



Министерство здравоохранения  
Российской Федерации

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

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

08.07.2024 № 029-738/24

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Об информационных материалах  
по безопасности лекарственного  
препарата Аксиорекс  
(МНН – Апиксабан)

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств представленные АО «АКРИХИН» информационные и образовательные материалы для специалистов здравоохранения и пациентов, разработанные компанией Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО (Польша) в качестве дополнительных мер минимизации возможных рисков, связанных с применением лекарственного препарата Аксиорекс (МНН – Апиксабан), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2.5 мг, 5 мг.

Приложение: 1. Руководство по назначению препарата на 20 л. в 1 экз.  
2. Памятка для пациента на 2 л. в 1 экз.

Врио руководителя

Д.В. Пархоменко

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор), 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1, телефон: +7-800-550-99-03, адрес электронной почты: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru), сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»),

142450, Московская область, г.о. Богородский, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29, телефон/факс: +7 (495) 702-95-03, или

105064, Россия, Москва, улица Земляной Вал, дом 9, Бизнес-центр «СИТИДЕЛ», телефон, факс: +7 (495) 721-36-97, факс: +7 (495) 723-72-82,

адрес электронной почты: [info@akrihin.ru](mailto:info@akrihin.ru) или [safety@akrihin.ru](mailto:safety@akrihin.ru),

сайт: <https://www.akrihin.ru/>

## **Аксиорекс (апиксабан)**

### **Руководство по назначению препарата**

Данное руководство не заменяет общую характеристику лекарственного препарата (ОХЛП) АКСИОРЕКС. В ОХЛП представлена полная информация по медицинскому применению лекарственного препарата. Перед назначением препарата ознакомьтесь также с ОХЛП АКСИОРЕКС.

Данный образовательный материал предоставляется с целью дальнейшей минимизации риска развития кровотечения при применении лекарственного препарата АКСИОРЕКС (апиксабан) и в качестве руководства для медицинских работников по управлению этим риском.

## Содержание

<b>Памятка пациента</b> .....	3
<b>Показание к применению: профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НФП), имеющих один или несколько факторов риска</b> .....	4
Рекомендации по режиму дозирования.....	4
Снижение дозы.....	4
Пропуск дозы.....	5
Пациенты с нарушением функции почек.....	5
Пациенты с нарушением функции печени.....	6
Пациенты, которым выполняют катетерную аблацию.....	6
Пациенты, которым выполняют кардиоверсию.....	6
Синдром отмены.....	6
<b>Показание к применению: лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых</b> .....	7
Рекомендации по режиму дозирования.....	7
Пропуск дозы.....	8
Пациенты с нарушением функции почек.....	8
Пациенты с нарушением функции печени.....	8
Гемодинамически нестабильные пациенты с ТЭЛА или пациенты, которым необходим тромболизис или легочная эмболэктомия.....	9
Пациенты с активно прогрессирующим злокачественным новообразованием.....	9
<b>Показание к применению: профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава</b> .....	9
Рекомендации по режиму дозирования.....	9
Пропуск дозы.....	9
Пациенты с нарушением функции почек.....	10
Пациенты с нарушением функции печени.....	10
<b>Переход на терапию или с терапии апиксабаном</b> .....	11
<b>Пациенты, потенциально подверженные более высокому риску кровотечения</b> .....	11
<b>Хирургическое вмешательство и инвазивные процедуры</b> .....	14
<b>Временное прекращение терапии</b> .....	14
<b>Спинальная/эпидуральная анестезия или диагностическая пункция</b> .....	15
<b>Лечение передозировки и кровотечения</b> .....	16
<b>Использование тестов на свертываемость крови</b> .....	16
<b>Список литературы</b> .....	19

## Памятка пациента

Памятку пациента следует предоставлять каждому пациенту, которому назначен препарат АКСИОРЕКС. Врачу, назначающему лечение, следует объяснить пациентам значение антикоагулянтной терапии, проинформировать о важности соблюдения режима лечения, признаках или симптомах кровотечения, а также о том, в каких случаях следует обращаться за помощью к медицинскому работнику.

В Памятке для пациента содержится информация для медицинских работников о назначенной пациенту антикоагулянтной терапии и важная контактная информация на случай неотложной помощи.

Следует рекомендовать пациентам всегда носить с собой Памятку и предъявлять ее каждому медицинскому работнику. Также следует напомнить пациентам о необходимости информировать медицинских работников о том, что они принимают АКСИОРЕКС, если им предстоит проведение хирургического вмешательства или инвазивных процедур.

## Показание к применению: профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска

### Факторы риска

- инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе,
- возраст 75 лет и старше,
- артериальная гипертензия,
- сахарный диабет,
- сопровождающаяся симптомами хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс II и выше по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)).

Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца.

### Рекомендации по режиму дозирования

Рекомендуемая доза апиксабана составляет 5 мг два раза в сутки. Терапию следует продолжать длительное время (рисунок 1).

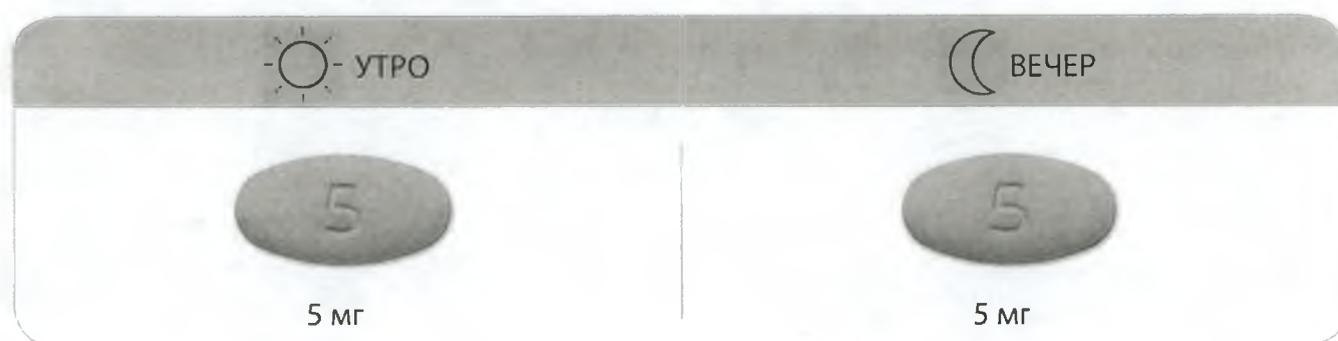


Рисунок 1.

Препарат Аксиорекс принимают внутрь независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, таблетку препарата Аксиорекс можно измельчить и развести в воде или 5% водной декстрозе (5ДВ) или яблочном соке или смешать с яблочным пюре и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку препарата Аксиорекс можно измельчить и развести в 60 мл воды или 5ДВ и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд.

Лекарственное вещество в измельченных таблетках препарата Аксиорекс сохраняет стабильность в воде, 5ДВ, яблочном соке и яблочном пюре до 4 часов.

### Снижение дозы

У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих критериев снижения дозы – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови  $\geq 1,5$  мг/дл (133 мкмоль/л) (рисунок 2).

У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мг/мин) также следует назначать апиксабан в дозе 2,5 мг два раза в сутки (рисунок 2).

## Критерии назначения аписабанав дозе 2,5 мг два раза в сутки



Рисунок 2.

## Пропуск дозы

В случае пропуска дозы пациенту следует как можно скорее принять препарат Аксиорекс и в дальнейшем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с исходной схемой.

## Пациенты с нарушением функции почек

Нарушение функции почек	
Применение у пациентов, находящихся на диализе	Противопоказано
Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин	Противопоказано
Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина 15–29 мл/мин)	Снижение дозы до 2,5 мг два раза в сутки
Нарушение функции почек легкой (клиренс креатинина 51–80 мл/мин) или средней (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) степени тяжести	5 мг два раза в сутки. Если пациент не соответствует критериям для снижения дозы до 2,5 мг два раза в сутки исходя из возраста, массы тела и/или концентрации креатинина в сыворотке крови, коррекции дозы не требуется (см. раздел по режиму дозирования)

## Пациенты с нарушением функции печени

Нарушение функции печени	
Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений	Противопоказано
Тяжелое нарушение функции печени	Противопоказано
Нарушение функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А или В по классификации Чайлда-Пью)	Следует соблюдать осторожность. Коррекция дозы не требуется.

Из клинических исследований были исключены пациенты, у которых отмечали повышение активности печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ)/ аспартатаминотрансферазы (АСТ) в два раза выше верхней границы нормы или общего билирубина в полтора и более раз выше верхней границы нормы. В связи с этим следует с осторожностью применять апиксабан у пациентов этой группы. Следует оценить функцию печени до начала терапии препаратом Аксиорекс.

### Пациенты, которым выполняют катетерную аблацию

У пациентов, которым выполняют катетерную аблацию в связи с фибрилляцией предсердий, терапию апиксабаном можно продолжать.

### Пациенты, которым выполняют кардиоверсию

У пациентов с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, можно начать или продолжить лечение препаратом Аксиорекс.

У пациентов, ранее не получавших антикоагулянты, следует рассмотреть возможность исключения тромбоза левого предсердия с помощью визуализирующих методов исследования (например, чреспищеводной эхокардиографии или компьютерной томографии) перед выполнением кардиоверсии в соответствии с установленными медицинскими рекомендациями. У пациентов, у которых ранее был обнаружен внутрисердечный тромб, перед проведением кардиоверсии необходимо следовать установленным медицинским рекомендациям.

Статус пациента	Пациент соответствует критериям снижения дозы?	Схема применения
Начало лечения апиксабаном	Нет	5 мг два раза в сутки в течение по меньшей мере 2,5 суток (5 разовых доз) до проведения кардиоверсии
	Да	2,5 мг два раза в сутки в течение по меньшей мере 2,5 дней (5 разовых доз) до проведения кардиоверсии
Недостаточно времени для приема 5 доз апиксабана до проведения кардиоверсии	Нет	нагрузочная доза 10 мг по меньшей мере за 2 часа до проведения кардиоверсии с последующим приемом 5 мг два раза в день
	Да	нагрузочная доза 5 мг по меньшей мере за 2 часа до проведения кардиоверсии с последующим приемом 2,5 мг два раза в сутки

Перед проведением кардиоверсии необходимо получить подтверждение у пациента о приеме препарата Аксиорекс согласно назначению. При принятии решения о назначении и продолжительности лечения необходимо опираться на установленные медицинские рекомендации по применению антикоагулянтов у пациентов, которым требуется проведение кардиоверсии.

### Синдром отмены

При временном перерыве в лечении препаратом (случайном или преднамеренном) возрастает риск тромбоза. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости избегать перерывов в лечении препаратом. При временном прекращении антикоагулянтной терапии по любым причинам она должна быть возобновлена как можно скорее.

## Показание к применению: лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых

### Рекомендации по режиму дозирования

Рекомендуемая доза апиксабана для лечения острого ТГВ и лечения ТЭЛА составляет 10 мг два раза в сутки в течение первых 7 дней, затем 5 мг внутрь два раза в сутки.

Решение о длительности терапии должно основываться на оценке наличия и обратимости факторов, предрасполагающих к рецидивированию (т. е. предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации и т. д.), а также проявлений ТГВ и/или ТЭЛА, составляя, как минимум, 3 месяца. Рекомендуемая доза апиксабана для профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА составляет 2,5 мг внутрь два раза в сутки.

В случаях, когда показана профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА, прием препарата в дозе 2,5 мг два раза в сутки после, как минимум, 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА апиксабаном в дозе 5 мг два раза в сутки или другим антикоагулянтом, как показано на рисунке 3.

СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ	☀ УТРО	☾ ВЕЧЕР	СУТОЧНАЯ ДОЗА
<b>Лечение острого ТГВ или ТЭЛА (не менее 3 месяцев)</b>			
<b>Дни 1–7:</b> 10 мг два раза в сутки	→  5 мг	 5 мг	20 мг
<b>День 8 и далее:</b> 5 мг два раза в сутки	→  5 мг	 5 мг	10 мг
<b>Профилактика рецидивов ТГВ и/или ТЭЛА после завершения 6-месячного курса антикоагулянтной терапии</b>			
2,5 мг два раза в сутки	→  2,5 мг	 2,5 мг	5 мг

Рисунок 3.

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

Препарат Аксиорекс принимают внутрь независимо от приема пищи. В случае пропуска приема препарат 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 препарата Аксиорекс можно измельчить и развести в воде или 5% водной декстрозе (5ДВ) или яблочном соке или смешать с яблочным пюре и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку препарата Аксиорекс можно измельчить и развести в 60 мл воды или 5ДВ и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд.

Лекарственное вещество в измельченных таблетках препарата Аксиорекс сохраняет стабильность в воде, 5ДВ, яблочном соке и яблочном пюре до 4 часов.

### Пропуск дозы

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

### Пациенты с нарушением функции почек

Нарушение функции почек	
Применение у пациентов, находящихся на диализе	Противопоказано
Почечная недостаточность (клиренс креатинина <15 мл/мин)	Противопоказано
Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина 15–29 мл/мин)	Применять с осторожностью
Нарушение функции почек легкой (клиренс креатинина 51–80 мл/мин) или средней (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) степени тяжести	Коррекции дозы не требуется

### Пациенты с нарушением функции печени

Нарушение функции печени	
Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений	Противопоказано
Тяжелое нарушение функции печени	Противопоказано
Нарушение функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А или В по классификации Чайлда-Пью)	Применять с осторожностью Коррекции дозы не требуется

Следует оценить функцию печени до начала терапии апиксабаном. Из клинических исследований были исключены пациенты, у которых отмечали повышение активности печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ) в два раза выше верхней границы нормы или общего билирубина в полтора и более раз выше верхней границы нормы. В связи с этим следует с осторожностью применять апиксабан у пациентов этой группы.

### **Гемодинамически нестабильные пациенты с ТЭЛА или пациенты, которым необходим тромболизис или легочная эмболектомия**

Не рекомендуется заменять терапию нефракционированным гепарином на апиксабан в период инициации терапии пациентов с ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой, возможным проведением тромболизиса или тромбэктомии легочной артерии.

### **Пациенты с активно прогрессирующим злокачественным новообразованием**

Пациенты с активно прогрессирующим злокачественным новообразованием могут подвергаться высокому риску как венозной тромбоэмболии, так и кровотечений. Эффективность и безопасность апиксабана при лечении ТГВ, лечения ТЭЛА и профилактике рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА у таких пациентов не установлены. В случаях, когда применение апиксабана рассматривается для лечения ТГВ или ТЭЛА у пациентов со злокачественными новообразованиями, следует провести тщательную оценку ожидаемого соотношения пользы и риска.

### **Показание к применению: Профилактика венозной тромбоэмболии у взрослых пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава**

#### **Рекомендации по режиму дозирования**

Рекомендуемая доза апиксабана по 2,5 мг два раза в сутки. Первую дозу следует принять через 12–24 часа после оперативного вмешательства.

При принятии решения о времени начала терапии врачам следует принять во внимание потенциальный положительный эффект от ранней антикоагулянтной терапии в профилактике венозной тромбоэмболии наравне с риском развития постоперационного кровотечения.

У пациентов, перенесших **эндопротезирование тазобедренного сустава**, рекомендуемая продолжительность терапии составляет **32–38 дней**.

У пациентов, перенесших **эндопротезирование коленного сустава**, рекомендуемая продолжительность терапии составляет **10–14 дней**.

Препарат Аксиорекс принимают внутрь независимо от приема пищи. В случае пропуска приема препарат следует принять как можно скорее, а в дальнейшем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с исходной схемой.

Препарат Аксиорекс принимают внутрь независимо от приема пищи. В случае пропуска приема препарат 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 препарата Аксиорекс можно измельчить и развести в воде или 5% водной декстрозе (5ДВ) или яблочном соке или смешать с яблочным пюре и незамедлительно принять внутрь.

В качестве альтернативы таблетку препарата Аксиорекс можно измельчить и развести в 60 мл воды или 5ДВ и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках препарата Аксиорекс сохраняет стабильность в воде, 5ДВ, яблочном соке и яблочном пюре до 4 часов.

### Пропуск дозы

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

### Пациенты с нарушением функции почек

Нарушение функции почек	
Применение у пациентов, находящихся на диализе	Противопоказано
Почечная недостаточность (клиренс креатинина <15 мл/мин)	Противопоказано
Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина 15–29 мл/мин)	Применять с осторожностью
Нарушение функции почек легкой (клиренс креатинина 51–80 мл/мин) или средней (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) степени тяжести	Коррекции дозы не требуется

### Пациенты с нарушением функции печени

Нарушение функции печени	
Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений	Противопоказано
Тяжелое нарушение функции печени	Противопоказано
Нарушение функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А или В по классификации Чайлда-Пью)	Применять с осторожностью Коррекции дозы не требуется

Следует оценить функцию печени до начала терапии Аксиорекс. Из клинических исследований были исключены пациенты, у которых отмечали повышение активности печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ) в два раза выше верхней границы нормы или общего билирубина в полтора и более раз выше верхней границы нормы. В связи с этим следует с осторожностью применять аликсабан у пациентов этой подгруппы.

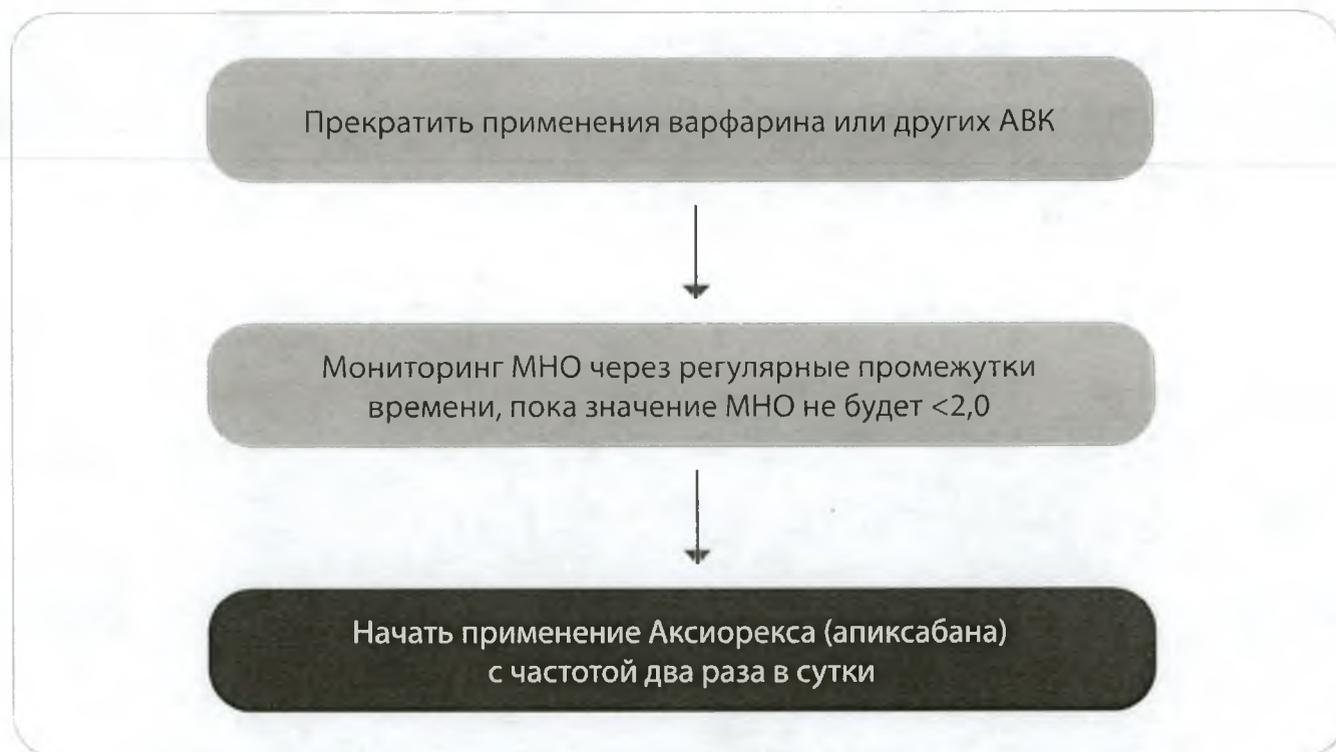
## Переход на терапию или с терапии апиксабаном

Перевод с парентеральных антикоагулянтов на препарат Аксиорекс и наоборот можно проводить в момент следующего запланированного приема отмененного препарата (при этом очередная доза отмененного препарата не принимается).

### Переход с или на варфарин или другие антагонисты витамина К

Перевод пациентов с терапии варфарином или других антагонистов витамина К (АВК) на терапию препаратом Аксиорекс следует проводить при значении международного нормализованного отношения (МНО) у пациента ниже 2,0 (рисунок 4).

Рисунок 4.



### Переход с терапии апиксабаном на терапию АВК

При переводе пациентов с терапии препаратом Аксиорекс на варфарин или другой АВК следует продолжать терапию препаратом Аксиорекс в течение 48 ч после приема первой дозы варфарина или других АВК. Через 48 ч следует проконтролировать МНО перед приемом следующей дозы препарата Аксиорекс. Совместный прием варфарина или другого АВК с препаратом Аксиорекс следует продолжать до достижения МНО  $\geq 2,0$ . При достижении МНО  $\geq 2,0$  прием препарата Аксиорекс следует прекратить.

### Пациенты, потенциально подверженные более высокому риску развития кровотечения

Некоторые подгруппы пациентов подвержены повышенному риску развития кровотечения. Следует проводить **тщательный мониторинг** состояния пациентов для выявления признаков и симптомов осложнений кровотечения. Апиксабан следует применять с осторожностью при состояниях с повышенным риском развития геморрагических осложнений. В случае развития тяжелого кровотечения применение апиксабана следует **прекратить**.

**Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском развития большого кровотечения, и при котором применение препарата противопоказано**

- активное клинически значимое кровотечение.
- заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений.
- существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта;
- наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения;
- недавнее повреждение головного или спинного мозга;
- недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения;
- недавно перенесенный геморрагический инсульт;
- установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода;
- артериовенозная мальформация;
- аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов.

**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами, оказывающими влияние на гемостаз**

<p>Антикоагулянты</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, далтепарин), производные гепарина (фондапаринукс)</li><li>• Пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран)</li></ul>	<p>Вследствие повышенного риска кровотечения одновременное применение апиксабана с любыми другими антикоагулянтными препаратами противопоказано, за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном, когда нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера или когда нефракционированный гепарин применяется при катетерной аблации фибрилляции предсердий</p>
<p>Ингибиторы агрегации тромбоцитов, СИОЗС/СИОЗСиН и НПВП</p>	<p>Одновременное применение апиксабана с антиагрегантами повышает риск кровотечения.</p> <p>Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении апиксабана с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и ингибиторами обратного захвата серотонина и норэпинефрина (норадреналина) или нестероидными противовоспалительными препаратами, включая ацетилсалициловую кислоту и/или ингибиторами P2Y12 рецепторов тромбоцитов. Опыт одновременного применения с другими ингибиторами агрегации тромбоцитов (такими как ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, дипиридамол, декстран или сульфипиразон) или тромболитическими препаратами ограничен. Поскольку указанные лекарственные препараты повышают риск кровотечения, их не рекомендуется применять одновременно с апиксабаном</p>

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

<p>Нарушение функции почек</p>	<p><i>См. разделы о применении у пациентов с нарушением функции почек в рекомендациях по режиму дозирования для каждого отдельного показания</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Противопоказано применение у пациентов с нарушением функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе.</li> <li>У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек коррекция дозы препарата не требуется.</li> </ul> <p><b>Пациенты с НФП</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) доза должна быть снижена до 2,5 мг два раза в сутки</li> <li>У пациентов с концентрацией креатинина в сыворотке крови <math>\geq 1,5</math> мг/дл (133 мкмоль/л) в сочетании с возрастом <math>\geq 80</math> лет или массой тела <math>\leq 60</math> кг доза апиксабана должна быть снижена до 2,5 мг два раза в сутки</li> </ul>
<p>Пожилые пациенты</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Коррекции дозы не требуется.</li> </ul> <p><b>Пациенты с НФП</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Коррекция дозы не требуется, за исключением комбинации с другими факторами</li> </ul>
<p>Низкая масса тела: <math>\leq 60</math> кг</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Коррекции дозы не требуется.</li> </ul> <p><b>Пациенты с НФП</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Коррекция дозы не требуется, за исключением комбинации с другими факторами</li> </ul>
<p>Одновременное применение с мощными ингибиторами CYP3A4 и P-gp</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Не рекомендуется применение апиксабана у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение мощными ингибиторами CYP3A4 и P-гликопротеина, такими как антимикотики группы азолов (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) и ингибиторами протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) (например, ритонавир)</li> </ul>
<p>Одновременное применение с препаратами, которые не считаются мощными ингибиторами CYP3A4 и P-гликопротеина</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Коррекция дозы апиксабана не требуется при одновременном применении с такими препаратами, как например: амиодарон, кларитромицин, дилтиазем, флуконазол, напроксен, хинидин и верапамил</li> </ul>
<p>Одновременное применение с мощными индукторами CYP3A4 и P-гликопротеина</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Одновременное применение апиксабана с мощными индукторами CYP3A4 и P-гликопротеина (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или препараты зверобоя продырявленного) может приводить к снижению экспозиции апиксабана примерно на 50%, терапию следует проводить с осторожностью</li> </ul> <p><b>Лечение ТГВ или ТЭЛА</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Применение апиксабана не рекомендуется</li> </ul>

## Хирургическое вмешательство и инвазивные процедуры

Прием апиксабана следует прекратить до проведения планового хирургического вмешательства или инвазивных процедур с риском развития кровотечения (за исключением кардиоверсии или катетерной аблации) (см. таблицу ниже).

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.

В случае, если пациенту, получающему апиксабан, требуется плановая процедура, такая как хирургическое вмешательство или инвазивная процедура, ассоциированная с повышенным риском развития кровотечения, прием апиксабана следует прекратить за достаточный период времени до проведения процедуры, чтобы снизить риск кровотечений, связанных с применением антикоагулянтов. Период полувыведения апиксабана составляет приблизительно 12 часов. Учитывая, что апиксабан является обратимым ингибитором фактора Ха, его антикоагулянтная активность должна снизиться в течение 24-48 часов после последней принятой дозы.

### Временное прекращение терапии

Прекращение применения апиксабана до проведения планового хирургического вмешательства/инвазивной процедуры	
<b>Низкий риск кровотечения</b> (включены вмешательства, при которых кровотечение, в случае его возникновения, будет минимальным, некритичным по локализации и/или легко контролируемым с помощью обычного механического гемостаза)	По меньшей мере за <b>24 часа</b> до проведения планового хирургического вмешательства или инвазивной процедуры с низким риском кровотечения.
<b>Умеренный или высокий риск кровотечения</b> (включены вмешательства, при которых не исключена вероятность клинически значимого кровотечения или при которых риск кровотечения был бы неприемлемым)	По меньшей мере за <b>48 часов</b> до проведения планового хирургического вмешательства или инвазивной процедуры

Прекращение применения 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 диагностическая пункция

При выполнении спинальной или эпидуральной анестезии либо диагностической пункции данных областей у пациентов, получающих антитромботические средства с целью профилактики тромбозов, имеется риск развития эпидуральных или спинальных гематом, которые, в свою очередь могут являться причиной стойких или необратимых параличей. Данный риск может еще более возрастать при использовании установленного эпидурального катетера в послеоперационном периоде или при параллельном применении других лекарственных средств, влияющих на гемостаз. Установленные эпидуральные или субарахноидальные катетеры должны быть удалены как минимум за 5 ч до введения первой дозы апиксабана.

### Рекомендации по применению апиксабана у пациентов с установленным интратекальным или эпидуральным катетером

Клинический опыт применения апиксабана у пациентов с установленным интратекальным или эпидуральным катетером отсутствует. В случае необходимости данной ситуации, основываясь на фармакокинетических особенностях апиксабана, следует соблюдать интервал в **20–30 ч** (т. е. 2 периода полувыведения) между последней принятой дозой апиксабана и удалением катетера, таким образом, как минимум одна доза апиксабана должна быть пропущена до удаления катетера. Следующую дозу апиксабана можно применять **не ранее чем через 5 часов** после извлечения катетера. Как и в случае со всеми новыми антикоагулянтными лекарственными препаратами, опыт применения апиксабана при нейроаксиальной блокаде ограничен, и поэтому в такой ситуации следует соблюдать исключительную осторожность (рисунок 5).

Пациентов необходимо часто проверять на предмет проявлений и симптомов неврологического дефицита (например, онемение или слабость в ногах, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологического отклонения от нормы необходимо проведение срочной диагностики и лечения.

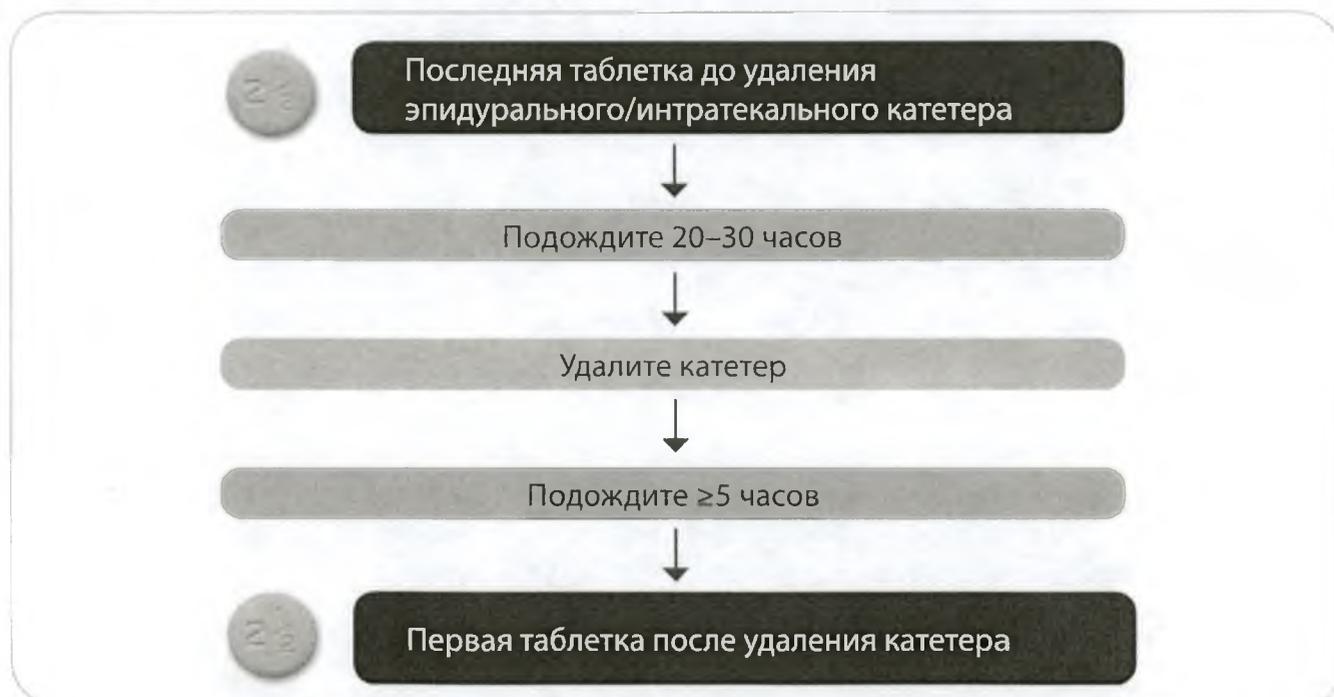


Рисунок 5.

## Лечение передозировки и кровотечения

Передозировка апиксабана может привести к повышению риска развития кровотечения. В случае возникновения геморрагических осложнений лечение следует прекратить и установить источник кровотечения. Следует рассмотреть возможность начать соответствующее лечение, например, хирургический гемостаз, трансфузию свежезамороженной плазмы или применение препарата, нейтрализующего действие ингибиторов фактора Ха.

В контролируемых клинических исследованиях здоровые добровольцы принимали апиксабан внутрь в дозах до 50 мг в день в течение 3–7 дней (25 мг два раза в день в течение 7 дней или 50 мг один раз в день в течение 3 дней). Клинически значимых нежелательных реакций при этом не отмечалось.

Антидот не известен. У здоровых добровольцев прием активированного угля через 2 и 6 часов после приема апиксабана в дозе 20 мг снижал среднее значение AUC на 50% и 27% соответственно,  $C_{max}$  не изменялось. Средний период полувыведения уменьшился с 13,4 часа при приеме только апиксабана до 5,3 часа и 4,9 часа соответственно, при приеме активированного угля через 2 и 6 часов после апиксабана. Таким образом, прием активированного угля может быть полезен при передозировке или случайном проглатывании апиксабана.

В ситуациях, когда необходима отмена антикоагулянтной терапии вследствие угрожающего жизни или неконтролируемого кровотечения, следует применять препарат, способный нейтрализовать действие ингибиторов фактора Ха. Также можно рассмотреть возможность применения концентратов протромбинового комплекса (КПК) или рекомбинантного фактора VIIa. Обратимость фармакодинамических эффектов апиксабана 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, у здоровых добровольцев. Однако опыт клинического применения КПК, содержащего 4 фактора свертывания крови, с целью остановки кровотечения у лиц, получающих апиксабан, отсутствует. Опыт применения рекомбинантного фактора VIIa у лиц, получающих апиксабан, в настоящее время также отсутствует. Может быть рассмотрена возможность повторного применения рекомбинантного фактора VIIa с титрованием дозы в зависимости от уменьшения кровотечения.

В случае развития массивных кровотечений следует рассмотреть вопрос о консультации гематолога или гемостазиолога.

У пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек при гемодиализе отмечалось снижение AUC апиксабана на 14% после однократного приема препарата внутрь в дозе 5 мг. Таким образом, гемодиализ видимо не является эффективным методом лечения передозировки апиксабана.

## Использование тестов на свертываемость крови

Хотя терапия апиксабаном не требует постоянного клинического мониторинга, тем не менее, 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 хирургическом вмешательстве.

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

В результате подавления активности FХа изменяются значения показателей системы свертывания крови: удлиняется протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время и происходит увеличение МНО.

Изменения этих показателей при применении препарата в терапевтической дозе незначительны и в большой степени вариабельны. Поэтому использование их с целью оценки фармакодинамической активности апиксабана не рекомендуется.

В тесте генерации тромбина апиксабан снижал эндогенный тромбиновый потенциал — показатель образования тромбина в плазме крови человека.

### **Анализ анти-FХа активности**

Анти-FХа активность апиксабана также подтверждается снижением ферментативной активности фактора Ха, определяемой с помощью ряда коммерческих наборов для определения анти-FХа активности. Однако результаты, получаемые при использовании разных наборов, отличаются. На сегодняшний день доступны данные только хроматогенного анализа с использованием гепарина Rotachrom®, полученные в ходе клинических исследований. Анти-FХа активность характеризуется прямой линейной зависимостью от концентрации апиксабана в плазме крови, при этом максимальные значения активности наблюдаются при достижении максимальной концентрации апиксабана в плазме крови. Взаимосвязь между концентрацией апиксабана в плазме крови и анти-FХа активностью сохраняет линейность в широком диапазоне доз апиксабана.

В таблице 1 показаны предполагаемые равновесные концентрации и анти-FХа активность при применении апиксабана по каждому из показаний. У пациентов, получающих апиксабан после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, отношение максимального и минимального уровня анти-FХа активности в интервале между приемом доз препарата не превышает 1,6. У пациентов, получающих апиксабан по поводу профилактики инсульта и системной тромбоэмболии при неклапанной фибрилляции предсердий, данное отношение составляет менее 1,7, а у пациентов, получающих апиксабан по поводу лечения тромбоза глубоких вен и профилактики рецидивов тромбозов глубоких вен – менее 2,2.

**Предполагаемые равновесные концентрации (нг/мл) и анти-FXa активность (IU/мл)**

	Апиксабан Cmax	Апиксабан Cmin	Anti-Xa Активность апиксабана Max	Anti-Xa Активность Апиксабана Min
	Медиана [5th, 95th Перцентиль]			

**Профилактика венозной тромбозии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава**

2,5 мг 2 раза в день	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]
-------------------------	--------------	--------------	-----------------	------------------

**Профилактика инсультов и системной тромбозии у пациентов с фибрилляцией предсердий**

2,5 мг 2 раза в день*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 мг 2 раза в день	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]

**Лечение тромбозии**

2,5 мг 2 раза в день	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,1 [0,47, 2,4]	0,51 [0,17, 1,4]
5 мг 2 раза в день	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,93, 4,8]	1,0 [0,35, 2,8]
10 мг 2 раза в день	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,0 [1,8, 9,1]	1,9 [0,65, 5,3]

\* Корректировка дозы согласно критериям снижения дозы в исследовании ARISTOTLE.

**Предполагаемые равновесные концентрации (нг/мл) и анти-FXa активность (IU/мл)**

## Список литературы

1. Общая характеристика лекарственного препарата (ОХЛП) Аксиорекс представлена на сайте <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/DrugRegistrationDetails.aspx>



# Памятка для пациента

## Аксиорекс

(апиксабан)

таблетки, покрытые оболочкой

2,5 мг     5 мг

*(поставить галочку рядом с назначенной дозировкой)*

### Всегда носите эту памятку с собой

Предъявляйте эту памятку каждому врачу, стоматологу и любому другому медицинскому работнику, который оказывает Вам медицинскую помощь, до начала лечения.

### Информация для пациентов

- Принимайте препарат Аксиорекс регулярно в соответствии с информацией, изложенной в листке-вкладыше. Если Вы пропустили прием дозы, примите ее, как можно скорее, как только вспомните об этом, и продолжайте придерживаться назначенной врачом схемы применения препарата.
- Не прекращайте прием препарата Аксиорекс, не посоветовавшись с врачом, так как существует риск развития инсульта или других осложнений.
- Препарат Аксиорекс угнетает активность свертывающей системы крови и препятствует образованию тромбов в сосудах. Однако это может увеличить риск развития кровотечения.
- К признакам и симптомам кровотечения относятся: боль; отек или дискомфорт; головная боль, головокружение или слабость; необычные кровоподтеки, кровотечения из носа, кровоточивость десен, порезы, которые долго кровоточат; вагинальные кровотечения или менструации более обильные, чем обычно; кровь в моче, которая может приобрести розовый или коричневый цвет, каловые массы красного или черного цвета; кашель с кровью, рвота кровью или массой, похожей на кофейную гущу.
- **Немедленно обратитесь к врачу**, если у Вас появились признаки или симптомы кровотечения.
- Если Вам предстоит хирургическое вмешательство или любая инвазивная процедура, сообщите своему врачу, что Вы принимаете препарат Аксиорекс.

## Информация для медицинских работников

- Препарат Аксиорекс (апиксабан) — пероральное антитромботическое средство, прямой ингибитор фактора Ха.
- При применении препарата Аксиорекс возможно увеличение риска кровотечения. В случае развития тяжелого кровотечения следует немедленно прекратить прием препарата.
- Терапия препаратом Аксиорекс не требует постоянного мониторинга концентрации апиксабана 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 (не рекомендуется проведение исследований показателей системы свертывания крови: определение протромбинового времени, международного нормализованного отношения и активированного частичного тромбопластинового времени – смотрите Общую характеристику лекарственного препарата Аксиорекс.

### **Заполните этот раздел или попросите лечащего врача сделать это.**

Имя, фамилия:.....

Дата рождения:.....

Показание к применению:.....

Доза:..... мг два раза в сутки

Имя, фамилия врача:.....

Телефон врача:.....

Если возникнут вопросы по применению препарата Аксиорекс обратитесь в АО «АКРИХИН», 142450, Московская область, г.о. Богородский, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29, телефон/факс: +7 (495) 702-95-03, адрес электронной почты: [safety@akrikhin](mailto:safety@akrikhin), форма обратной связи на сайте <https://www.akrikhin.ru/>