиксабана с пищей в дозе 10 мг не влияет на значения AUC (площадь под фармакокинетической кривой) или $C_{\max}$. Апиксабан можно принимать независимо от приема пищи.

Фармакокинетика апиксабана при приеме внутрь доз до 10 мг имеет линейный характер, с пропорциональным дозе повышением экспозиции. При приеме апиксабана в дозах выше 25 мг отмечается ограничение его всасывания, что сопровождается снижением биодоступности. Параметры воздействия апиксабана характеризуются вариабельностью от низкой до умеренной: коэффициент внутри- и межиндивидуальной вариабельности составляет приблизительно 20 % и 30 % соответственно.

После перорального приема апиксабана в дозе 10 мг в виде 2 измельченных таблеток по 5 мг, суспендированных в 30 мл воды, экспозиция была сопоставима с экспозицией после перорального приема 2 целых таблеток апиксабана по 5 мг. После перорального приема апиксабана в дозе 10 мг в виде 2 измельченных таблеток по 5 мг с 30 г яблочного пюре значения $C_{\max}$ и AUC были ниже на 21 % и 16 % соответственно, чем после приема 2 целых таблеток по 5 мг. Такое снижение экспозиции не считается клинически значимым.

После введения через назогастральный зонд измельченной таблетки апиксабана в дозе 5 мг, суспендированной в 60 мл 5 % водного раствора глюкозы, экспозиция апиксабана была сопоставима с экспозицией, наблюдавшейся в других клинических исследованиях с участием здоровых испытуемых, получавших внутрь однократно таблетку апиксабана 5 мг.

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

Распределение

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

3117Б-2023

Биотрансформация и элиминация

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

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

О-деметилирование и гидроксирование по 3-оксопиперидиниловому остатку являются основными путями биотрансформации апиксабана. Апиксабан преимущественно метаболизируется 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, в то время как активные циркулирующие в кровотоке метаболиты отсутствуют. Апиксабан является субстратом транспортных белков, Р-гликопротеина (Р-рр) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP).

Характеристики отдельных групп пациентов*Применение у пациентов пожилого возраста*

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

Нарушение функции почек

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

активностью.

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

Нарушение функции печени

В исследовании, сравнивающем 8 пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности, 5 баллов (n=6) и 6 баллов (n=2), класс А по шкале Чайлд-Пью, 8 пациентов с умеренной степенью печеночной недостаточности 7 баллов (n=6) и 8 баллов (n=2), класс В по шкале Чайлд-Пью, и 16 здоровых испытуемых, фармакокинетика и фармакодинамика после приема однократной дозы апиксабана 5 мг у пациентов с нарушением функции печени не изменялась. Изменения анти-Ха-факторной активности и МНО у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести и здоровых добровольцев были сопоставимы.

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 популяционного фармакокинетического анализа у пациентов, получавших апиксабан, 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, а 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

3117Б-2023

(от 0,5 мг до 50 мг). Было показано, что зависимость между концентрацией апиксабана и его анти-Ха-факторной активностью 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.

5.3. Данные доклинической безопасности

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ:

лактоза безводная,

целлюлоза микрокристаллическая,

кроскармеллоза натрия,

натрия лаурилсульфат,

магния стеарат,

состав оболочки (дозировка 2,5 мг): гипромеллоза, титана диоксид (E171), полидекстроза, тальк, макрогол, железа оксид желтый (E172);

состав оболочки (дозировка 5 мг): гипромеллоза, титана диоксид (E171), полидекстроза, тальк, макрогол, железа оксид красный (E172), железа оксид желтый (E172).

3117 Б-2023

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из двухслойной прозрачной пленки (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой. По две, три или шесть контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «АмантисМед»,

Республика Беларусь, 223141, г. Логойск, ул. Минская 2и

тел/факс: (+375 1774) 25 286

e-mail: office@amantismed.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)****10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**