

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от 13.04.2023г.
№ N062447

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Апиксабан NOBEL®

Международное непатентованное название

Апиксабан

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг и 5 мг

Фармакотерапевтическая группа

Кровь и органы кроветворения. Антитромботические препараты. Прямые ингибиторы фактора Ха. Апиксабан.

Код АТХ B01AF02

Показания к применению

Апиксабан NOBEL® 2,5 мг и 5 мг

- 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, хроническая сердечная недостаточность ФК II-IV по NYHA (по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации)
- лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА у взрослых (см. раздел 4.4 для гемодинамически нестабильных пациентов с ТЭЛА)

Апиксабан NOBEL® 2,5 мг

- профилактика венозных тромбоэмболических осложнений (ВТО) у взрослых пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ препарата
- клинически выраженное активное кровотечение
- заболевание печени в сочетании с коагулопатией и клинически значимым риском развития кровотечения
- наличие очага поражения или состояния, связанного с выраженным риском массивного кровотечения, например язва ЖКТ в настоящем или недавнем прошлом, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавняя травма головного или спинного мозга, недавно перенесенная операция на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровотечение, выявленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные аномалии развития сосудов, сосудистая аневризма или патологические состояния крупных внутрипозвоночных или мозговых сосудов
- одновременное применение с любым другим антикоагулянтом, например нефракционированным гепарином (НФГ), низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и т. д.), производными гепарина (фондапаринукс и т. д.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, ривароксабан, дабигатран и т. д.), кроме случаев перехода на терапию апиксабаном или с апиксабана, когда НФГ вводится в дозах, необходимых для обеспечения проходимости центрального венозного или артериального катетера, или применения НФГ во время катетерной абляции в связи с фибрилляцией предсердий
- наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы
- беременность
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Необходимые меры предосторожности при применении

Риск кровотечения

Как и в случае с другими антикоагулянтами, за пациентами, принимающими Апиксабан NOBEL[®], необходимо тщательно наблюдать для выявления признаков кровотечения. При состояниях, связанных с высоким риском кровотечения, препарат рекомендуется применять с осторожностью. Прием Апиксабан NOBEL[®] в случае сильного кровотечения следует прекратить. Хотя терапия апиксабаном не требует постоянного мониторинга его концентрации в крови, иногда может быть целесообразным проведение анализа анти-Ха-факторной активности с помощью калибровочного количественного анализа в тех исключительных случаях, когда данные о воздействии апиксабана могут способствовать принятию клинических решений, например при передозировке и экстренном оперативном вмешательстве.

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

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз

Ввиду высокого риска кровотечения сочетанное применение с любыми другими антикоагулянтами противопоказано.

Одновременный прием Аликсабан NOBEL® с антитромбоцитарными препаратами увеличивает риск кровотечения.

Терапию у пациентов, одновременно получающих селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), или селективный ингибитор обратного захвата серотонина-норэпинефрина (СИОЗСН) или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту, необходимо проводить осторожно.

После хирургического вмешательства не рекомендуется применять одновременно с Аликсабан NOBEL® другие ингибиторы агрегации тромбоцитов.

Для пациентов с фибрилляцией предсердий и состояниями, однозначно требующими терапии одним или двумя антитромбоцитарными препаратами, перед сочетанием такой терапии с аликсабаном следует провести тщательную оценку соотношения потенциальной пользы и риска.

В клиническом исследовании у пациентов с фибрилляцией, добавление АСК повышает риск большого кровотечения на аликсабане с 1,8% в год до 3,4% в год, на варфарине с 2,7% в год до 4,6% в год. В данном клиническом исследовании одновременное использование двойной антиагрегантной терапии было ограничено (2,1%).

В клиническом исследовании пациентов с фибрилляцией предсердий с ОКС и/или перенесших ЧКВ с запланированным периодом лечения ингибитором P2Y₁₂, с или без АСК, и пероральным антикоагулянтом (аликсабан или антагониста витамина К - АВК) в течение 6 месяцев. У пациентов получавших аликсабан 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 нетяжелых кровотечений (КЗНК) с 16,4% в год до 33,1% в год.

В клиническом исследовании с пациентами с высоким риском развития после острого коронарного синдрома без фибрилляции предсердий, характеризующихся множественными сопутствующими заболеваниями сердца и несердечно-сосудистыми заболеваниями, которые получили АСК или АСК совместно с клопидогрелом, отмечалось значительное увеличение риска кровотечения на аликсабане (5,13% в год), по сравнению с плацебо (2,04% в год).

Применение тромболитических средств для лечения острого ишемического инсульта

Накоплен довольно незначительный опыт применения тромболитических препаратов для лечения острого ишемического инсульта у пациентов, принимающих аликсабан.

Пациенты с искусственными клапанами сердца

Безопасность и эффективность апиксабана у пациентов с искусственными клапанами сердца с фибрилляцией предсердий или без таковой не изучались. В связи с этим, применение Апиксабан NOBEL® у пациентов этой группы не рекомендуется.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом

Пероральные антикоагулянты прямого действия (ПАПД), в том числе апиксабан, не рекомендуются для применения у пациентов с тромбозом в анамнезе, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром. В частности, у пациентов с положительным результатом трех анализов на антифосфолипидный синдром (анализы на волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и антитела к бета-2-гликопротеину типа I) лечение ПАПД может приводить к повышению частоты возникновения рецидивирующих тромботических явлений по сравнению с терапией антагонистами витамина К.

Хирургические вмешательства и инвазивные процедуры

Прием Апиксабан NOBEL® следует прекратить как минимум 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.

Перед плановыми операциями или инвазивными процедурами с низким риском кровотечения прием Апиксабан NOBEL® следует прекратить не позднее, чем за 24 часа. 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 хирургического вмешательства или инвазивной процедуры прием Апиксабан NOBEL® следует возобновить как можно скорее при условии, что это позволяет клиническая ситуация и достигнут соответствующий гемостаз.

У пациентов, которым выполняют катетерную абляцию в связи с фибрилляцией предсердий, прерывать терапию Апиксабан NOBEL® не нужно.

Временное прекращение терапии

Прекращение приема антикоагулянтов, включая Апиксабан NOBEL®, по причине активного кровотечения, плановой операции или инвазивной процедуры увеличивает для пациента риск тромбоза. Перерывов в лечении следует избегать, и если антикоагулянтную терапию Апиксабан NOBEL® нужно приостановить по какой-либо причине, ее необходимо возобновить, как только это будет возможно.

Спинальная и эпидуральная анестезия или пункция

При применении нейроаксиальной анестезии (спинальной или эпидуральной анестезии) либо спинальной или эпидуральной пункции пациенты, получающие антитромбоцитарные препараты для профилактики тромбоэмболических осложнений, находятся в группе риска развития эпидуральной или спинальной гематомы, что может привести к длительному или необратимому параличу. Риск этих явлений может возрастать при использовании после хирургического вмешательства постоянного эпидурального катетера или одновременного применения препаратов, влияющих на гемостаз. Постоянные эпидуральные или интратекальные катетеры необходимо удалить не менее чем за 5 часов до приема первой дозы Апиксабан NOBEL®. Риск кровотечения также возрастает при травматичных или повторных эпидуральных или спинальных пункциях. У пациентов необходимо тщательно выявлять признаки и симптомы неврологических нарушений (например, онемение или слабость в ногах, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических нарушений необходимы срочная постановка диагноза и лечение. 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 апиксабана с постоянными интратекальными или эпидуральными катетерами отсутствует. Учитывая общие фармакокинетические свойства апиксабана, между приемом последней дозы и извлечением катетера, в случае такой необходимости, должно пройти 20–30 часов (т.е. 2-кратный период полувыведения), и как минимум одну дозу Апиксабан NOBEL® следует пропустить перед извлечением катетера. Следующую дозу Апиксабан NOBEL® можно применять не ранее чем через 5 часов после извлечения катетера. Как и в случае со всеми новыми антикоагулянтными препаратами, опыт применения апиксабана при нейроаксиальной блокаде ограничен, и поэтому в такой ситуации следует соблюдать исключительную осторожность.

Пациенты с ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой или пациенты, которым показан тромболитис или легочная эмболэктомия

В связи с тем, что безопасность и эффективность апиксабана у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии с нестабильной гемодинамикой или у пациентов, которым может выполняться тромболитис или легочная эмболэктомия, не установлены, применение Апиксабан NOBEL® вместо нефракционированного гепарина в этих клинических ситуациях не рекомендовано.

Пациенты с активно прогрессирующим злокачественным новообразованием

Эффективность и безопасность апиксабана при терапии ТГВ, терапии ТЭЛА и профилактике рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА (лВТО) у пациентов с активно прогрессирующим злокачественным новообразованием не установлены.

Пациенты с активно прогрессирующим злокачественным новообразованием могут подвергаться высокому риску как венозной тромбоземболии, так и кровотечения. Когда апиксабан рассматривается для лечения ТГВ или ТЭЛА у онкологических пациентов, должна быть получена тщательная оценка пользы и рисков.

Пациенты с почечной недостаточностью

В плазме крови у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) повышаются концентрации апиксабана, что может привести к увеличению риска кровотечения. Для профилактики ВТО при плановом эндопротезировании тазобедренного или коленного сустава (пВТО), терапии ТГВ, терапии ТЭЛА и профилактики рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА (лВТО) апиксабан у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) следует использовать с осторожностью.

Для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с НКФП пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) и пациенты с уровнем сывороточного креатинина $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) в возрасте ≥ 80 лет или с массой тела ≤ 60 кг должны получать сниженную дозу апиксабана 2,5 мг два раза в сутки.

В связи с отсутствием опыта клинического применения апиксабана у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин или у пациентов, находящихся на диализе, применение препарата в этой группе пациентов не рекомендуется.

Пациенты пожилого возраста

По мере увеличения возраста риск кровотечения может возрастать.

Одновременное применение Апиксабан NOBEL[®] и АСК пациентами пожилого возраста требует осторожности ввиду потенциально высокого риска кровотечения.

Масса тела

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

Печеночная недостаточность

Прием Апиксабан NOBEL[®] противопоказан пациентам с заболеванием печени в сочетании с коагулопатией и клинически значимым риском развития кровотечения.

Препарат не рекомендуется принимать пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени.

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени - класс А или В по шкале Чайлд-Пью.

Пациенты с повышенной активностью ферментов печени (уровень АЛТ/АСТ более чем в 2 раза выше верхней границы нормы) или общим билирубином в 1,5 раза или более выше верхней границы нормы исключались из клинических исследований. В связи с этим в данной группе пациентов апиксабан следует применять с осторожностью. До начала

приема Аликсабан NOBEL® необходимо провести исследование функции печени.

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

Не рекомендуется применение Аликсабан NOBEL® 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 аликсабана в 2 раза или более в присутствии дополнительных факторов, которые также усиливают воздействие аликсабана (например, почечная недостаточность тяжелой степени).

Взаимодействие с индукторами CYP3A4 и P-gp

Одновременное применение аликсабана с сильными индукторами CYP3A4 и P-gp (например, рифампицином, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или зверобоем обыкновенным) может привести к снижению воздействия аликсабана приблизительно на 50 %. В клиническом исследовании у пациентов с фибрилляцией предсердий при совместном применении аликсабана и сильных индукторов CYP3A4 и P-gp наблюдались снижение эффективности препарата и более высокий риск кровотечения по сравнению с монотерапией аликсабаном.

К пациентам, получающим одновременно системную терапию сильными индукторами CYP3A4 и P-gp, относятся следующие рекомендации:

- для профилактики ВТО после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава (пВТО), профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с НКФП и для профилактики рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА аликсабан следует применять с осторожностью;

- для терапии ТГВ и ТЭЛА аликсабан применять не следует, поскольку его эффективность может быть снижена.

Оперативное лечение переломов тазобедренного сустава

Аликсабан не изучался в клинических исследованиях с участием пациентов, перенесших хирургические операции по поводу переломов тазобедренного сустава, и поэтому не прошел оценку эффективности и безопасности применения у таких пациентов. В связи с этим применение препарата не рекомендуется у этой группы пациентов.

Параметры лабораторных анализов

Как и ожидалось, механизм действия аликсабана сказывается на результатах анализов свертывания крови (например, протромбиновое время, МНО и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)). Наблюдаемые изменения результатов этих анализов свертывания крови при ожидаемых терапевтических дозах аликсабана невелики и характеризуются высокой степенью вариабельности.

Сведения о вспомогательных веществах

Аликсабан NOBEL® содержит лактозу. Пациентам с редкой наследственной

непереносимостью галактозы, тотальным дефицитом лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы, не следует принимать данный лекарственный препарат.

Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку, т.е. «без натрия».

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Ингибиторы CYP3A4 и P-gp

Одновременный прием апиксабана с кетоконазолом (400 мг один раз в сутки), сильным ингибитором CYP3A4 и P-gp, приводил к 2-кратному увеличению средней AUC апиксабана и 1,6-кратному увеличению средней C_{max} апиксабана.

Не рекомендуется применение Апиксабан NOBEL[®] у пациентов, получающих одновременно системное применение сильных ингибиторов CYP3A4 и P-gp, таких как антимикотики группы азолов (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) и ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир).

Предполагается, что активные вещества, которые не считаются сильными ингибиторами CYP3A4 и P-gp (например, амиодарон, кларитромицин, дилтиазем, флуконазол, напроксен, хинидин, верапамил), будут в меньшей степени увеличивать концентрацию апиксабана в плазме. Не требуется коррекция дозы апиксабана при его совместном применении с другими препаратами, не являющимися сильными ингибиторами CYP3A4 и P-gp. Например, дилтиазем (в дозе 360 мг один раз в сутки), который считается умеренным ингибитором CYP3A4 и слабым ингибитором P-gp, вызывает повышение среднего значения AUC апиксабана в 1,4 раза и повышение среднего значения C_{max} в 1,3 раза. Напроксен (однократная доза 500 мг), который является ингибитором P-gp, но не ингибирует CYP3A4, увеличивает средние значения AUC и C_{max} в 1,5 и 1,6 раза соответственно. Кларитромицин (в дозе 500 мг 2 раза в сутки), ингибитор P-gp 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 P-gp

Одновременное применение апиксабана с рифампицином, сильным индуктором CYP3A4 и P-gp, вызывало снижение средних значений AUC и C_{max} апиксабана на 54 % и 42 % соответственно. Одновременное применение апиксабана с другими сильными индукторами CYP3A4 и P-gp (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или зверобоем) может также приводить к снижению концентрации апиксабана в плазме крови. При сочетанном применении апиксабана с такими препаратами коррекция его дозы не требуется, однако у пациентов, получающих одновременно системную терапию сильными индукторами CYP3A4 и P-gp, апиксабан для профилактики ВТО после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с НКФП и для профилактики

рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА следует применять с осторожностью. Апиксабан не рекомендуется применять для терапии ТГВ и ТЭЛА у пациентов, получающих одновременно системную терапию сильными индукторами CYP3A4 и P-gp, поскольку его эффективность может быть снижена.

Антикоагулянты, ингибиторы агрегации тромбоцитов, СИОЗС/СИОЗСН и НПВП

В связи с высоким риском возникновения кровотечения одновременное применение с любыми другими антикоагулянтами противопоказано, кроме определенных случаев смены терапии антикоагулянтом, применения НФГ в дозах, необходимых для обеспечения проходимости центрального венозного или артериального катетера, или применения НФГ во время катетерной абляции в связи с фибрилляцией предсердий.

После одновременного приема эноксапарина (однократная доза 40 мг) и апиксабана (однократная доза 5 мг) наблюдался аддитивный эффект в отношении активности антифактора Ха.

При приеме апиксабана с АСК в дозе 325 мг один раз в сутки не отмечалось фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий.

Апиксабан, применяемый совместно с клопидогрелом (75 мг один раз в день) или с комбинацией клопидогреля 75 мг и АСК 162 мг один раз в день, или с прасугрелом (60 мг с последующим приемом 10 мг один раз в день) в исследованиях фазы I не показал значимого увеличения основного времени кровотечения или дальнейшее ингибирование агрегации тромбоцитов по сравнению с введением антитромбоцитарных агентов без апиксабана. Повышение показателей свертываемости крови (протромбиновое время, МНО и АЧТВ) соответствовали результатам, полученным при использовании только апиксабана.

Применение ингибитора P-gp напроксена (500 мг) привело к увеличению средних значений AUC и C_{max} апиксабана в 1,5 и 1,6 раза соответственно. Наблюдалось соответствующее повышение результатов анализов показателей свертываемости при приеме апиксабана. 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. Апиксабан NOBEL[®] следует осторожно применять вместе с СИОЗС/СИОЗСН, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), АСК и/или P2Y₁₂ ингибиторами, так как эти лекарственные средства обычно увеличивают риск кровотечения.

Опыт совместного применения препарата с другими ингибиторами агрегации тромбоцитов (такими как антагонисты рецептора GPR1/3/13a, дипиридамол, декстран или сульфинпиразон) или тромболитическими

агентами ограничен. Так как такие агенты повышают риск кровотечения, совместное применение этих препаратов с Аликсабан NOBEL® не рекомендуется.

Другая сопутствующая терапия

При одновременном приеме аликсабана с атенололом или фамотидином не отмечалось каких-либо клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий. Одновременное применение аликсабана в дозе 10 мг с атенололом в дозе 100 мг не оказывало клинически значимого эффекта на фармакокинетику аликсабана. После приема двух препаратов вместе средние значения AUC и C_{max} для аликсабана были на 15 % и 18 % ниже, чем при приеме только аликсабана. Одновременный прием аликсабана в дозе 10 мг и фамотидина в дозе 40 мг не оказывал эффекта на значения AUC или C_{max} аликсабана.

Влияние аликсабана на другие лекарственные препараты

В исследованиях аликсабана *in vitro* не было выявлено ингибирующего действия на активность CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4 (ИК50 (50%-ый коэффициент ингибиции) > 45 мкМ) и был обнаружен слабый ингибирующий эффект в отношении активности CYP2C19 (ИК50 > 20 мкМ) в концентрациях, значительно превышающих максимальные концентрации в плазме, наблюдаемые у пациентов. Аликсабан не являлся индуктором CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4/5 в концентрациях до 20 мкМ. Поэтому ожидается, что аликсабан не будет изменять метаболический клиренс совместно применяемых лекарственных препаратов, метаболизируемых этими ферментами. Аликсабан не ингибирует в значительной степени P-гр.

В исследованиях, проведенных на здоровых людях, как описано ниже, аликсабан не оказал существенного влияния на фармакокинетику дигоксина, напроксена или атенолола.

Дигоксин

При совместном приеме аликсабана (в дозе 20 мг один раз в сутки) и дигоксина (в дозе 0,25 мг один раз в сутки), являющегося субстратом P-гр, значения AUC или C_{max} дигоксина не изменялись. Таким образом, аликсабан не ингибирует транспорт субстратов P-гр.

Напроксен

Совместный прием однократных доз аликсабана (10 мг) и напроксена (в дозе 500 мг), часто применяемого НПВП, не оказывал никакого эффекта на значения AUC или C_{max} напроксена.

Атенолол

Совместный прием однократной дозы аликсабана (10 мг) и атенолола (в дозе 100 мг), часто применяемого бета-блокатора, не вызывал изменения фармакокинетики атенолола.

Активированный уголь

Прием активированного угля снижает воздействие аликсабана.

Специальные предупреждения

Следует соблюдать особую осторожность при применении Аликсабан NOBEL® при заболевании «антифосфолипидным синдромом» (заболевание иммунной системы, при котором повышается риск образования кровяных тромбов).

При необходимости проведения операции или процедуры, которые могут вызвать кровотечение, необходима консультация врача.

Применение в педиатрии

Аликсабан NOBEL® не рекомендуется принимать детям и подросткам до 18 лет.

Во время беременности или лактации

Влияние Аликсабан NOBEL® на течение беременности неизвестно. Прием Аликсабан NOBEL® при беременности не следует.

Неизвестно, проникает ли Аликсабан NOBEL® в женское грудное молоко. Перед тем как принимать этот препарат во время кормления грудью, проконсультируйтесь с врачом.

Аликсабан NOBEL® содержит лактозу (вид сахара) и натрий

При непереносимости некоторых сахаров, перед применением этого лекарственного препарата необходимо обратиться к врачу.

1 таблетка данного лекарственного препарата содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), то есть, по существу, не содержит натрий

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Аликсабан NOBEL® не продемонстрировал отрицательного влияния на способность управлять автотранспортными средствами и работать с механизмами.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Для предотвращения образования кровяных сгустков после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава

Рекомендуемая доза — по одной таблетке Аликсабан NOBEL® 2,5 мг 2 раза в сутки, одну - утром и одну - вечером.

Первую таблетку следует принять в течение 12–24 часов после операции.

После перенесенной обширной операции на тазобедренном суставе, продолжительность лечения - 32–38 дней.

После перенесенной обширной операции на коленном суставе, продолжительность лечения - 10–14 дней.

Для предотвращения образования кровяных тромбов в сердце у пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией) и как минимум одним дополнительным фактором риска

Рекомендуемая доза — по одной таблетке Аликсабан NOBEL® 5 мг 2 раза в сутки.

Рекомендуемая доза составляет по одной таблетке Аликсабан NOBEL® 2,5 мг 2 раза в сутки:

- наблюдается тяжелая степень нарушения функции почек;
- наблюдаются два или более из перечисленных ниже состояний:
- результаты анализа крови свидетельствуют о сниженной функции почек (значение сывороточного креатинина — 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) или выше);
- возраст 80 лет или больше;
- масса тела 60 кг или меньше.

Рекомендуемая доза — одна таблетка 2 раза в сутки, одна таблетка - утром и одна таблетка - вечером. Решение о продолжительности лечения принимает врач.

Для лечения тромбов в венах ног и тромбов в кровеносных сосудах легких
 Рекомендуемая доза составляет две таблетки Апиксабан NOBEL® 5 мг 2 раза в сутки в течение первых 7 дней, две таблетки утром и две таблетки вечером.

По истечении 7 дней рекомендуемая доза составляет одну таблетку Апиксабан NOBEL® 5 мг 2 раза в сутки, одну таблетку утром и одну таблетку вечером.

Для предотвращения повторного образования кровяных тромбов после завершения 6-месячного курса лечения

Рекомендуемая доза составляет одну таблетку Апиксабан NOBEL® 2,5 мг 2 раза в сутки, одну таблетку утром и одну таблетку вечером.

Решение о продолжительности лечения принимает врач.

Врач может изменить лечение антикоагулянтами следующим образом.

- *Переход с Апиксабан NOBEL® на другой антикоагулянтный препарат*
 Необходимо прекратить прием Апиксабан NOBEL®. Необходимо начать лечение антикоагулянтным препаратом (например, гепарином) во время следующего запланированного приема таблетки.

- *Переход с антикоагулянтных препаратов на Апиксабан NOBEL®*
 Необходимо прекратить прием антикоагулянтных препаратов. Необходимо начать лечение Апиксабан NOBEL® в то время, на которое запланирован прием следующей дозы антикоагулянта, и затем продолжить прием как обычно.

- *Переход с лечения антикоагулянтным препаратом с антагонистом витамина К в составе (например, варфарином) на Апиксабан NOBEL®*
 Необходимо прекратить прием препарата, содержащего антагонист витамина К. Время начала приема Апиксабан NOBEL® определяется под контролем врача.

- *Переход с лечения Апиксабан NOBEL® на антикоагулянтные препараты с антагонистом витамина К в составе (например, варфарин)*

При переходе на лечение препаратом, содержащим антагонист витамина К, необходимо продолжить прием Апиксабан NOBEL® в течение как минимум 2 дней после приема первой дозы препарата, содержащего антагонист витамина К. Время окончания приема Апиксабан NOBEL® определяется под контролем врача.

Пациенты, которым выполняют кардиоверсию

Принимать Аликсабан NOBEL® в соответствии с назначениями врача для предотвращения образования тромбов в кровеносных сосудах головного мозга, а также в других кровеносных сосудах.

Метод и путь введения

Проглатывать таблетку, запивая водой. Аликсабан NOBEL® можно принимать независимо от приема пищи.

Необходимо принимать таблетки в одно и то же время каждый день, чтобы эффект от лечения был оптимальным.

При затруднении глотать таблетки целиком, необходимо обсудить с лечащим врачом другие способы приема Аликсабан NOBEL®. Таблетки могут быть измельчены и смешаны с водой, 5%-ным водным раствором декстрозы, яблочным соком или яблочным пюре непосредственно перед приемом.

Инструкции по измельчению

- Измельчить таблетки с помощью пестика и ступки.
- Осторожно перенести весь порошок в подходящий контейнер, а затем смешать порошок с небольшим количеством (например, 30 мл (2 столовые ложки)) воды или одной из других жидкостей, упомянутых выше.
- Выпить смесь.
- Промыть пестик и ступку, которые использовались для измельчения таблетки, и контейнер небольшим количеством (например, 30 мл) воды или одной из других жидкостей и выпить эту жидкость.

Также при необходимости лечащий врач может ввести измельченную таблетку Аликсабан NOBEL® в 60 мл воды или 5%-ного водного раствора декстрозы через назогастральный зонд.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Необходимо немедленно сообщить врачу, при передозировке Аликсабан NOBEL®.

При приеме Аликсабан NOBEL® в большей дозе, чем рекомендуется, увеличивается риск кровотечения.

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

- необходимо принять дозу, как только об этом вспомнили, и:
- необходимо принять следующую дозу Аликсабан NOBEL® в обычное время;
- затем продолжать прием как обычно.

При приеме большей рекомендуемой дозы или пропуске больше одной дозы препарата, необходимо посоветоваться с врачом.

Указание на наличие риска симптомов отмены

Не следует прекращать прием Аликсабан NOBEL®, не обсудив это сначала с врачом, так как риск образования кровяных сгустков может повыситься.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного

препарата

Необходимо обратиться к врачу за советом прежде, чем принимать лекарственный препарат.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Известны следующие побочные эффекты, которые возникают при приеме апиксабана для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактики рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА

Часто

- Анемия
- Кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)
- Кровоизлияние, гематома
- Гипотензия (включая процедурную гипотензию)
- Носовое кровотечение
- Тошнота
- Желудочно-кишечное кровотечение
- Ректальное кровотечение, кровотечение из десен
- Повышение глутамилтрансферазы
- Ушиб

Нечасто

- Снижение количества тромбоцитов в крови (что может повлиять на свертываемость)
- Гиперчувствительность, аллергический отек и анафилаксия
- Кровоизлияние в мозг
- Кровоизлияние в брюшную полость
- Кровохарканье
- Геморроидальное кровотечение
- Кровотечения в ротовой полости
- Гематокезия
- Нарушение функции печени, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение щелочной фосфатазы в крови, повышение билирубина в крови
- Повышение аланинаминотрансферазы
- Кожная сыпь
- Алопеция
- Аномальное вагинальное кровотечение, урогенитальное кровотечение
- Кровотечение на месте нанесения травмы
- Положительный результат на скрытую кровь
- Посттравматическое кровотечение

Редко

- Кровотечение из дыхательных путей

- Кровотечение
- Забрюшинное кровотечение
- Кровоизлияние в мышцы

Очень редко

- Многоформная эритема

Неизвестно

- Ангионевротический отек
- Кожный васкулит

Известны следующие побочные эффекты апиксабана при приеме для профилактики инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НКФП), имеющих один или несколько факторов риска

Часто

- Анемия
- Снижение количества тромбоцитов в крови (что может повлиять на свертываемость)
- Кровоизлияние, гематома
- Носовое кровотечение
- Тошнота
- Желудочно-кишечное кровотечение
- Кровотечения в ротовой полости
- Ректальное кровотечение, кровотечение из десен
- Повышение глутамилтрансферазы
- Повышение аланинаминотрансферазы
- Кожная сыпь
- Гематурия
- Аномальное вагинальное кровотечение, урогенитальное кровотечение
- Ушиб

Нечасто

- Гиперчувствительность, аллергический отек и анафилаксия
- Зуд
- Кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)
- Гипотензия (включая процедурную гипотензию)
- Кровохарканье
- Геморроидальное кровотечение
- Гематокезия
- Нарушение функции печени, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение щелочной фосфатазы в крови, повышение билирубина в крови
- Алопеция
- Кровоизлияние в мышцы
- Кровотечение на месте нанесения травмы
- Положительный результат на скрытую кровь

- Кровоизлияние после процедуры (включая гематому после процедуры, кровотечение из раны, гематому в месте прокола сосуда и кровотечение в месте катетера), выделения из раны, кровотечение в месте разреза (включая гематому в месте разреза), кровотечение после операции
- Посттравматическое кровотечение

Редко

- Кровоизлияние в мозг

Неизвестно

- Ангионевротический отек
- Кровоизлияние в брюшную полость
- Забрюшинное кровотечение
- Многоформная эритема
- Кожный васкулит

Известны следующие побочные эффекты, которые возникают при приеме апиксабана для профилактики венозных тромбозных осложнений (ВТО) у взрослых пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава

Часто

- Анемия
- Кровоизлияние, гематома
- Тошнота
- Ушиб

Нечасто

- Тромбоцитопения
- Зуд
- Гипотензия (включая процедурную гипотензию)
- Носовое кровотечение
- Желудочно-кишечное кровотечение
- Гематоксезия
- Нарушение функции печени, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение щелочной фосфатазы в крови, повышение билирубина в крови
- Повышение глутамилтрансферазы
- Повышение аланинаминотрансферазы
- Гематурия
- Аномальное вагинальное кровотечение, урогенитальное кровотечение
- Кровоизлияние после процедуры (включая гематому после процедуры, кровотечение из раны, гематому в месте прокола сосуда и кровотечение в месте катетера), выделения из раны, кровотечение в месте разреза (включая гематому в месте разреза), кровотечение после операции

Редко

- Гиперчувствительность, аллергический отек и анафилаксия
- кровотечение в легких
- Кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)
- Кровохарканье
- Ректальное кровотечение, кровотечение из десен
- Алопеция
- Кровоизлияние в мышцы

Неизвестно

- Ангионевротический отек
- Кровоизлияние в мозг
- Кровоизлияние в брюшную полость
- Кровотечение из дыхательных путей
- Геморроидальное кровотечение
- Кровотечения в ротовой полости
- Забрюшинное кровотечение
- Кожная сыпь
- Многоформная эритема
- Кожный васкулит
- Кровотечение на месте нанесения травмы
- Положительный результат на скрытую кровь
- Посттравматическое кровотечение

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

активное вещество – апиксабан 2,5 мг или 5 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая рН101, повидон К30, натрия кроскармеллоза, натрия лаурилсульфат, глицерола дибегенат.

Состав оболочки:

для дозировки 2,5 мг

Пленочное покрытие Opadry II 85F220241 Yellow Powder:

поливиниловый спирт гидролизованный, титана диоксид (E171), макрогол / ПЭГ, тальк, железа оксид желтый (E172)

для дозировки 5 мг

Опадрай II 85F240237 Opadry II 85F240237 Pink Powder:
спирт поливиниловый гидролизованный, титана диоксид (E171), макрогол / ПЭГ, оксид железа оксид красный (E172), тальк, железа оксид желтый (E172).

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки круглой формы, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, двояковыпуклые (для дозировки 2.5 мг).

Таблетки продолговатой формы, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, двояковыпуклые (для дозировки 5 мг).

Форма выпуска и упаковка

Для дозировки 2,5 мг:

По 7 и 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из поливинилхлорида/ поливинилдихлорида и фольги алюминиевой.

По 2 и 8 контурных ячейковых упаковок (для блистера по 7 таблеток) и по 6 и 9 контурных ячейковых упаковок (для блистера по 10 таблеток) вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку или в альтернативную картонную пачку с QR кодом.

Для дозировки 5 мг:

По 7 и 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из поливинилхлорида/ поливинилдихлорида и фольги алюминиевой.

По 8 контурных ячейковых упаковок (для блистера по 7 таблеток) и по 6 и 9 контурных ячейковых упаковок (для блистера по 10 таблеток) вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку или в альтернативную картонную пачку с QR кодом.

Срок хранения

2 года.

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Сведения о производителе

«Нобел Илач Санаи ве Тиджарет А.Ш.», Турция

Sancaklar Mah. Eski Akcakoca Cad. No: 299 81100, г. Дюздже, Турция

Номер телефона: +90 380 5263060, +90 380 5263043

Адрес электронной почты: nobel@nobel.com.tr

Держатель регистрационного удостоверения

Республика Казахстан

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика», город Алматы,
улица Шевченко, 162Е

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты: nobel@nobel.kz

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

Республика Казахстан

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»,
город Алматы, улица Шевченко, 162Е

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты: nobel@nobel.kz