

ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Эликвис (апиксабан)

Всегда носите с собой эту памятку!

Покажите эту памятку фармацевту, стоматологу и любому другому медицинскому работнику, который оказывает Вам медицинскую помощь.

Я получаю лечение антикоагулянтом Эликвис (апиксабан), чтобы не допустить образования тромбов.

Просим Вас заполнить этот раздел или попросить об этом Вашего врача

Имя:

Дата рождения:

Показание к применению:

Доза: ____ мг 2 раза в сутки

Имя врача:

Телефон врача:

Информация для пациентов

- Принимайте препарат Эликвис регулярно в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Если Вы пропустите утреннюю дозу, примите ее сразу, как только вспомните о пропуске, и ее можно принять одновременно с вечерней дозой. Пропущенную вечернюю дозу можно принять только в течение вечера того же дня. Не следует принимать две дозы на следующее утро, вместо этого на следующий день продолжайте лечение по обычной схеме 2 раза в сутки.
- Не прекращайте прием препарата Эликвис без предварительной консультации с врачом, поскольку для Вас существует риск развития инсульта или других осложнений.
- Препарат Эликвис помогает разжижать кровь. Однако при этом может повыситься риск кровотечения.
- Признаками и симптомами кровотечения могут быть синяки или подкожные гематомы, дегтеобразный стул, кровь в моче, носовое кровотечение, головокружение, утомляемость, бледность или слабость, внезапная сильная головная боль, кровохаркание или рвота с кровью.
- Если кровотечение не останавливается самостоятельно, **немедленно обратитесь за медицинской помощью.**
- Если Вам требуется хирургическое вмешательство или любая инвазивная процедура, сообщите Вашему врачу о том, что Вы принимаете препарат Эликвис.

Информация для медицинских работников здравоохранения

- Препарат Эликвис (апиксабан) – это пероральный антикоагулянт, действующий прямым селективным ингибированием фактора Ха.
- Препарат Эликвис может повышать риск кровотечения. В случае больших кровотечений прием препарата следует сразу же прекратить.
- При лечении препаратом Эликвис постоянный мониторинг экспозиции не требуется. В исключительных ситуациях, например, в случае передозировки или неотложного хирургического вмешательства, может быть использован набор для калиброванного количественного анализа анти-Ха активности (в таких ситуациях не рекомендуется оценивать свертываемость крови по протромбиновому времени (ПТВ), международному нормализованному отношению (МНО) или активированному частичному тромбопластиновому времени (АЧТВ) – см. Общую характеристику лекарственного препарата (ОХЛП) Эликвис.
- Существует препарат, способный нейтрализовать анти-Ха-факторную активность апиксабана.

ПАЦИЕНТКЕ АРНАЛҒАН ЖАДЫНАМА

Эликвис (апиксабан)

Осы жадынаманы әрдайым өзіңізбен алып жүріңіз!

Осы жадынаманы фармацевтке, стоматологқа және Сізге медициналық көмек көрсететін кез келген басқа медициналық қызметкерге көрсетіңіз.

Мен тромбтардың түзілуіне жол бермеу үшін Эликвис (апиксабан) антикоагулянттымен ем қабылдаймын.

Сізден осы бөлімді толтыруды немесе оны дәрігеріңізден өтіруді сұраймыз

Аты-жөні:

Туған жылы:

Қолданылуы:

Доза: ____ мг тәулігіне 2 рет

Дәрігердің аты-жөні:

Дәрігердің телефоны:

Пациенттерге арналған ақпарат

- Эликвис препаратын медициналық қолдан жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес тұрақты түрде қабылдаңыз. Егер Сіз таңертеңгі дозаны өткізіп алсаңыз, оны есіңізге түсе салысымен дереу қабылдаңыз, және оны кешкі дозамен бір мезгілде қабылдауға болады. Өткізіп алған кешкі дозаны сол күні кешкі уақытта ғана қабылдауға болады. Келесі күні таңертең екі дозаны қабылдамау керек, мұның орнына келесі күні емді тәулігіне 2 рет әдеттегі сызба бойынша жалғастырыңыз.
- Дәрігермен алдын ала кеңесіп алмай тұрып, Эликвис препаратын қабылдауды тоқтатпаңыз, өйткені, Сіз үшін инсульттің немесе басқа асқынулардың даму қаупі бар.
- Эликвис препараты қанды сұйылтуға көмектеседі. Алайда, бұл ретте қан кету қаупі жоғарылауы мүмкін.
- Қан кетудің белгілері мен симптомдары көгеру немесе тері асты гематомалары, қарамай тәрізді нәжіс, несептегі қан, мұрыннан қан кету, бас айналуы, шаршағыштық, бозару немесе әлсіздік, кенеттен бастың қатты ауыруы, қан түкіру немесе қан аралас құсу болуы мүмкін.
- Егер қан кету өздігінен тоқтамаса, **дереу медициналық көмекке жүгініңіз.**
- Егер Сізге хирургиялық араласу немесе кез келген инвазиялық емшара қажет болса, Сіз Эликвис препаратын қабылдап жүргеніңіз туралы дәрігеріңізге хабарлаңыз.

Денсаулық сақтаудың медициналық қызметкерлеріне арналған ақпарат

ЭЛИКВИС (апиксабан) Пациентке арналған жадынама, нұсқасы 1.0

- Эликвис (апиксабан) препараты – бұл пероральді антикоагулянт, Ха факторды тікелей селективті тежеу арқылы әсер етеді.
- Эликвис препараты қан кету қаупін арттыруы мүмкін. Ауқымды қан кету жағдайында препаратты қабылдауды дереу тоқтату керек.
- Эликвис препаратымен емдеу кезінде экспозицияны ұдайы мониторингтеу талап етілмейді. Айрықша жағдайларда, мысалы, артық дозалану немесе шұғыл хирургиялық араласу жағдайында, анти-Ха белсенділікті калибрленген сандық талдауға арналған жинақ пайдаланылуы мүмкін (мұндай жағдайларда қанның ұюын протромбиндік уақыт (ПТУ), халықаралық қалыптастырылған қатынас (ХҚҚ) немесе белсендірілген ішінара тромбопластиндік уақыт (БІТУ) бойынша бағалау ұсынылмайды – Эликвис дәрілік препаратының жалпы сипаттамасын (ДПЖС) қараңыз.
- Апиксабанның анти-Ха-факторлық белсенділігін бейтараптандыруға қабілетті препарат бар.

Очень важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата. Это позволяет осуществлять непрерывный мониторинг баланса “польза/риск” лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата с помощью национальной системы репортирования.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 (312) 21-05-08

Электронная почта: vigilance@dlsmi.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.dlsmi.kg>

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: +374 (10) 23-16-82, 23-08-96; +374 (60) 83 00 73

Электронная почта: info@ampra.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.pharm.am>

Российская Федерация (а также для Республики Армения и Кыргызской Республики)

ООО «Пфайзер Инновации»

Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Телефон: +7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00

Эл.почта: Russia@pfizer.com

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова 13 (БЦ "Нурсаулет 2")

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.ndda.kz/>

Республика Казахстан

Филиал компании Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) в Республике Казахстан

Адрес: 050000, г. Алматы, Медеуский район, пр. Н. Назарбаева, д. 100/4

Тел.: +7 (727) 250 09 16

Факс: +7 (727) 250 42 09

Эл.почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

ЭЛИКВИС (апиксабан)

Руководство по назначению препарата

Данное Руководство не заменяет Общую характеристику лекарственного препарата (ОХЛП) ЭЛИКВИС. Пожалуйста, ознакомьтесь с ОХЛП ЭЛИКВИС для получения полной информации перед назначением лекарственного препарата.

Данный образовательный материал предоставляется с целью дальнейшей минимизации риска развития кровотечения, связанного с использованием лекарственного препарата ЭЛИКВИС, и в качестве руководства для медицинских работников здравоохранения по управлению этим риском.

Версия: 1.0

Содержание

Памятка для пациента	5
Показания к применению: профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НКФП) с одним или несколькими факторами риска, такими как перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА); возраст ≥ 75 лет; артериальная гипертензия; сахарный диабет; клинически выраженная сердечная недостаточность (класс $\geq$ II по NYHA)^{1,2}	6
Рекомендации по дозированию для взрослых	6
Снижение дозы для взрослых	6
Пропуск дозы (взрослые)	7
Взрослые пациенты с нарушением функции почек	7
Взрослые пациенты с нарушением функции печени	7
Взрослые пациенты, которым была выполнена катетерная абляция	8
Взрослые пациенты, которым была выполнена кардиоверсия	8
Показания к применению для взрослых: лечение тромбозов глубоких вен (ТГВ) и тромбозмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА^{1,2}	9
Рекомендации по дозированию для взрослых	9
Пропуск дозы (взрослые)	10
Взрослые пациенты с нарушением функции почек	10
Взрослые пациенты с нарушением функции печени	10
Взрослые пациенты с ТЭЛА и нестабильной гемодинамикой или взрослые пациенты, которым требуется тромболизис или эмболэктомия из легочной артерии	10
Взрослые пациенты с активным злокачественным новообразованием	11
Показания к применению для взрослых: профилактика венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭ) у взрослых пациентов, которым проведено плановое эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава^{1,2}	12
Рекомендации по дозированию для взрослых	12
Пропуск дозы (взрослые)	12
Взрослые пациенты с нарушением функции почек	13
Взрослые пациенты с нарушением функции печени	13
Показание для применения у детей: лечение венозной тромбозмболии (ВТЭ) и профилактика рецидивов ВТЭ у педиатрических пациентов с массой тела ≥ 35 кг^{1,2}	14
Рекомендации по дозированию для детей	14
Пропуск дозы (дети)	14
Пациенты детского возраста с нарушением функции почек	14
Пациенты детского возраста с нарушением функции печени	15
Переход на терапию препаратом ЭЛИКВИС^{1,2} или с терапии препаратом ЭЛИКВИС. Переход на терапию с парентеральных антикоагулянтов на препарат ЭЛИКВИС (и наоборот) можно осуществить при приеме следующей запланированной дозы.	16
Популяции пациентов с потенциально более высоким риском кровотечений^{1,2}	17

Хирургические вмешательства и инвазивные процедуры ^{1,2,3}	20
Временное прекращение терапии ^{1,2}	21
Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция ^{1,2}	22
Лечение передозировки и кровотечения ^{1,2}	24
Использование тестов свертываемости крови ^{1,2}	25
Литература	28

Памятка для пациента

Памятку для пациента следует предоставлять каждому пациенту, которому назначен препарат ЭЛИКВИС (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2.5 мг и 5 мг). Врачу, назначающему лечение, следует объяснить пациентам значение антикоагулянтной терапии, проинформировать о важности соблюдения режима лечения, признаках и 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.

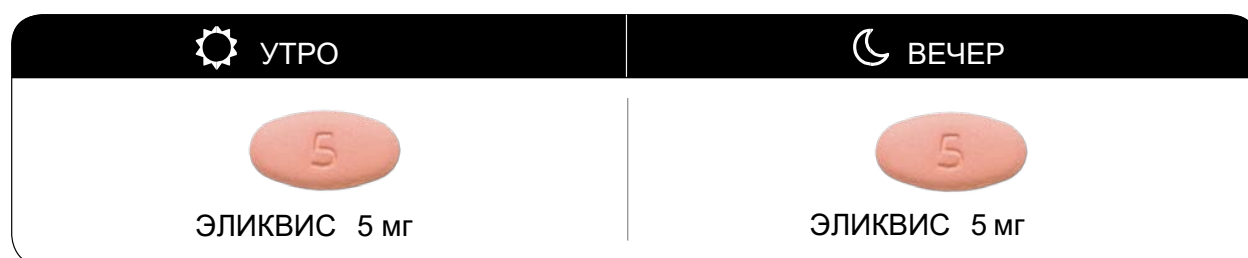
Пациентам или лицам, осуществляющим уход за ними, следует рекомендовать всегда носить с собой памятку для пациента и предъявлять ее каждому медицинскому работнику, участвующему в их лечении. Им также следует напомнить о необходимости информировать медицинских работников, оказывающих помощь, о том, что пациент принимает препарат ЭЛИКВИС, в случае если предстоит проведение хирургического вмешательства или инвазивных процедур.

Показания к применению: профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НКФП) с одним или несколькими факторами риска, такими как перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА); возраст ≥ 75 лет; артериальная гипертензия; сахарный диабет; клинически выраженная сердечная недостаточность (класс $\geq$ II по NYHA)^{1,2}

Рекомендации по дозированию для взрослых

Рекомендуемая доза препарата ЭЛИКВИС составляет 5 мг перорально (внутрь) два раза в сутки, запивая водой, независимо от приема пищи. Терапию следует продолжать в течение длительного времени (Рисунок 1).

Рисунок 1



Пациентам, которые не могут проглотить целую таблетку, таблетки препарата ЭЛИКВИС можно измельчить и растворить в воде, или 5% растворе глюкозы в воде (5ГВ), или яблочном соке, или смешать с яблочным пюре и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетки препарата ЭЛИКВИС можно измельчить, растворить в 60 мл воды или 5% растворе глюкозы в воде и немедленно ввести через назогастральный зонд. Измельченные таблетки препарата ЭЛИКВИС стабильны в воде, 5% растворе глюкозы в воде, яблочном соке и яблочном пюре до 4 часов.

Снижение дозы для взрослых

Рекомендуемая доза препарата ЭЛИКВИС составляет 2,5 мг перорально (внутрь) два раза в сутки у пациентов с НКФП и по крайней мере двумя из следующих характеристик: 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 взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина [CrCl] от 15 до 29 мл/мин) для профилактики инсульта и системной эмболии следует назначать более низкую дозу препарата ЭЛИКВИС 2,5 мг два раза в сутки (Рисунок 2).

Рисунок 2



Пропуск дозы (взрослые)

Пропущенную утреннюю дозу следует принять незамедлительно, как только пациент вспомнит об этом, и ее можно принимать вместе с вечерней дозой. Пропущенную вечернюю дозу можно принять только в тот же вечер, пациенту не следует принимать две дозы на следующее утро. На следующий день пациенту следует продолжить обычный прием препарата два раза в сутки, как рекомендовано.

Взрослые пациенты с нарушением функции почек

Нарушение функции почек

Применение у пациентов, находящихся на диализе	Противопоказано
Почечная недостаточность (CrCl < 15 мл/мин)	Противопоказано
Тяжелое нарушение функции почек (CrCl от 15 до 29 мл/мин)	Снижение дозы до 2,5 мг два раза в сутки.
Легкое (CrCl от 51 до 80 мл/мин) или умеренное (CrCl от 30 до 50 мл/мин) нарушение функции почек	5 мг два раза в сутки. Коррекция дозы не требуется, за исключением случаев, когда пациент соответствует критериям снижения дозы до 2,5 мг два раза в сутки на основании возраста, массы тела и/или концентрации креатинина в плазме крови (см. раздел «Снижение дозы для взрослых»).

Взрослые пациенты с нарушением функции печени

Нарушение функции печени

Заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения	Противопоказано
Тяжелое нарушение функции печени	Противопоказано
Легкое или умеренное нарушение функции печени (класс A или B по Чайлд-Пью)	Применять с осторожностью. Коррекция дозы не требуется.

До начала применения препарата ЭЛИКВИС следует провести исследование функции печени. Пациенты с повышенным уровнем печеночных ферментов

аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ) > 2х верхней границы нормы (ВГН) или повышением уровня общего билирубина $\geq 1,5$ х ВГН были исключены из клинических исследований. Поэтому препарат ЭЛИКВИС следует с осторожностью применять у пациентов в этой популяции.

Взрослые пациенты, которым была выполнена катетерная абляция

Применение препарата ЭЛИКВИС можно продолжать у пациентов, которым была выполнена катетерная абляция по поводу фибрилляции предсердий.

Взрослые пациенты, которым была выполнена кардиоверсия

Лечение препаратом ЭЛИКВИС можно начинать или продолжать у взрослых пациентов с НКФП, которым может потребоваться проведение кардиоверсии.

У пациентов, ранее не получавших антикоагулянты, перед кардиоверсией следует рассмотреть возможность исключения тромбоза левого предсердия с помощью визуализирующих методов исследования (например, чреспищеводной эхокардиографии [ЧПЭхоКГ] или компьютерной томографии [КТ]) в соответствии с установленными медицинскими рекомендациями. Пациентам, у которых ранее был обнаружен внутрисердечный тромб, перед кардиоверсией следует соблюдать установленные медицинские рекомендации.

Статус пациента	Пациент подходит для снижения дозы?	Режим дозирования
Начало лечения препаратом ЭЛИКВИС	Нет	5 мг два раза в сутки в течение минимум 2,5 дней (5 разовых доз) до проведения кардиоверсии.
	Да	2,5 мг два раза в сутки в течение минимум 2,5 дней (5 разовых доз) до проведения кардиоверсии.
Недостаточно времени до проведения кардиоверсии* для назначения ожидаемой схемы приема 5 разовых доз препарата ЭЛИКВИС два раза в сутки в течение 2,5 дней	Нет	Нагрузочная доза 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения кардиоверсии, затем по 5 мг два раза в сутки.
	Да	Нагрузочная доза 5 мг минимум за 2 часа до проведения кардиоверсии, затем по 2,5 мг два раза в сутки.

* Врачам следует оценить необходимость исключения наличия тромба в желудочке перед кардиоверсией.

Всем пациентам, которым проводится кардиоверсия, перед проведением следует получить подтверждение того, что пациент принимал препарат ЭЛИКВИС в соответствии с назначениями врача. При принятии решения о начале и продолжительности лечения следует принимать во внимание установленные рекомендации по лечению антикоагулянтами у пациентов, которым проводится кардиоверсия.

Показания к применению для взрослых: лечение тромбозов глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА^{1,2}

Рекомендации по дозированию для взрослых

Рекомендуемая доза препарата ЭЛИКВИС для лечения острого ТГВ и лечения ТЭЛА составляет 10 мг перорально два раза в сутки в течение первых 7 дней, а затем 5 мг перорально два раза в сутки, запивая водой, вне зависимости от приема пищи.

Согласно утвержденным медицинским рекомендациям, короткая продолжительность лечения (не менее 3 месяцев) должна основываться на преходящих факторах риска (например, недавней хирургической операции, травме, иммобилизации).

Рекомендуемая доза препарата ЭЛИКВИС для профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА составляет 2,5 мг перорально два раза в сутки, запивая водой, независимо от приема пищи.

Если показана профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА, дозу 2,5 мг два раза в сутки следует начинать после завершения 6-месячного лечения препаратом ЭЛИКВИС 5 мг два раза в сутки или другим антикоагулянтом, как указано на Рисунке 3.

Рисунок 3

СХЕМА ПРИЕМА	УТРО	ВЕЧЕР	СУТОЧНАЯ ДОЗА
Лечение острого ТГВ или ТЭЛА (не менее 3 месяцев)			
День 1—7: → 10 мг два раза в сутки	 ЭЛИКВИС 5мг ЭЛИКВИС 5мг	 ЭЛИКВИС 5мг ЭЛИКВИС 5мг	20 мг
Начиная с дня 8: → 5 мг два раза в сутки	 ЭЛИКВИС 5 мг	 ЭЛИКВИС 5 мг	10 мг
Профилактика рецидивирующих ТГВ и/или ТЭЛА после завершения 6 месяцев антикоагулянтной терапии			
2,5 мг два раза в сутки →	 ЭЛИКВИС 2,5 мг	 ЭЛИКВИС 2,5 мг	5 мг

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

Пациентам, которые не могут проглотить целую таблетку, таблетки препарата ЭЛИКВИС можно измельчить и растворить в воде, или 5% растворе глюкозы в воде (5ГВ), или

яблочном соке, или смешать с яблочным пюре и незамедлительно принять перорально. В качестве альтернативы, таблетки препарата ЭЛИКВИС можно измельчить, растворить в 60 мл воды или 5% растворе глюкозы в воде и незамедлительно ввести через назогастральный зонд. Измельченные таблетки препарата ЭЛИКВИС стабильны в воде, 5% растворе глюкозы в воде, яблочном соке и яблочном пюре до 4 часов.

Пропуск дозы (взрослые)

Пропущенную утреннюю дозу следует принять немедленно, как только пациент вспомнит об этом, и ее можно принимать вместе с вечерней дозой. Пропущенную вечернюю дозу можно принять только в тот же вечер, пациенту не следует принимать две дозы на следующее утро. На следующий день пациенту следует продолжить обычный прием препарата два раза в сутки, как рекомендовано.

Взрослые пациенты с нарушением функции почек

Нарушение функции почек

Применение у пациентов, находящихся на диализе	Противопоказано
Почечная недостаточность (CrCl < 15 мл/мин)	Противопоказано
Тяжелое нарушение функции почек (CrCl от 15 до 29 мл/мин)	Применять с осторожностью
Легкое (CrCl от 51 до 80 мл/мин) или умеренное (CrCl от 30 до 50 мл/мин) нарушение функции почек	Коррекция дозы не требуется

Взрослые пациенты с нарушением функции печени

Нарушение функции печени

Заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения	Противопоказано
Тяжелое нарушение функции печени	Противопоказано
Легкое или умеренное нарушение функции печени (класс A или B по Чайлд-Пью)	Применять с осторожностью. Коррекция дозы не требуется.

До начала применения препарата ЭЛИКВИС следует провести исследование функции печени. Пациенты с повышенным уровнем печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ) > 2 x ВГН или повышением уровня общего билирубина $\geq 1,5$ x ВГН были исключены из клинических исследований. Поэтому препарат ЭЛИКВИС следует с осторожностью применять в этой популяции.

Взрослые пациенты с ТЭЛА и нестабильной гемодинамикой или взрослые пациенты, которым требуется тромболизис или эмболэктомия из легочной артерии

Препарат ЭЛИКВИС не рекомендуется в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у пациентов с ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой или которым может быть назначен тромболизис или эмболэктомия из легочной артерии, поскольку безопасность и эффективность препарата ЭЛИКВИС в этих клинических ситуациях не установлена.

Взрослые пациенты с активным злокачественным новообразованием

Пациенты с активным злокачественным новообразованием могут подвергаться высокому риску как венозной тромбозмболии, так и кровотечений.

Когда препарат ЭЛИКВИС рассматривается для лечения ТГВ или ТЭЛА у онкологических пациентов, следует провести тщательную оценку ожидаемого соотношения пользы и риска.

Показания к применению для взрослых: профилактика венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭ) у взрослых пациентов, которым проведено плановое эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава^{1,2}

Рекомендации по дозированию для взрослых

Рекомендуемая доза препарата ЭЛИКВИС составляет 2,5 мг перорально два раза в сутки, запивая водой, независимо от приема пищи. Первую дозу следует принять в течение 12–24 часа после операции.

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

У пациентов, перенесших плановое эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая продолжительность терапии составляет от 32 до 38 дней.

У пациентов, перенесших плановое эндопротезирование коленного сустава, рекомендуемая продолжительность терапии составляет от 10 до 14 дней.

Пациентам, которые не могут проглотить целую таблетку, таблетки препарата ЭЛИКВИС можно измельчить и растворить в воде, или 5% растворе глюкозы в воде (5ГВ), или яблочном соке, или смешать с яблочным пюре и немедленно принять перорально. В качестве альтернативы, таблетки препарата ЭЛИКВИС можно измельчить, растворить в 60 мл воды или 5% растворе глюкозы в воде и немедленно ввести через назогастральный зонд. Измельченные таблетки препарата ЭЛИКВИС стабильны в воде, 5% растворе глюкозы в воде, яблочном соке и яблочном пюре до 4 часов.

Пропуск дозы (взрослые)

Пропущенную утреннюю дозу следует принять немедленно, как только пациент вспомнит об этом, и ее можно принять вместе с вечерней дозой. Пропущенную вечернюю дозу можно принять только в тот же вечер, пациенту не следует принимать две дозы на следующее утро. На следующий день пациенту следует продолжить обычный прием препарата два раза в сутки, как рекомендовано.

Взрослые пациенты с нарушением функции почек

Нарушение функции почек

Применение у пациентов, находящихся на диализе	Противопоказано
Почечная недостаточность (CrCl < 15 мл/мин)	Противопоказано
Тяжелое нарушение функции почек (CrCl от 15 до 29 мл/мин)	Применять с осторожностью.
Легкое (CrCl от 51 до 80 мл/мин) или умеренное (CrCl от 30 до 50 мл/мин) нарушение функции почек	Коррекция дозы не требуется.

Взрослые пациенты с нарушением функции печени

Нарушение функции печени

Заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения	Противопоказано
Тяжелое нарушение функции печени	Противопоказано
Легкое или умеренное нарушение функции печени (класс A или B по Чайлд-Пью)	Применять с осторожностью. Коррекция дозы не требуется.

До начала терапии препаратом ЭЛИКВИС следует провести исследование функции печени. Пациенты с повышенным уровнем печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ) > 2 x ВГН или повышением уровня общего билирубина $\geq 1,5$ x ВГН были исключены из клинических исследований. Поэтому препарат ЭЛИКВИС следует с осторожностью применять в этой популяции.

Показание для применения у детей: лечение венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и профилактика рецидивов ВТЭ у педиатрических пациентов с массой тела ≥ 35 кг^{1,2}

Препарат ЭЛИКВИС рекомендуется применять детям и подросткам с массой тела ≥ 35 кг для лечения венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и профилактики рецидивирующей венозной тромбоэмболии (ВТЭ).

Рекомендации по дозированию для детей

Терапию препаратом ЭЛИКВИС у детей и подростков с массой тела ≥ 35 кг следует начинать как минимум через 5 дней после начала парентеральной антикоагулянтной терапии.

Рекомендуемая доза препарата ЭЛИКВИС зависит от массы тела пациента (Таблица 1). Дозу следует корректировать в зависимости от массы тела по мере лечения.

Для массы тела, не указанной в таблице дозирования, рекомендации по дозированию не предоставлены.

Согласно рекомендациям по лечению ВТЭ у детей, продолжительность общей терапии должна подбираться индивидуально после тщательной оценки пользы лечения и риска кровотечения.

Таблица 1

Препарат ЭЛИКВИС для лечения ВТЭ и профилактики рецидивов ВТЭ у детей и подростков с массой тела ≥ 35 кг

Лекарственная форма	Масса тела	День 1-7		День 8 и далее	
		График дозирования	Максимальная суточная доза	График дозирования	Максимальная суточная доза
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг и 5,0 мг	≥ 35 кг	10,0 мг два раза в сутки	20,0 мг	5,0 два раза в сутки	10,0 мг

Пропуск дозы (дети)

Пропущенную утреннюю дозу следует принять немедленно, как только пациент вспомнит об этом, и ее можно принять вместе с вечерней дозой. Пропущенную вечернюю дозу можно принять только в тот же вечер, пациенту не следует принимать две дозы на следующее утро. На следующий день пациенту следует продолжить обычный прием препарата два раза в сутки, как рекомендовано.

Пациенты детского возраста с нарушением функции почек

На основании данных для взрослых и ограниченных данных для педиатрических пациентов коррекция дозы у педиатрических пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью не требуется. Препарат ЭЛИКВИС не рекомендуется назначать педиатрическим пациентам с тяжелым нарушением функции почек. Препарат ЭЛИКВИС не изучался у педиатрических пациентов с тяжелым нарушением функции почек, поэтому такие пациенты не должны получать препарат ЭЛИКВИС. У детей старше 2 лет тяжелое

нарушение функции почек определяется как расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела (ППТ). В исследовании CV185325 у пациентов в возрасте до 2 лет пороговые значения, определяющие тяжелое нарушение функции почек, в зависимости от пола и постнатального возраста, суммированы в Таблице 2 ниже; каждый соответствует рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² ППТ для пациентов в возрасте ≥ 2 лет.

Таблица 2

Пороговые значения рСКФ для участия в исследовании CV185325

Постнатальный возраст (пол)	Референсный диапазон СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Пороговое значение возможности включения для рСКФ*
1 неделя (мальчики и девочки)	41 ± 15	≥ 8
2–8 недель (мальчики и девочки)	66 ± 25	≥ 12
От > 8 недель до < 2 лет (мальчики и девочки)	96 ± 22	≥ 22
2–12 лет (мальчики и девочки)	133 ± 27	≥ 30
13–17 лет (мальчики)	140 ± 30	≥ 30
13–17 лет (девочки)	126 ± 22	≥ 30

* Пороговое значение возможности включения для участия в исследовании CV185325, в котором расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) рассчитывалась по обновленному уравнению Шварца (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Это пороговое значение в соответствии с протоколом соответствовало рСКФ, ниже которой у предполагаемого пациента функция почек считалась «недостаточной», что исключало участие в исследовании CV185325. Каждое пороговое значение определялось как рСКФ <30% от 1 стандартного отклонения (О) ниже референсного диапазона СКФ для данного возраста и пола. Пороговые значения для пациентов < 2 лет соответствуют рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² общепринятому определению тяжелой почечной недостаточности у пациентов старше 2 лет.

Пациенты детского возраста с нарушением функции печени

Препарат ЭЛИКВИС не изучался у педиатрических пациентов с нарушением функции печени.

До начала применения препарата ЭЛИКВИС следует провести исследование функции печени.

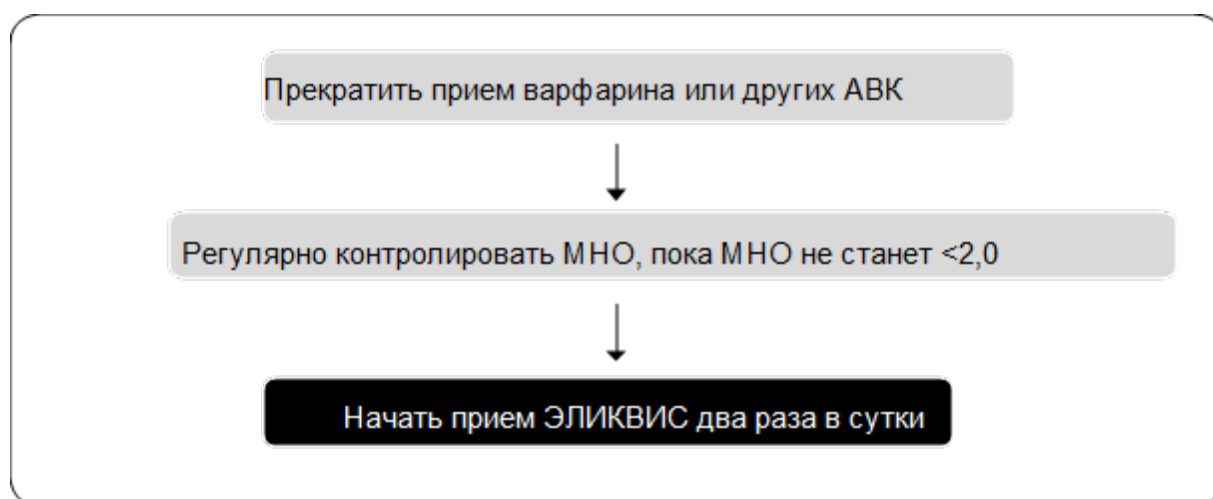
Переход на терапию препаратом ЭЛИКВИС^{1,2} или с терапии препаратом ЭЛИКВИС. Переход на терапию с парентеральных антикоагулянтов на препарат ЭЛИКВИС (и наоборот) можно осуществить при приеме следующей запланированной дозы.

Эти лекарственные средства не следует назначать одновременно.

Перевод с терапии антагонистами витамина К (АВК) на препарат ЭЛИКВИС

При переводе пациентов (взрослых и детей) с терапии АВК на препарат ЭЛИКВИС варфарин или другие АВК следует отменить и начать терапию препаратом ЭЛИКВИС, когда международное нормализованное соотношение (МНО) составит $< 2,0$ (Рисунок 1).

Рисунок 1



* См. рекомендации по дозированию в зависимости от показания

Переход с терапии препаратом ЭЛИКВИС на терапию АВК

Данных для педиатрических пациентов нет.

При переводе взрослых пациентов с препарата ЭЛИКВИС на терапию АВК прием препарата ЭЛИКВИС следует продолжать в течение не менее 2-х дней после начала терапии АВК. После 2-х дней одновременного приема препарата ЭЛИКВИС с терапией АВК необходимо определить значение МНО до приема следующей запланированной дозы препарата ЭЛИКВИС. Одновременное применение препарата ЭЛИКВИС и терапии АВК следует продолжать до тех пор, пока значение МНО не достигнет $\geq 2,0$.

Популяции пациентов с потенциально более высоким риском кровотечений^{1,2}

Некоторые подгруппы пациентов характеризуются более высоким риском кровотечений, и за ними следует тщательно наблюдать для своевременного выявления признаков и симптомов кровотечений. Препарат ЭЛИКВИС следует с осторожностью применять при состояниях с повышенным риском развития кровотечений. В случае возникновения тяжелого кровотечения прием препарата ЭЛИКВИС следует **прекратить**.

Заболевания или состояния, которые считаются значимым фактором риска массивного кровотечения

- Здесь входят:
- 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 злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения.
 - Недавнее повреждение головного или спинного мозга.
 - Недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, или органе зрения.
 - Недавно перенесенный геморрагический инсульт.
 - Установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов.
- Состояния, при которых препарат ЭЛИКВИС **противопоказан**

Взаимодействие с другими лекарственными средствами, влияющими на гемостаз

Антикоагулянты

- Нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (например, эноксапарин, далтепарин), производных гепарина (например, фондапаринукс)
 - Пероральные антикоагулянты (например, варфарин, ривароксабан, дабигатран)
- Из-за повышенного риска кровотечения одновременное назначение препарата ЭЛИКВИС и любых других антикоагулянтов противопоказано, за исключением особых ситуаций перевода пациента на другой антикоагулянтный препарат, когда НФГ назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера или артериального катетера или когда нефракционированный гепарин применяется при катетерной абляции фибрилляции предсердий.

Ингибиторы агрегации тромбоцитов и НПВП

Одновременное применение препарата ЭЛИКВИС с антиагрегантами повышает риск кровотечения.

Препарат ЭЛИКВИС следует с осторожностью применять одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС)/ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), ацетилсалициловой кислотой (АСК) и/или ингибиторами P2Y₁₂ (например, клопидогрелом).

Опыт одновременного применения с другими ингибиторами агрегации тромбоцитов (такими как антагонисты рецепторов GPIIb/IIIa, дипиридамолом, декстран или сульфинпиразон) или тромболитическими средствами ограничен. Поскольку такие препараты повышают риск кровотечения, одновременное применение этих лекарственных средств с препаратом ЭЛИКВИС не рекомендуется.

Факторы, которые могут увеличивать экспозицию препарата ЭЛИКВИС/повышать концентрацию препарата ЭЛИКВИС в плазме крови

Нарушение функции почек

См. разделы о пациентах с нарушением функции почек в рекомендациях по дозированию для каждого отдельного показания.

- Противопоказано применение у пациентов с CrCl < 15 мл/мин или у пациентов, находящихся на диализе.
- У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек коррекция дозы не требуется.

Пациенты с НКФП

- Пациенты с тяжелым нарушением функции почек (CrCl от 15 до 29 мл/мин) должны получать сниженную дозу препарата ЭЛИКВИС - 2,5 мг два раза в сутки.
- Пациенты с концентрацией креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л), в возрасте ≥ 80 лет или массой тела ≤ 60 кг, должны получать сниженную дозу препарата ЭЛИКВИС 2,5 мг два раза в сутки.
- Коррекция дозы не требуется.

Пожилые пациенты

Пациенты с НКФП

- Коррекция дозы не требуется, за исключением комбинации с другими факторами.

Низкая масса тела: ≤ 60 кг

- Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с НКФП

- Коррекция дозы не требуется, за исключением комбинации с другими факторами.

Одновременное применение с мощными ингибиторами CYP3A4 и P-гликопротеина

Не рекомендуется применение препарата Эликвис у пациентов, получающих одновременно системное лечение мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина, такими как антимикотики группы азолов (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) и ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир).

Одновременное применение с препаратами, не считающимися мощными ингибиторами CYP3A4 и P-гликопротеина

Коррекция дозы препарата ЭЛИКВИС при одновременном применении, например, с амиодароном, кларитромицином, дилтиаземом, флуконазолом, напроксеном, хинидином и верапамилом, не требуется.

Факторы, которые могут снижать экспозицию препарата ЭЛИКВИС/снижать уровни препарата ЭЛИКВИС в плазме крови

Одновременное применение с сильными индукторами CYP3A4 и P-гликопротеина

- Одновременное применение препарата ЭЛИКВИС с сильными индукторами CYP3A4 и P-гликопротеина (например, рифампицином, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами зверобоя) может привести к снижению экспозиции препарата ЭЛИКВИС примерно на 50 %, поэтому такие комбинации следует принимать с осторожностью.

Лечение ТГВ или ТЭЛА

- Препарат ЭЛИКВИС не рекомендуется.

Хирургические вмешательства и инвазивные процедуры^{1,2,3}

Прием препарата ЭЛИКВИС следует прекратить до проведения планового хирургического вмешательства или инвазивных процедур (за исключением кардиоверсии или катетерной абляции), сопровождающимся риском развития кровотечения (см. таблицу ниже).

Если хирургическое вмешательство или инвазивные процедуры нельзя отложить, следует соблюдать осторожность, принимая во внимание повышенный риск кровотечения. Этот риск кровотечения следует соотнести с необходимостью срочного выполнения вмешательства.

Если пациенту, получающему препарат ЭЛИКВИС, требуется плановая процедура, такая как хирургическое вмешательство или инвазивная процедура, характеризующаяся повышенным риском кровотечения, прием препарата ЭЛИКВИС следует прекратить на достаточный период времени перед процедурой, чтобы снизить риск кровотечения, связанного с применением антикоагулянтов. Период полувыведения препарата ЭЛИКВИС составляет около 12 часов. Поскольку препарат ЭЛИКВИС является обратимым ингибитором фактора Ха, его антикоагулянтная активность должна прекратиться в течение 24-48 часов после приема последней дозы.

Прекращение применения препарата ЭЛИКВИС перед плановым хирургическим вмешательством/инвазивной процедурой

Низкий риск кровотечения (включает вмешательства, при которых кровотечение, если оно произойдет, будет минимальным, некротичным по локализации и/или его будет легко контролировать)	Минимум за 24 часа до планового хирургического вмешательства или инвазивной процедуры.
---	---

Умеренный или высокий риск кровотечения (включает вмешательства, для которых нельзя исключить вероятность клинически значимого кровотечения или для которых риск кровотечения будет неприемлемым)	Минимум за 48 часов до планового хирургического вмешательства или инвазивной процедуры.
--	--

Временное прекращение терапии^{1,2}

Прекращение приема антикоагулянтов, включая препарат ЭЛИКВИС, в случае активного кровотечения, планового хирургического вмешательства или инвазивных процедур, увеличивает риск тромбоза у пациентов. Следует избегать перерывов в терапии, а если по какой-либо причине антикоагулянтную терапию препаратом ЭЛИКВИС необходимо временно прекратить, лечение следует возобновить как можно скорее, если позволяет клиническая ситуация и достигнут адекватный гемостаз.

Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция^{1,2}

При проведении спинальной, эпидуральной анестезии либо диагностической пункции данных областей у пациентов, получающих антитромботические препараты для профилактики тромбозмболических осложнений, существует риск развития эпидуральных или спинальных гематом, которые, в свою очередь могут являться причиной стойких или необратимых параличей. Данный риск может еще более возрасти 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 препарата ЭЛИКВИС.

Рекомендации по применению препарата ЭЛИКВИС у пациентов с установленными интратекальными или эпидуральными катетерами

Клинический опыт использования препарата ЭЛИКВИС у пациентов с установленными интратекальными или эпидуральными катетерами отсутствует. В случае необходимости данной ситуации, основываясь на фармакокинетических особенностях апиксабана, следует соблюдать интервал в 20-30 ч (т.е. 2-х периодов 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 2).

За пациентами следует внимательно наблюдать для своевременного выявления признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемения или слабости ног, дисфункции кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологического нарушения, необходимо проведение срочной диагностики и лечения.

Рисунок 2



Данных о сроках установки или удаления нейроаксиального катетера у педиатрических пациентов, находящихся на лечении препаратом ЭЛИКВИС, нет. В таких случаях следует прекратить прием препарата ЭЛИКВИС и оценить необходимость применения парентерального антикоагулянта короткого действия.

Лечение передозировки и кровотечения^{1,2}

Передозировка препарата ЭЛИКВИС может привести к повышению риска кровотечения. В случае возникновения геморрагических осложнений лечение следует прекратить и установить источник кровотечения.

В контролируемых клинических исследованиях пероральный прием препарата ЭЛИКВИС у здоровых взрослых пациентов в дозах до 50 мг ежедневно в течение 3–7 дней (25 мг два раза в сутки в течение 7 дней или 50 мг один раз в сутки в течение 3 дней) не вызывал клинически значимых нежелательных реакций.

У здоровых взрослых добровольцев прием активированного угля через 2 и 6 часов после приема дозы 20 мг препарата ЭЛИКВИС уменьшал среднюю площадь под кривой (AUC) на 50% и 27% соответственно и не влиял на C_{max}. Средний период полувыведения снижался с 13,4 часов, когда препарат ЭЛИКВИС назначали в отдельности, до 5,3 часов и 4,9 часов соответственно, когда активированный уголь принимали через 2 и 6 часов после приема препарата ЭЛИКВИС. Таким образом, прием активированного угля может быть полезен при передозировке препарата ЭЛИКВИС или случайном приеме этого лекарственного средства.

В ситуациях, когда необходимо купирование антикоагулянтного эффекта из-за опасного для жизни или неконтролируемого кровотечения, для взрослых пациентов существует препарат, блокирующий действие ингибиторов фактора Ха (андексанет альфа). Также можно оценить необходимость применения концентратов протромбинового комплекса (КПК) или рекомбинантного фактора VIIa. Купирование фармакодинамических эффектов препарата ЭЛИКВИС у здоровых добровольцев, о чем свидетельствуют изменения в анализе образования тромбина, наблюдалось в конце инфузии и достигало исходных значений в течение 4 часов после начала 30-минутной инфузии четырехфакторного концентрата протромбинового комплекса. Однако клинического опыта использования четырехфакторного концентрата протромбинового комплекса для остановки кровотечений у лиц, получавших препарат ЭЛИКВИС, нет. В настоящее время нет опыта применения рекомбинантного фактора VIIa у лиц, получающих препарат ЭЛИКВИС. Можно оценить необходимость повторного введения рекомбинантного фактора VIIa и титровать его в зависимости от улучшения кровотечения.

Специфический блокатор (андексанет альфа), купирующий фармакодинамический эффект препарата ЭЛИКВИС, в педиатрической популяции не изучен (см. Общую характеристику лекарственного препарата для андексанета альфа). Также можно оценить необходимость переливания свежезамороженной плазмы или введения КПК либо рекомбинантного фактора VIIa.

В зависимости от доступности на локальном уровне в случае сильного кровотечения следует рассмотреть возможность консультации со специалистом по нарушениям свертываемости крови.

Гемодиализ снижал AUC на 14% у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек при пероральном применении однократной дозы препарата ЭЛИКВИС 5 мг. Таким образом, гемодиализ, видимо, не является эффективным методом лечения при передозировке препарата ЭЛИКВИС.

Использование тестов свертываемости крови^{1,2}

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.

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

У взрослых изменения, наблюдающиеся в этих тестах свертываемости крови при ожидаемой терапевтической дозе, невелики и характеризуются высокой степенью вариабельности. Не рекомендуется оценивать фармакодинамические эффекты препарата ЭЛИКВИС у взрослых.

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

Анализы с использованием антител к фактору Ха (FXa)

Препарат ЭЛИКВИС также обладает активностью против FXa (AXA), о чем свидетельствует снижение активности фермента FXa в нескольких коммерческих наборах с использованием антител к фактору Ха; однако результаты различаются в зависимости от набора. Ингибирование апиксабаном активности FXa доказано с помощью хромогенного теста с использованием гепарина Rotachrom® у взрослых пациентов. Изменение анти-FXa активности прямо пропорционально повышению концентрации апиксабана в плазме крови, при этом максимальные значения активности наблюдаются при достижении максимальной концентрации апиксабана в плазме крови. Линейная зависимость между концентрацией и анти-FXa активностью апиксабана регистрируется в широком диапазоне терапевтических доз препарата.

В таблице 3 показаны предполагаемые равновесные концентрации и анти-FXa активность при применении препарата апиксабан по каждому из показаний у взрослых. У пациентов, получающих апиксабан после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, отношение максимального и минимального уровня анти-FXa 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.

Таблица 3

Прогнозируемая экспозиция препарата ЭЛИКВИС в равновесном состоянии и активность против фактора Ха у взрослых				
	ЭЛИКВИС C _{max} (нг/мл)	ЭЛИКВИС C _{min} (нг/мл)	ЭЛИКВИС Максимальное значение АХА (МЕ/мл)	ЭЛИКВИС Минимальное значение АХА (МЕ/мл)
Медиана [5-й, 95-й перцентиль]				
Профилактика ВТЭ: плановое эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава.				
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]
Профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий: НКФП				
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]
Лечение ТГВ, лечение ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА				
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]

* Популяция с корректировкой дозы на основании минимум 2 из 3 критериев снижения дозы, как показано на Рисунке 2 (см. Раздел «Снижение дозы для взрослых»).

Педиатрическая популяция

В исследованиях препарата ЭЛИКВИС у детей использовался анализ STA® Liquid Anti-Ха ЭЛИКВИС. Результаты этих исследований показывают, что линейная зависимость между концентрацией препарата ЭЛИКВИС и АХА соответствует ранее описанной взаимосвязи у взрослых. Это подтверждает документированный механизм действия препарата ЭЛИКВИС как селективного ингибитора FXa. В Таблице 4 приведены прогнозируемые значения экспозиции в равновесном состоянии и АХА для каждого показания у детей.

Таблица 4

Прогнозируемая экспозиция препарата ЭЛИКВИС в равновесном состоянии и активность против фактора Ха у детей				
	ЭЛИКВИС C _{maxss} (нг/мл)	ЭЛИКВИС C _{minss} (нг/мл)	ЭЛИКВИС Максимальное значение АХА (МЕ/мл)	ЭЛИКВИС Минимальное значение АХА (МЕ/мл)
Среднее геометрическое значение [%CV]				

Категории массы тела от 9 до $\geq$ 35 кг в исследовании CV185155

Экспозиция, достигнутая при использовании режима дозирования у детей, была сопоставима с экспозицией у взрослых, получавших дозу 2,5 мг два раза в сутки.	80,8 [16,8]	30,3 [22]	71,9 [17,3]	27,1 [22,2]
---	-------------	-----------	-------------	-------------

Категории массы тела от 6 до $\geq$ 35 кг в исследовании CV185362

Экспозиция, достигнутая при использовании режима дозирования у детей, была сопоставима с экспозицией у взрослых, получавших дозу 5 мг два раза в сутки.	230 [39,5]	71,3 [61,3]	213 [41,7]	67,1 [30,2]
---	------------	-------------	------------	-------------

Категории массы тела от 6 до $\geq$ 35 кг в исследовании CV185325

Экспозиция, достигнутая при использовании режима дозирования у детей, была сопоставима с экспозицией у взрослых, получавших дозу 5 мг два раза в сутки.	144 [36,9]	50 [54,5]	146 [40,2]	47,1 [57,2]
---	------------	-----------	------------	-------------

Литература

1. Общая характеристика лекарственного препарата (ОХЛП) ЕАЭС. ЭЛИКВИС 2,5 мг/5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
2. Листок-вкладыш – информация для пациента (ЛВ) ЕАЭС. ЭЛИКВИС 2,5 мг/5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
3. Хирургические вмешательства и инвазивные процедуры у пациентов, получающих длительное лечение пероральными антикоагулянтами прямого действия: ингибиторами тромбина или фактора Ха. Рекомендации Рабочей группы по периоперационному гемостазу и Французской исследовательской группы по тромбозам и гемостазу. Archives of Cardiovascular Disease 2011; 104: 669–76. [Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: Thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on perioperative haemostasis and the French Study Group on thrombosis and haemostasis. Archives of Cardiovascular Disease 2011;104:669–76]

Дәрілік препаратты тіркеуден кейін күдік тудырған жағымсыз реакциялар туралы хабарлау өте маңызды. Бұл дәрілік препараттың «пайда/қауіп» теңгеріміне үздіксіз мониторингті жүзеге асыруға мүмкіндік береді. Медицина қызметкерлеріне дәрілік препараттың кез келген күдік тудырған жағымсыз реакциялары туралы ұлттық хабарлау жүйесінің көмегімен хабарлау ұсынылады.

Ресей Федерациясы

Денсаулық сақтау саласындағы қадағалау жөніндегі Федералдық қызмет.

Мекенжайы: 109012, Мәскеу қ., Славян алаңы, 4-үй, құр.1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронды пошта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

«Интернет» ақпараттық-телекоммуникациялық желісіндегі сайты:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Қырғыз Республикасы

Қырғыз Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі жанындағы Дәрілік заттар және медициналық бұйымдар департаменті

Мекенжайы: 720044, Бішкек қ., 3-ші Линия к-сі, 25

Телефон: +996 (312) 21-05-08

Электронды пошта: vigilance@dlsmi.kg

«Интернет» ақпараттық-телекоммуникациялық желісіндегі сайты: <http://www.dlsmi.kg>

Армения Республикасы

«Дәрілік заттарды сараптау және медициналық технологиялар орталығы» МКЕҰ

Мекенжайы: 0051, Ереван қ., Комитас даңғылы 49/5

Телефон: +374 (10) 23-16-82, 23-08-96; +374 (60) 83 00 73

Электронды пошта: info@ampra.am

«Интернет» ақпараттық-телекоммуникациялық желісіндегі сайты: <http://www.pharm.am>

Ресей Федерациясы (сондай-ақ Армения Республикасы мен Қырғыз Республикасы үшін)

«Пфайзер Инновации» ЖШҚ

Мекенжайы: 123112, Мәскеу қ., Пресненская жағалауы., 10-үй, «Башня на Набережной» БО (С блогы)

Телефон: +7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00

Эл.пошта: Russia@pfizer.com

Қазақстан Республикасы

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

Мекенжайы: 010000, Астана қ., Байқоңыр ауданы, А. Иманов к-сі 13 ("Нұрсәулет 2" БО)

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронды пошта: farm@dari.kz



Bristol Myers Squibb



Eliquis®
apixaban

«Интернет» ақпараттық-телекоммуникациялық желісіндегі сайты: <http://www.ndda.kz/>

Қазақстан Республикасы

Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) компаниясының Қазақстан Республикасындағы филиалы

Мекенжайы: 050000, Алматы қ., Медеу ауданы, Н. Назарбаев даңғылы, 100/4 үй

Тел.: +7 (727) 250 09 16

Факс: +7 (727) 250 42 09

Эл.пошта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

ЭЛИКВИС (апиксабан) Препаратты тағайындау туралы нұсқаулық

Бұл Нұсқаулық ЭЛИКВИС дәрілік препаратының жалпы сипаттамасын (ДПЖС) алмастырмайды. Дәрілік препаратты тағайындар алдында толық ақпарат алу үшін ЭЛИКВИС ДПЖС-мен танысып шығуыңызды өтінеміз.

Бұл білім беру материалы ЭЛИКВИС дәрілік препаратын пайдаланумен байланысты қан кетудің даму қаупін одан әрі барынша азайту мақсатымен, және денсаулық сақтаудың медициналық қызметкерлері үшін осы қауіпті басқаруға арналған нұсқаулық ретінде ұсынылады.

Нұсқа: 1.0

Мазмұны

Пациентке арналған жадынама 5

Қолданылуы: жүрекшелердің клапандық емес фибрилляциясы (ЖКЕФ) бар, бастан өткерген инсульт немесе транзиторлық ишемиялық шабуыл (ТИШ); ≥ 75 жас; артериялық гипертензия; қант диабеті; клиникалық айқын жүрек жеткіліксіздігі (NYHA бойынша $\geq$ II класы)^{1,2} сияқты бір немесе бірнеше қауіп факторларымен ересек пациенттерде инсульттің және жүйелі эмболияның профилактикасы 6

Ересектер үшін дозалау жөніндегі нұсқаулар **Ошибка! Закладка не определена.**

Ересектер үшін дозаны азайту **Ошибка! Закладка не определена.**

Дозаны өткізіп алу (ересектер) 7

Бүйрек функциясы бұзылған ересек пациенттер **Ошибка! Закладка не определена.**

Бауыр функциясы бұзылған ересек пациенттер **Ошибка! Закладка не определена.**

Катетерлік абляция жасалған ересек пациенттер 8

Кардиоверсия жасалған ересек пациенттер 8

Ересектерде қолданылуы: терең веналар тромбоздарын (ТВТ) және өкпе артериясының тромбоэмболиясын (ӨАТЭ) емдеу, сондай-ақ ТВТ және ӨАТЭ қайталануының профилактикасы^{1,2} 10

Ересектер үшін дозалау жөніндегі нұсқаулар **Ошибка! Закладка не определена.**

Дозаны өткізіп алу (ересектер) 11

Бүйрек функциясы бұзылған ересек пациенттер **Ошибка! Закладка не определена.**

Бауыр функциясы бұзылған ересек пациенттер **Ошибка! Закладка не определена.**

ӨАТЭ және тұрақты емес гемодинамикасы бар ересек пациенттер немесе тромбозис немесе өкпе артериясынан эмболектomia қажет болатын ересек пациенттер **Ошибка! Закладка не определена.**

Белсенді қатерлі жаңа түзілімі бар ересек пациенттер **Ошибка! Закладка не определена.**

Ересектерде қолданылуы: ұршық немесе тізе буынын жоспарлы эндопротездеу жүргізілген ересек пациенттерде веналық тромбоэмболиялық асқынулардың (ВТЭ) профилактикасы^{1,2} 13

Ересектер үшін дозалау жөніндегі нұсқаулар **Ошибка! Закладка не определена.**

Дозаны өткізіп алу (ересектер) **Ошибка! Закладка не определена.**

Бүйрек функциясы бұзылған ересек пациенттер **Ошибка! Закладка не определена.**

Бауыр функциясы бұзылған ересек пациенттер **Ошибка! Закладка не определена.**

Балаларда қолданылуы: дене салмағы ≥ 35 кг педиатриялық пациенттерде веналық тромбоэмболияны (ВТЭ) емдеу және ВТЭ қайталануының профилактикасы^{1,2} 15

Балалар үшін дозалау жөніндегі нұсқаулар **Ошибка! Закладка не определена.**

Дозаны өткізіп алу (балалар) **Ошибка! Закладка не определена.**

Бүйрек функциясы бұзылған балалар жасындағы пациенттер **Ошибка! Закладка не определена.**

Бауыр функциясы бұзылған балалар жасындағы пациенттер **Ошибка! Закладка не определена.**

ЭЛИКВИС ^{1,2} препаратымен емге ауысу немесе ЭЛИКВИС препаратымен емнен ауысу. Парентералдық антикоагулянттардан ЭЛИКВИС препаратына (және керісінше) ауысуды келесі жоспарланған дозаны қабылдау кезінде жүзеге асыруға болады.	17
Қан кету қаупі жоғарырақ болуы ықтимал пациенттер популяциясы ^{1,2}	18
Хирургиялық араласулар және инвазиялық емшаралар ^{1,2,3}	21
Емді уақытша тоқтату ^{1,2}	22
Спинальді/эпидуральді анестезия немесе пункция ^{1,2}	23
Артық дозалануды және қан кетуді емдеу ^{1,2}	25
Қан ұюының тесттерін пайдалану ^{1,2}	26
Әдебиет	Ошибка! Закладка не определена.

Пациентке арналған жадынама

Пациентке арналған жадынаманы ЭЛИКВИС препараты (үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, 2,5 мг және 5 мг) тағайындалған әрбір пациентке ұсыну керек. Емдеуді тағайындаушы дәрігер пациенттерге антикоагулянттық емнің маңызын түсіндіруі, емдеу режимін сақтаудың маңыздылығы, қан кетудің белгілері мен симптомдары, сондай-ақ қандай жағдайларда медицина қызметкерінің көмегіне жүгіну керектігі туралы ақпарат беруі керек. Пациенттерге арналған жадынамада пациентке тағайындалған антикоагулянттық ем туралы медицина қызметкерлеріне арналған ақпарат және шұғыл көмек жағдайы үшін маңызды байланыс ақпараты болады.

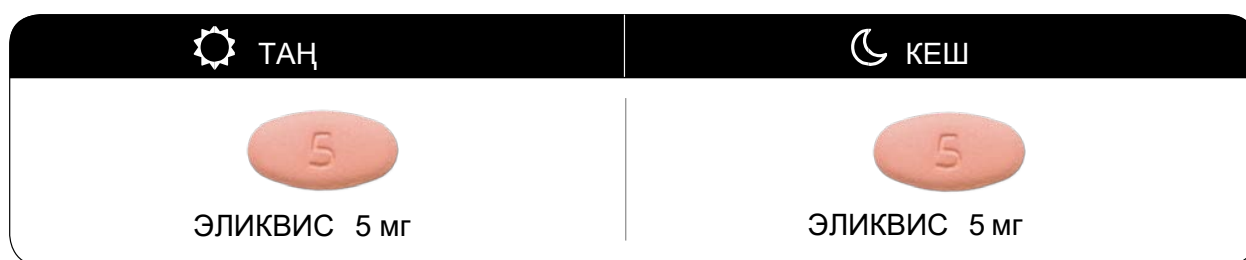
Пациенттерге немесе оларға күтім жасайтын тұлғаларға пациентке арналған жадынаманы әрқашан өздерімен бірге алып жүруді және оны емдеуге қатысатын әрбір медициналық қызметкерге көрсетуді ұсыну керек. Сондай-ақ, алда хирургиялық араласу немесе инвазиялық емшаралар жүргізілетін болса, пациенттің ЭЛИКВИС препаратын қабылдап жүргені туралы көмек көрсетуші медициналық қызметкерлерге хабарлауы қажет екенін олардың естеріне салу керек.

Қолданылуы: жүрекшелердің клапандық емес фибрилляциясы (ЖКЕФ) бар, бастан өткерген инсульт немесе транзиторлық ишемиялық шабуыл (ТИШ); ≥ 75 жас; артериялық гипертензия; қант диабеті; клиникалық айқын жүрек жеткіліксіздігі (NYHA бойынша $\geq$ II класы)^{1,2} сияқты бір немесе бірнеше қауіп факторларымен ересек пациенттерде инсульттің және жүйелі эмболияның профилактикасы^{1,2}

Ересектер үшін дозалау жөніндегі нұсқаулар

ЭЛИКВИС препаратының ұсынылатын дозасы тәулігіне екі рет пероральді (ішке) 5 мг құрайды, сумен ішу арқылы, тамақ ішуге байланысты емес. Емді ұзақ уақыт бойы жалғастыру керек (1-сурет).

1-сурет



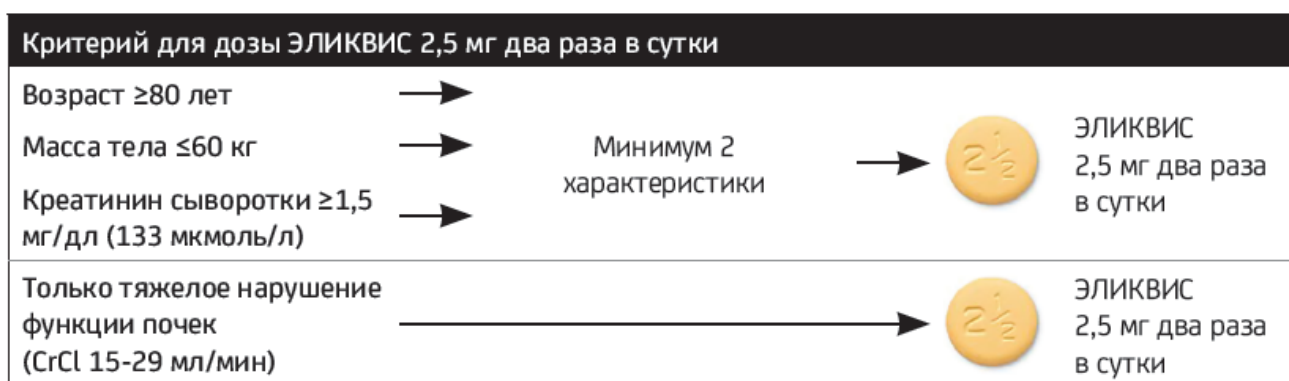
Тұтас таблетканы жұта алмайтын пациенттер үшін ЭЛИКВИС препаратының таблеткаларын ұсақтауға және суда немесе глюкозаның судағы 5% ерітіндісінде (5ГС) немесе алма шырынында ерітуге немесе алма езбесімен араластырып, бірден ішке қабылдауға болады. Балама ретінде, ЭЛИКВИС препаратының таблеткаларын ұсақтауға, 60 мл суда немесе глюкозаның судағы 5% ерітіндісінде ерітуге және назогастральді зонд арқылы дереу енгізуге болады. ЭЛИКВИС препаратының ұсақталған таблеткалары суда, глюкозаның судағы 5% ерітіндісінде, алма шырыны мен алма езбесінде 4 сағатқа дейін тұрақты.

Ересектер үшін дозаны азайту

ЖКЕФ және келесі сипаттамалардың кем дегенде екеуі бар пациенттерде ЭЛИКВИС препаратының ұсынылатын дозасы пероральді (ішке) тәулігіне екі рет 2,5 мг құрайды: 80 жастағы және одан асқан, дене салмағы 60 кг және одан аз немесе қан плазмасындағы креатинин концентрациясы $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) (2-сурет).

Жүрекшелердің клапандық емес фибрилляциясы және бүйрек функциясының ауыр бұзылуы (креатинин клиренсі [CrCl] 15-тен 29 мл/мин дейін) бар ересек пациенттерде инсульт пен жүйелі эмболияның профилактикасы үшін ЭЛИКВИС препаратының тәулігіне екі рет 2,5 мг төменірек дозасын тағайындау керек (2-сурет).

2-сурет



Тәулігіне екі рет 2,5 мг ЭЛИКВИС препаратының дозасы үшін критерийлер

Жасы ≥ 80 жас

Дене салмағы ≤ 60 кг

Сарысу креатинині $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л)

Тек бүйрек функциясының ауыр бұзылуы

(CrCl 15-29 мл/мин)

Кем дегенде 2 сипаттама

ЭЛИКВИС 2,5 мг тәулігіне екі рет

Дозаны өткізіп алу (ересектер)

Өткізіп алған таңертеңгі дозаны пациент есіне түскен кезде дереу қабылдауы керек және оны кешкі дозамен бірге қабылдауға болады. Өткізіп алған кешкі дозаны сол кеште ғана қабылдауға болады, пациент келесі күні таңертең екі дозаны қабылдамауы керек. Келесі күні пациент препаратты ұсынылғандай күніне екі рет әдеттегі қабылдауды жалғастыруы керек.

Бүйрек функциясы бұзылған ересек пациенттер

Бүйрек функциясының бұзылуы

Диализде жүрген пациенттерде қолдану

Қолдануға болмайды

Бүйрек жеткіліксіздігі
(CrCl < 15 мл/мин)

Қолдануға болмайды

Бүйрек функциясының ауыр бұзылуы
(CrCl 15-тен 29 мл/мин дейін)

Дозаны тәулігіне екі рет 2,5 мг дейін азайту.

Бүйрек функциясының жеңіл (CrCl 51-ден 80 мл/мин дейін) немесе орташа (CrCl 30-дан 50 мл/мин дейін) бұзылуы

Тәулігіне екі рет 5 мг. Пациент жасы, дене салмағы және/немесе қан плазмасындағы креатинин концентрациясы негізінде дозаны тәулігіне екі рет 2,5 мг дейін азайту критерийлеріне сай келетін жағдайдан басқасында, дозаны түзету қажет емес («Ересектер үшін дозаны азайту» бөлімін қараңыз).

Бауыр функциясы бұзылған ересек пациенттер

Бауыр функциясының бұзылуы

Коагулопатиямен және клиникалық маңызды қан кету қаупімен қатар жүретін бауыр аурулары

Қолдануға болмайды

Бауыр функциясының ауыр бұзылуы

Қолдануға болмайды

Бауыр функциясының жеңіл немесе орташа бұзылуы (Чайлд-Пью бойынша А немесе В класы)

Сақтықпен қолдану керек.
Дозаны түзету қажет емес.

ЭЛИКВИС препаратын қолдануды бастағанға дейін бауыр функциясына зерттеу жүргізу керек. Бауыр ферменттері аланинаминотрансфераза (АЛТ)/аспартатаминотрансфераза (АСТ) деңгейі қалыптың жоғарғы шегінен (ҚЖШ) > 2 х жоғарылаған немесе жалпы билирубин деңгейі $\geq 1,5$ х ҚЖШ жоғарылаған пациенттер клиникалық зерттеулерден шығарылды. Сондықтан ЭЛИКВИС препаратын бұл популяциядағы пациенттерде сақтықпен қолдану керек.

Катетерлік абляция жасалған ересек пациенттер

Жүрекшелер фибрилляциясына байланысты катетерлік абляция жасалған пациенттерге ЭЛИКВИС препаратын қолдануды жалғастыруға болады.

Кардиоверсия жасалған ересек пациенттер

Кардиоверсия жүргізу қажет болуы мүмкін ЖКЕФ бар ересек пациенттерде ЭЛИКВИС препаратымен емдеуді бастауға және жалғастыруға болады.

Бұрын антикоагулянттарды алмаған пациенттерде кардиоверсия алдында белгіленген медициналық нұсқауларға сәйкес визуализациялық зерттеу әдістерінің (мысалы, өңеш арқылы эхокардиографияның [ӨАЭхоКГ] немесе компьютерлік томографияның [КТ]) көмегімен сол жақ жүрекшенің тромбозын жоққа шығару мүмкіндігін қарастыру керек. Бұрын жүрекшілік тромб анықталған пациенттерге кардиоверсия алдында белгіленген медициналық нұсқауларды сақтау керек.

Пациенттің статусы	Пациент дозаны азайтуға сай келе ме?	Дозалау режимі
ЭЛИКВИС препаратымен емдеуді бастау	Жоқ	Кардиоверсия жүргізуге дейін тәулігіне екі рет 5 мг кем дегенде 2,5 күн бойы (бір реттік 5 доза).
	Иә	Кардиоверсия жүргізуге дейін тәулігіне екі рет 2,5 мг кем дегенде 2,5 күн бойы (бір реттік 5 доза).
ЭЛИКВИС препаратының бір реттік 5 дозасын тәулігіне екі рет 2,5 күн бойы қабылдаудың күтілген сызбасын тағайындау үшін кардиоверсия жүргізуге дейінгі уақыт жеткіліксіз*	Жоқ	Кардиоверсия жүргізуге дейін кемінде 2 сағат бұрын 10 мг жүктеме доза, содан соң тәулігіне екі рет 5 мг-ден.
	Иә	Кардиоверсия жүргізуге дейін кемінде 2 сағат бұрын 5 мг жүктеме доза, содан соң тәулігіне екі рет 2,5 мг-ден.

* Дәрігерлер кардиоверсия алдында қарыншада тромбтың болуын жоққа шығару қажеттілігіне баға беруі керек.

Кардиоверсия жүргізілетін барлық пациенттерге, жүргізер алдында пациент ЭЛИКВИС препаратын дәрігердің тағайындауына сәйкес қабылдағанын растап алу керек. Емдеуді бастау және жалғастыру туралы шешім қабылдаған кезде кардиоверсия жүргізілетін пациенттерді антикоагулянттармен емдеу бойынша белгіленген нұсқауларға назар аудару керек.

Ересектерде қолданылуы: терең веналар тромбоздарын (ТВТ) және өкпе артериясының тромбоэмболиясын (ӨАТЭ) емдеу, сондай-ақ ТВТ және ӨАТЭ қайталануының профилактикасы^{1,2}

Ересектер үшін дозалау жөніндегі нұсқаулар

Жедел ТВТ емдеу және ӨАТЭ емдеу үшін ЭЛИКВИС препаратының ұсынылатын дозасы алғашқы 7 күннің ішінде тәулігіне екі рет пероральді 10 мг, содан соң тәулігіне екі рет пероральді 5 мг құрайды, сумен ішу арқылы, тамақ ішуге байланысты емес.

Бекітілген медициналық нұсқауларға сәйкес, емдеудің қысқа ұзақтығы (кемінде 3 ай) өтпелі қауіп факторларына негізделуі тиіс (мысалы, жақында болған хирургиялық операцияға, жарақатқа, иммобилизацияға).

ТВТ және ӨАТЭ қайталануының профилактикасы үшін ЭЛИКВИС препаратының ұсынылатын дозасы алғашқы тәулігіне екі рет пероральді 2,5 мг құрайды, сумен ішу арқылы, тамақ ішуге байланысты емес.

Егер ТВТ және ӨАТЭ қайталануының профилактикасы көрсетілсе, тәулігіне екі рет 2,5 мг дозаны тәулігіне екі рет 5 мг ЭЛИКВИС препаратымен немесе басқа антикоагулянтпен 6 айлық емдеу аяқталғаннан кейін, 3-суретте көрсетілгендей бастау керек.

3-сурет

СХЕМА ПРИЕМА	УТРО	ВЕЧЕР	СУТОЧНАЯ ДОЗА
Лечение острого ТГВ или ТЭЛА (не менее 3 месяцев)			
День 1—7: → 10 мг два раза в сутки	 ЭЛИКВИС 5мг ЭЛИКВИС 5мг	 ЭЛИКВИС 5мг ЭЛИКВИС 5мг	20 мг
Начиная с дня 8: → 5 мг два раза в сутки	 ЭЛИКВИС 5 мг	 ЭЛИКВИС 5 мг	10 мг
Профилактика рецидивирующих ТГВ и/или ТЭЛА после завершения 6 месяцев антикоагулянтной терапии			
2,5 мг два раза в сутки →	 ЭЛИКВИС 2,5 мг	 ЭЛИКВИС 2,5 мг	5 мг

ҚАБЫЛДАУ СЫЗБАСЫ ТАҢЕРТЕҢ КЕШКЕ ТӘУЛІКТІК ДОЗА

Жедел ТВТ немесе ӨАТЭ емдеу (кемінде 3 ай)
1–7 күн

Тәулігіне екі рет 10 мг

8 күннен бастап:

Тәулігіне екі рет 5 мг

Антикоагулянтпен 6 айлық емдеу аяқталғаннан кейін қайталанған ТБТ және/немесе ӨАТЭ профилактикасы

Тәулігіне екі рет 2,5 мг

Емнің жалпы ұзақтығын препаратты қабылдаудың пайдасы мен қан кетудің даму қаупін мұқият бағалаудан кейін әркімге жеке таңдау керек.

Тұтас таблетканы жұта алмайтын пациенттер үшін ЭЛИКВИС препаратының таблеткаларын ұсақтауға және суда немесе глюкозаның судағы 5% ерітіндісінде (5ГС) немесе алма шырынында ерітуге немесе алма езбесімен араластырып, бірден пероральді қабылдауға болады. Балама ретінде, ЭЛИКВИС препаратының таблеткаларын ұсақтауға, 60 мл суда немесе глюкозаның судағы 5% ерітіндісінде ерітуге және назогастральді зонд арқылы дереу енгізуге болады. ЭЛИКВИС препаратының ұсақталған таблеткалары суда, глюкозаның судағы 5% ерітіндісінде, алма шырыны мен алма езбесінде 4 сағатқа дейін тұрақты.

Дозаны өткізіп алу (ересектер)

Өткізіп алған таңертеңгі дозаны пациент есіне түскен кезде дереу қабылдауы керек және оны кешкі дозамен бірге қабылдауға болады. Өткізіп алған кешкі дозаны сол кеште ғана қабылдауға болады, пациент келесі күні таңертең екі дозаны қабылдамауы керек. Келесі күні пациент препаратты ұсынылғандай күніне екі рет әдеттегі қабылдауды жалғастыруы керек.

Бүйрек функциясы бұзылған ересек пациенттер

Бүйрек функциясының бұзылуы

Диализде жүрген пациенттерде қолдану	Қолдануға болмайды
Бүйрек жеткіліксіздігі (CrCl < 15 мл/мин)	Қолдануға болмайды
Бүйрек функциясының ауыр бұзылуы (CrCl 15-тен 29 мл/мин дейін)	Сақтықпен қолдану керек
Бүйрек функциясының жеңіл (CrCl 51-ден 80 мл/мин дейін) немесе орташа (CrCl 30-дан 50 мл/мин дейін) бұзылуы	Дозаны түзету қажет емес

Бауыр функциясы бұзылған ересек пациенттер

Бауыр функциясының бұзылуы

Коагулопатиямен және клиникалық маңызды қан кету қаупімен қатар жүретін бауыр аурулары	Қолдануға болмайды
Бауыр функциясының ауыр бұзылуы	Қолдануға болмайды
Бауыр функциясының жеңіл немесе орташа бұзылуы (Чайлд-Пью бойынша А немесе В класы)	Сақтықпен қолдану керек. Дозаны түзету қажет емес.

ЭЛИКВИС препаратын қолдануды бастағанға дейін бауыр функциясына зерттеу жүргізу керек. Бауыр ферменттері аланинаминотрансфераза (АЛТ)/аспартатаминотрансфераза (АСТ) деңгейі қалыптың жоғарғы шегінен (ҚЖШ) > 2х жоғарылаған немесе жалпы билирубин

деңгейі $\geq 1,5 \times \text{ҚЖШ}$ жоғарылаған пациенттер клиникалық зерттеулерден шығарылды. Сондықтан ЭЛИКВИС препаратын бұл популяциядағы пациенттерде сақтықпен қолдану керек.

ӨАТЭ және тұрақсыз гемодинамика бар ересек пациенттер немесе тромбозис немесе өкпе артериясының эмболиясы қажет болған ересек пациенттер

Гемодинамикалық тұрақсыз ӨАТЭ бар немесе тромбозис немесе өкпе артериясының эмболиясы тағайындалуы мүмкін пациенттерде ЭЛИКВИС препараты фракцияланбаған гепариннің баламасы ретінде ұсынылмайды, өйткені бұл клиникалық жағдайларда ЭЛИКВИС препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Белсенді қатерлі жаңа түзілімі бар ересек пациенттер

Белсенді қатерлі жаңа түзілімі бар пациенттер веналық тромбозиспен, сондай-ақ қан кетулердің жоғары қаупіне ұшырауы мүмкін.

ЭЛИКВИС препараты онкологиялық пациенттерде ТВТ немесе ӨАТЭ емдеу үшін қарастырылған кезде күтілетін пайда мен қауіп арақатынасына мұқият бағалау жүргізу қажет.

Ересектерде қолданылуы: ұршық немесе тізе буынын жоспарлы эндопротездеу жүргізілген ересек пациенттерде веналық тромбоэмболиялық асқынулардың (ВТЭ) профилактикасы^{1,2}

Ересектер үшін дозалау жөніндегі нұсқаулар

ЭЛИКВИС препаратының ұсынылатын дозасы тәулігіне екі рет пероральді 2,5 мг құрайды, сумен ішу арқылы, тамақ ісуге байланысты емес. Бірінші дозаны операциядан кейін 12–24 сағаттың ішінде қабылдау керек.

Емді бастау уақыты туралы шешім қабылдаған кезде дәрігерлер операциядан кейінгі қан кетудің даму қаупімен қатар ВТЭ профилактикасындағы ерте антикоагулянттық емнің ықтимал оң әсеріне көңіл бөлуі керек.

Ұршық буынын жоспарлы эндопротездеуді бастан өткерген пациенттерде емнің ұсынылған ұзақтығы 32 -ден 38 күнге дейін құрайды.

Тізе буынын жоспарлы эндопротездеуді бастан өткерген пациенттерде емнің ұсынылған ұзақтығы 10-нан 14 күнге дейін құрайды.

Тұтас таблетканы жұта алмайтын пациенттер үшін ЭЛИКВИС препаратының таблеткаларын ұсақтауға және суда немесе глюкозаның судағы 5% ерітіндісінде (5ГС) немесе алма шырынында ерітуге немесе алма езбесімен араластырып, бірден пероральді қабылдауға болады. Балама ретінде, ЭЛИКВИС препаратының таблеткаларын ұсақтауға, 60 мл суда немесе глюкозаның судағы 5% ерітіндісінде ерітуге және назогастральді зонд арқылы дереу енгізуге болады. ЭЛИКВИС препаратының ұсақталған таблеткалары суда, глюкозаның судағы 5% ерітіндісінде, алма шырыны мен алма езбесінде 4 сағатқа дейін тұрақты.

Дозаны өткізіп алу (ересектер)

Өткізіп алған таңертеңгі дозаны пациент есіне түскен кезде дереу қабылдауы керек және оны кешкі дозамен бірге қабылдауға болады. Өткізіп алған кешкі дозаны сол кеште ғана қабылдауға болады, пациент келесі күні таңертең екі дозаны қабылдамауы керек. Келесі күні пациент препаратты ұсынылғандай күніне екі рет әдеттегі қабылдауды жалғастыруы керек.

Бүйрек функциясы бұзылған ересек пациенттер

Бүйрек функциясының бұзылуы

Диализде жүрген пациенттерде қолдану	Қолдануға болмайды
Бүйрек жеткіліксіздігі (CrCl < 15 мл/мин)	Қолдануға болмайды
Бүйрек функциясының ауыр бұзылуы (CrCl 15-тен 29 мл/мин дейін)	Сақтықпен қолдану керек
Бүйрек функциясының жеңіл (CrCl 51-ден 80 мл/мин дейін) немесе орташа (CrCl 30-дан 50 мл/мин дейін) бұзылуы	Дозаны түзету қажет емес

Бауыр функциясы бұзылған ересек пациенттер

Бауыр функциясының бұзылуы

Коагулопатиямен және клиникалық маңызды қан кету қаупімен қатар жүретін бауыр аурулары

Қолдануға болмайды

Бауыр функциясының ауыр бұзылуы

Қолдануға болмайды

Бауыр функциясының жеңіл немесе орташа бұзылуы (Чайлд-Пью бойынша А немесе В класы)

Сақтықпен қолдану керек.
Дозаны түзету қажет емес.

ЭЛИКВИС препаратын қолдануды бастағанға дейін бауыр функциясына зерттеу жүргізу керек. Бауыр ферменттері аланинаминотрансфераза (АЛТ)/аспартатаминотрансфераза (АСТ) деңгейі қалыптың жоғарғы шегінен (ҚЖШ) > 2 х жоғарылаған немесе жалпы билирубин деңгейі $\geq 1,5$ х ҚЖШ жоғарылаған пациенттер клиникалық зерттеулерден шығарылды. Сондықтан ЭЛИКВИС препаратын бұл популяциядағы пациенттерде сақтықпен қолдану керек.

Балаларда қолданылуы: дене салмағы ≥ 35 кг педиатриялық пациенттерде веналық тромбоэмболияны (ВТЭ) емдеу және ВТЭ қайталануының профилактикасы^{1,2}

ЭЛИКВИС препаратын дене салмағы ≥ 35 кг балалар мен жасөспірімдерге веналық тромбоэмболияны (ВТЭ) емдеу және қайталанған веналық тромбоэмболияның (ВТЭ) профилактикасы үшін қолдану ұсынылады.

Балалар үшін дозалау жөніндегі нұсқаулар

Дене салмағы ≥ 35 кг балалар мен жасөспірімдерде ЭЛИКВИС препаратымен емді парентералдық антикоагулянттық ем басталғаннан кейін кем дегенде 5 күннен кейін бастау керек.

ЭЛИКВИС препаратының ұсынылатын дозасы пациенттің дене салмағына байланысты (1-кесте). Дозаны дене салмағына байланысты емдеу барысында түзету керек.

Дозалау кестесінде көрсетілмеген дене салмағы үшін дозалау жөніндегі ұсынымдар берілмеген.

Балалардағы ВТЭ емдеу жөніндегі ұсынымдарға сәйкес, жалпы емнің ұзақтығы емдеудің пайдасы мен қан кетудің қаупін мұқият бағалаудан кейін әркімге жеке таңдалуы тиіс.

1-кесте

ЭЛИКВИС препараты дене салмағы ≥ 35 кг балалар мен жасөспірімдерде ВТЭ емдеу және ВТЭ қайталануының профилактикасы үшін

Дәрілік түрі	Дене салмағы	Дозалау кестесі	1-7 күн	8 күн және әрі қарай	
			Ең жоғары тәуліктік доза	Дозалау кестесі	Ең жоғары тәуліктік доза
Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, 2,5 мг және 5,0 мг	≥ 35 кг	10,0 мг тәулігіне екі рет	20,0 мг	5,0 тәулігіне екі рет	10,0 мг

Дозаны өткізіп алу (ересектер)

Өткізіп алған таңертеңгі дозаны пациент есіне түскен кезде дереу қабылдауы керек және оны кешкі дозамен бірге қабылдауға болады. Өткізіп алған кешкі дозаны сол кеште ғана қабылдауға болады, пациент келесі күні таңертең екі дозаны қабылдамауы керек. Келесі күні пациент препаратты ұсынылғандай күніне екі рет әдеттегі қабылдауды жалғастыруы керек.

Бүйрек функциясы бұзылған балалар жасындағы пациенттер

Ересектердегі деректердің және педиатриялық пациенттердегі шектеулі деректердің негізінде бүйректің жеңіл және орташа жеткіліксіздігі бар педиатриялық пациенттерде дозаны түзету қажет емес. ЭЛИКВИС препаратын бүйрек функциясының ауыр бұзылуы бар педиатриялық пациенттерге тағайындау ұсынылмайды. ЭЛИКВИС препараты бүйрек

функциясының ауыр бұзылуы бар педиатриялық пациенттерде зерттелген жоқ, сондықтан мұндай пациенттер ЭЛИКВИС препаратын қабылдамауы тиіс. 2 жастан асқан балаларда бүйрек функциясының ауыр бұзылуы есептелген шумақшалық сүзілу жылдамдығы (еШСЖ) дене беткейінің ауданына (ДБА) 30 мл/мин/1,73 м² аз деп анықталады. CV185325 зерттеуінде 2 жасқа дейінгі пациенттерде бүйрек функциясының ауыр бұзылуын анықтайтын шектік мәндер, жынысына және постнаталдық жасына байланысты, төменде 2-кестеде жинақталып берілген; әрқайсысы ≥ 2 жастағы пациенттер үшін еШСЖ <30 мл/мин/1,73 м² ДБА сәйкес келеді.

2-кесте

CV185325 зерттеуіне қатысу үшін еШСЖ шектік мәндері

Постнаталдық жасы (жынысы)	Референстік ШСЖ диапазоны (мл/мин/1,73 м ²)	еШСЖ үшін қосылу мүмкіндігінің шектік мәндері*
1 апта (ұлдар және қыздар)	41 $\pm$ 15	≥ 8
2–8 апта (ұлдар және қыздар)	66 $\pm$ 25	≥ 12
> 8 аптадан < 2 жасқа дейін (ұлдар және қыздар)	96 $\pm$ 22	≥ 22
2–12 жас (ұлдар және қыздар)	133 $\pm$ 27	≥ 30
13–17 жас (ұлдар)	140 $\pm$ 30	≥ 30
13–17 жас (қыздар)	126 $\pm$ 22	≥ 30

* CV185325 зерттеуіне қатысу үшін қосу мүмкіндігінің шектік мәндері, онда есептелген шумақшалық сүзілу жылдамдығы (еШСЖ) жаңартылған Шварц теңдеуі бойынша есептелген (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Бұл шектік мән хаттама бойынша көзделген пациентте одан төмен болған бүйрек функциясы «жеткіліксіз» деп саналатын еШСЖ сәйкес болды, бұл CV185325 зерттеуіне қатысуды жоққа шығарады. Әрбір шектік мән берілген жас немесе жыныс үшін ШСЖ референстік диапазонынан төмен 1 стандартты ауытқудың (A) <30 % ретінде анықталды. <2 жастағы пациенттер үшін шектік мәндер 2 жастан асқан пациенттерде бүйректің ауыр жеткіліксіздігінің жалпыға мәлім анықталуының еШСЖ < 30 мл/мин/1,73 м² мәніне сәйкес келеді.

Бауыр функциясы бұзылған балалар жасындағы пациенттер

ЭЛИКВИС препараты бауыр функциясының ауыр бұзылуы бар педиатриялық пациенттерде зерттелген жоқ.

ЭЛИКВИС препаратын қолдану басталғанға дейін бауыр функциясына зерттеу жүргізу керек.

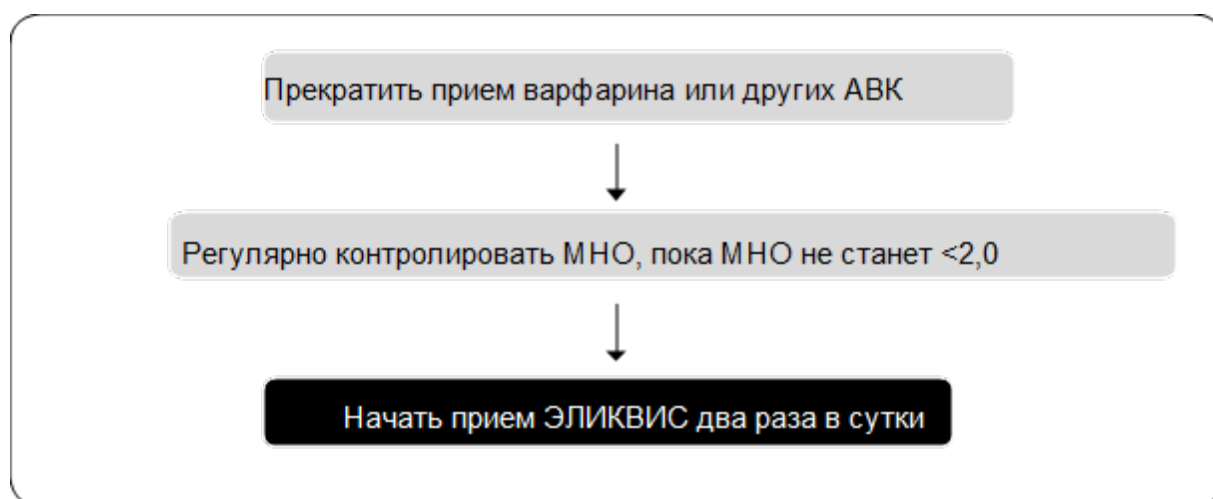
ЭЛИКВИС^{1,2} препаратымен емге ауысу немесе ЭЛИКВИС препаратымен емнен ауысу. Парентералдық антикоагулянттардан ЭЛИКВИС препаратына (және керісінше) ауысуды келесі жоспарланған дозаны қабылдау кезінде жүзеге асыруға болады.

Бұл дәрілік заттарды бір мезгілде тағайындамау керек.

К дәруменінің антагонистерімен (ҚДА) емнен ЭЛИКВИС препаратына ауысу

Пациенттерді (ересектер мен балаларды) ҚДА емінен ЭЛИКВИС препаратына ауыстырған кезде варфаринді немесе басқа ҚДА тоқтату және ЭЛИКВИС препаратымен емді, халықаралық қалыптастырылған қатынас (ХҚҚ) $< 2,0$ болған кезде бастау керек (1-сурет).

1-сурет



Варфаринді немесе басқа ҚДА қабылдауды тоқтату

ХҚҚ $< 2,0$ болғанға дейін ХҚҚ тұрақты бақылап отыру

ЭЛИКВИС тәулігіне екі рет қабылдауды бастау

* Көрсетілімге байланысты дозалау жөніндегі нұсқауларды қараңыз

ЭЛИКВИС препаратымен емнен ҚДА еміне ауысу

Педиатриялық пациенттер үшін деректер жоқ.

Ересек пациенттерді ЭЛИКВИС препаратынан ҚДА еміне ауыстырған кезде ЭЛИКВИС препаратын қабылдауды ҚДА емі басталғаннан кейін кем дегенде 2 күн бойы жалғастыру керек. ЭЛИКВИС препаратын ҚДА емімен бір мезгілде 2 күн қабылдағаннан кейін ЭЛИКВИС препаратының келесі жоспарланған дозасын қабылдауға дейін ХҚҚ мәнін анықтау қажет. ЭЛИКВИС препаратын және ҚДА емін бір мезгілде қолдануды ХҚҚ мәні $\geq 2,0$ жеткенге дейін жалғастыру керек.

Қан кету қаупі жоғарырақ болуы ықтимал пациенттер популяциясы^{1,2}

Пациенттердің кейбір қосалқы топтары қан кету қаупінің жоғарылығымен сипатталады, және оларды қан кету белгілері мен симптомдарын дер кезінде анықтау үшін мұқият бақылау керек. ЭЛИКВИС препаратын қан кетудің даму қаупі жоғары жай-күйлерде сақтықпен қолдану керек. Ауыр қан кету пайда болған жағдайда ЭЛИКВИС препаратын қабылдауды **тоқтату** керек.

Ауқымды қан кетудің елеулі қауіп факторы болып саналатын аурулар немесе жай-күйлер

Бұған жататындар:

- Белсенді клиникалық маңызды қан кету.
- Қанның үю жүйесінің бұзылуларымен және қан кету дамуының клиникалық маңызды қаупімен қатар жүретін бауыр аурулары.
- Қазіргі уақытта бар немесе жақында болған асқазан-ішек жолының ойық жарасының өршуі.
- Қан кету қаупі жоғары қатерлі жаңа түзілімдердің болуы.
- Мидың немесе жұлынның жақында болған зақымдануы.
- Миға немесе жұлынға, немесе көру мүшесіне жақында жасалған операциялық араласу.
- Жақында болған геморрагиялық инсульт.
- Өңеш веналарының анықталған немесе күдікті варикозды кеңеюі; артерия-веналық мальформация; тамырлардың аневризмасы немесе тамырлардың айқын жұлынішілік немесе миішілік өзгерістері.

ЭЛИКВИС препаратын **қолдануға болмайтын** жай-күйлер

Гемостазға әсер ететін басқа дәрілік заттармен өзара әрекеттесуі

Антикоагулянттар

- Фракцияланбаған гепарин (ФГ), төмен молекулалық гепариндер (мысалы, эноксапарин, далтепарин), гепарин туындылары (мысалы, фондапаринукс)
- Пероральді антикоагулянттар (мысалы, варфарин, ривароксабан, дабигатран)

Орталық веналық немесе артериялық катетердің өткізгіштігін сақтау үшін қажетті дозаларда ФГ тағайындалатын, немесе жүрекшелер фибрилляциясында катетерлік абляция кезінде фракцияланбаған гепарин қолданылатын, пациентті басқа антикоагулянттық препаратқа көшірудің ерекше жағдайларын қоспағанда, ЭЛИКВИС препаратын және кез келген басқа антикоагулянттарды бір мезгілде тағайындау, қан кету қаупі жоғары болғандықтан.

Тромбоциттер тежегіштері және ҚҚСП

агрегациясының

ЭЛИКВИС препаратын антиагреганттармен бір мезгілде қолдану қан кету қаупін арттырады.

ЭЛИКВИС препаратын серотонинді кері қармаудың селективті тежегіштерімен (СКҚСТ)/серотонинді және норадреналинді кері қармаудың селективті тежегіштерімен (СНКҚСТ), қабынуға қарсы стероидты емес препараттармен (ҚҚСП), ацетилсалицил қышқылымен (АСҚ) және/немесе P2Y12 тежегіштерімен (мысалы, клопидогрелмен) бір мезгілде сақтықпен қолдану керек.

Басқа тромбоциттер агрегациясының тежегіштерімен (GPIIb/IIIa рецепторларының антагонистері, дипиридамо, декстран немесе сульфипиразон сияқтылармен) немесе тромболизистік дәрілермен бір мезгілде қолдану тәжірибесі шектеулі. Мұндай препараттар қан кету қаупін арттыратындықтан, бұл дәрілік заттарды ЭЛИКВИС препаратымен бір мезгілде қолдану ұсынылмайды.

ЭЛИКВИС препаратының экспозициясын ұлғайтуы / ЭЛИКВИС препаратының қан плазмасындағы концентрациясын жоғарылатуы мүмкін факторлар

Бүйрек функциясының бұзылуы

Әрбір жеке көрсетілім үшін дозалау жөніндегі ұсынымдардан бүйрек функциясы бұзылған пациенттер туралы бөлімдерді қараңыз.

- CrCl <15 мл/мин пациенттерде немесе диализде жүрген пациенттерде қолдануға болмайды.
- Бүйрек функциясының жеңіл немесе орташа бұзылуы бар пациенттерде дозаны түзету қажет емес.

ЖКЕФ бар пациенттер

- Бүйрек функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттер (CrCl 15-тен 29 мл/мин дейін) ЭЛИКВИС препаратының төмендетілген дозасын – тәулігіне екі рет 2,5 мг қабылдауы тиіс.
- Қан плазмасындағы креатинин концентрациясы $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л), ≥ 80 жастағы немесе дене салмағы ≤ 60 кг пациенттер ЭЛИКВИС препаратының тәулігіне екі рет 2,5 мг төмендетілген дозасын қабылдауы тиіс.
- Дозаны түзету қажет емес.

ЖКЕФ бар пациенттер

- Басқа факторлармен бірігуін қоспағанда, дозаны түзету қажет емес.

Егде жастағы пациенттер

Дене салмағы төмен: ≤ 60 кг

- Дозаны түзету қажет емес.

ЖКЕФ бар пациенттер

- Басқа факторлармен бірігуін қоспағанда, дозаны түзету қажет емес.

СYP3A4 және Р-гликопротеиннің күшті тежегіштерімен бір мезгілде қолдану

Эликвис препаратын СYP3A4 изоферментінің және Р-гликопротеиннің азолдар тобындағы антимикотиктер (мысалы, кетоконазол, итраконазол, вориконазол және позаконазол) сияқты күшті тежегіштерімен және АИТВ протеаза тежегіштерімен (мысалы, ритонавир) бір мезгілде жүйелі ем алып жүрген пациенттерде қолдану ұсынылмайды.

СYP3A4 және Р-гликопротеиннің күшті тежегіштері деп саналмайтын препараттармен бір мезгілде қолдану

ЭЛИКВИС препаратын, мысалы, амиодаронмен, кларитромицинмен, дилтиаземмен, флуконазолмен, напроксенмен, хинидинмен және верапамилмен бір мезгілде қолданғанда дозаны түзету қажет емес.

ЭЛИКВИС препаратының экспозициясын төмендетуі / ЭЛИКВИС препаратының қан плазмасындағы концентрациясын азайтуы мүмкін факторлар

СYP3A4 және Р-гликопротеиннің күшті индукторларымен бір мезгілде қолдану

- Эликвис препаратын СYP3A4 және Р-гликопротеиннің күшті индукторларымен (мысалы, рифампицинмен, фенитоинмен, карбамазепином, фенобарбиталмен немесе шайқурай препараттарымен) бір мезгілде қолдану ЭЛИКВИС препараты экспозициясының шамамен 50 %-ға төмендеуіне әкелуі мүмкін, сондықтан мұндай біріктірілімдерді сақтықпен қабылдау керек.

ТВТ немесе ӨАТЭ емдеу

- ЭЛИКВИС препараты ұсынылмайды.

Хирургиялық араласулар және инвазиялық емшаралар^{1,2,3}

ЭЛИКВИС препаратын қан кетудің даму қаупімен қатар жүретін жоспарлы хирургиялық араласу немесе инвазиялық емшаралар (кардиоверсияны немесе катетерлік абляцияны қоспағанда) жүргізгенге дейін тоқтату керек (төмендегі кестені қараңыз).

Егер хирургиялық араласуды немесе инвазиялық емшараларды кейінге қалдыруға болмаса, қан кетудің жоғары қаупін ескеріп, сақтық таныту керек. Бұл қан кету қаупін араласудың шұғыл орындалу қажеттілігімен салыстыру керек.

Егер ЭЛИКВИС препаратын қабылдап жүрген пациентке қан кетудің жоғары қаупімен сипатталатын хирургиялық араласу немесе инвазиялық емшаралар сияқты жоспарлы емшара қажет болса, ЭЛИКВИС препаратын қабылдауды антикоагулянттарды қолданумен байланысты қан кету қаупін төмендету үшін емшара алдында жеткілікті уақыт кезеңіне тоқтату керек. ЭЛИКВИС препаратының жартылай шығарылу кезеңі 12 сағатқа жуықты құрайды. ЭЛИКВИС препараты Ха фактордың қайтымды тежегіші болып табылатындықтан, оның антикоагулянттық белсенділігі соңғы дозаны қабылдаудан кейін 24-48 сағаттың ішінде тоқтауы тиіс.

ЭЛИКВИС препаратын жоспарлы хирургиялық араласу/инвазиялық емшара алдында қолдануды тоқтату

Қан кетудің төмен қаупі (егер қан кету болса, ол барынша аз, орналасқан жері күрделі емес және/немесе оны бақылау жеңіл болатын араласуларды қамтиды)	Жоспарлы хирургиялық араласуға немесе инвазиялық емшараға дейін кем дегенде 24 сағат ішінде.
--	---

Қан кетудің орташа немесе жоғары қаупі (клиникалық маңызды қан кету ықтималдығын жоққа шығаруға болмайтын немесе олар үшін қан кету қаупі қолайсыз болатын араласуларды қамтиды)	Жоспарлы хирургиялық араласуға немесе инвазиялық емшараға дейін кем дегенде 48 сағат ішінде.
---	---

Емді уақытша тоқтату^{1,2}

Белсенді қан кету, жоспарлы хирургиялық араласуға немесе инвазиялық емшаралар жағдайында ЭЛИКВИС препаратын қоса, антикоагулянттарды қабылдауды тоқтату пациенттерде тромбоз қаупін арттырады. Емдеудегі үзілістерден аулақ болу керек, ал егер әлдебір себептен ЭЛИКВИС препаратымен антикоагулянттық емді уақытша тоқтату қажет болса, егер клиникалық жағдай мүмкіндік берсе және талапқа сай гемостазға қол жеткізілсе, емдеуді мүмкіндігінше тезірек қайта жаңғырту керек.

Спинальді/эпидуральді анестезия немесе пункция^{1,2}

Тромбоэмболиялық асқынулардың профилактикасы үшін тромбозға қарсы препараттарды қабылдайтын пациенттерде спинальді, эпидуральді анестезияны немесе осы аймақтардың диагностикалық пункциясын жүргізу кезінде эпидуральді немесе спинальді гематомалардың даму қаупі бар, олар өз кезегінде тұрақты немесе қайтымсыз салданудың себебі болуы мүмкін. Операциядан кейінгі кезеңде орнатылған эпидуральді катетерді қолданғанда немесе гемостазға әсер ететін басқа дәрілік заттарды қатарлас қолданғанда бұл қауіп одан әрі артуы мүмкін. Орнатылған эпидуральді немесе субарахноидальді катетерлерді ЭЛИКВИС препаратының бірінші дозасын енгізуден кемінде 5 сағат бұрын алып тастау керек.

Орнатылған интратекальді немесе эпидуральді катетерлері бар пациенттерде ЭЛИКВИС препаратын қолдану жөніндегі нұсқаулар

ЭЛИКВИС препаратын орнатылған интратекальді немесе эпидуральді катетерлері бар пациенттерде пайдаланудың клиникалық тәжірибесі жоқ. Бұл жағдайда қажет болса, апиксабанның фармакокинетикалық ерекшеліктеріне сүйене отырып, апиксабанның соңғы қабылданған дозасы мен катетерді алып тастаудың арасында 20-30 сағ аралықты (яғни, жарылай шығарылудың 2 кезеңін) сақтау керек, осылайша, катетер алынғанға дейін апиксабанның кем дегенде бір дозасы өткізіп жіберілуі тиіс. Апиксабанның келесі дозасын катетер алынғаннан кейін 5 сағат өткен соң қолдануға болады. Барлық жаңа антикоагулянттық дәрілік препараттар жағдайындағы сияқты, апиксабанды нейроаксиальді блокада кезінде қолдану тәжірибесі шектеулі, сондықтан мұндай жағдайда айрықша сақтық таныту керек (2-сурет).

Неврологиялық бұзылулардың белгілері мен симптомдарын дер кезінде анықтау үшін пациенттерді мұқият бақылау керек (мысалы, аяқтың ұюы немесе әлсіздігі, ішектің немесе қуықтың дисфункциясы). Неврологиялық бұзылулар анықталған жағдайда шұғыл диагностика жүргізу және емдеу қажет.

2-сурет



Эпидуральді/интратекальді катетерді алып тастар алдындағы соңғы таблетка

20–30 сағат күту

Катетерді алып тастау

≥ 5 сағат күту

Алып тастаудан кейінгі бірінші таблетка

ЭЛИКВИС препаратымен емделіп жүрген педиатриялық пациенттерде нейроаксиальді катетерді орнату немесе алып тастау мерзімдері туралы деректер жоқ. Мұндай жағдайларда ЭЛИКВИС препаратын қабылдауды тоқтату және қысқа әсерлі парентералдық антикоагулянтты қолдану қажеттілігіне баға беру керек.

Артық дозалануды және қан кетуді емдеу^{1,2}

ЭЛИКВИС препаратының артық дозалануы қан кету қаупінің жоғарылауына әкелуі мүмкін. Геморрагиялық асқынулар туындаған жағдайда емдеуді тоқтатып, қан кету көзін анықтау керек.

Бақыланатын клиникалық зерттеулерде дені сау ересек пациенттердің ЭЛИКВИС препаратын 3–7 күн бойы тәулігіне 50 мг дейінгі дозаларда күн сайын пероральді қабылдауы (7 күн ішінде тәулігіне екі рет 25 мг немесе 3 күн ішінде тәулігіне бір рет 50 мг) клиникалық маңызды жағымсыз реакцияларды туғызған жоқ.

Ересек дені сау еріктілерде белсендірілген көмірді ЭЛИКВИС препаратының 20 мг дозасын қабылданғаннан кейін 2 және 6 сағаттан соң қабылдау қисық астындағы ауданның (AUC) орташа мәнін тиісінше 50% және 27% - ға төмендетті және C_{max} мәніне әсер етпеді. ЭЛИКВИС препараты жеке қолданылған кезде орташа жартылай шығарылу кезеңі 13,4 сағаттан, ЭЛИКВИС препаратын қабылдаудан кейін 2 және 6 сағаттан соң белсендірілген көмірді қабылдаған кезде сәйкесінше 5,3 сағатқа және 4,9 сағатқа дейін төмендеді. Осылайша, ЭЛИКВИС препараты артық дозаланғанда немесе осы препаратты кездейсоқ қабылдағанда белсендірілген көмірді қабылдау пайдалы болуы мүмкін.

Өмірге қауіп төндіретін немесе бақыланбайтын қан кетуге байланысты антикоагулянттық әсерді жоюды қажет ететін жағдайларда, ересек пациенттер үшін Ха факторы тежегіштерінің әсерін бөгейтін препарат бар (андексанет альфа). Сондай-ақ протромбиндік кешеннің концентраттарын (ПКК) немесе рекомбинантты VIIa факторын қолдану қажеттілігіне баға беруге болады. ЭЛИКВИС препаратының фармакодинамикалық әсерлерінің басылуы, мұны тромбин түзілуінің талдауындағы өзгерістер айғақтайды, инфузияның соңында байқалды және дені сау еріктілерде төрт факторлы протромбиндік кешеннің концентратының 30 минуттық инфузиясы басталғаннан кейін 4 сағаттың ішінде бастапқы мәндеріне жетті. Алайда, ЭЛИКВИС препаратын алған адамдарда қан кетуді тоқтату үшін төрт факторлы протромбиндік кешеннің концентраттарын клиникалық пайдалану тәжірибесі жоқ. Қазіргі уақытта ЭЛИКВИС препаратын алатын адамдарда рекомбинантты VIIa факторын қолдану тәжірибесі жоқ. Рекомбинантты VIIa факторын қайталап енгізудің қажеттілігіне баға беруге және қан кетудің жақсаруына қарай оны титрлеуге болады.

ЭЛИКВИС препаратының фармакодинамикалық әсерін басатын спецификалық блокатор (андексанет альфа) педиатриялық популяцияда зерттелмеген (андексанет альфа дәрілік препаратының жалпы сипаттамасын қараңыз). Сонымен қатар жаңа мұздатып қатырылған плазманы құю немесе ПКК, не болмаса рекомбинантты VIIa факторын енгізу қажеттілігіне баға беру керек.

Күшті қан кету жағдайында жергілікті деңгейде қолжетімділігіне қарай қан ұюының бұзылулары жөніндегі маманнан кеңес алу мүмкіндігін қарастыру керек.

Бүйректің созылмалы ауруының терминалдық сатысы бар пациенттерде ЭЛИКВИС препаратының бір реттік 5 мг дозасын пероральді қолдану кезінде гемодиализ AUC мәнін 14% - ға төмендетті. Осылайша, гемодиализ ЭЛИКВИС препаратының артық дозалануы кезінде емдеудің тиімді әдісі болып табылмайтын сияқты.

Қан ұюының тесттерін пайдалану^{1,2}

Апиксабанмен емдеу оның қандағы концентрациясын ұдайы мониторингтеуді қажет етпесе де, кейде апиксабанның әсері туралы деректер клиникалық шешімдерді қабылдауға түрткі болуы мүмкін айрықша жағдайларда, мысалы, шұғыл операциялық араласу кезінде артық дозаланғанда анти-Ха-факторлық белсенділіктің калибрленген сандық талдауын жүргізу орынды болуы мүмкін.

Протромбиндік уақыт (ПУ), ХҚҚ және белсендірілген ішінара тромбопластиндік уақыт (БІТУ)

Ересектерде күтілген емдік дозада қан ұюының осы тесттерінде байқалатын өзгерістер көп емес және жоғары дәрежедегі өзгергіштігімен сипатталады. Ересектерде ЭЛИКВИС препаратының фармакодинамикалық әсерлерін бағалау ұсынылмайды.

Тромбинді генерациялау тестінде ЭЛИКВИС препараты эндогенді тромбиндік әлеуетті — адамның қан плазмасындағы тромбиннің түзілу көрсеткішін төмендетті.

Ха факторына антиденелерді (FХа) пайдаланатын талдаулар

ЭЛИКВИС препаратының FХа қарсы белсенділігі де бар (АХА), Ха факторына антиденелерді пайдаланатын бірнеше коммерциялық жинақтарда FХа ферментінің белсенділігі төмендеуі осыны айғақтайды; алайда, нәтижелер жинаққа байланысты әртүрлі болады. Апиксабанның FХа белсенділігін тежеуі ересек пациенттерде Rotachrom® гепаринін пайдаланып хромогендік тест көмегімен дәлелденді. Анти-FХа белсенділіктің өзгеруі қан плазмасындағы апиксабан концентрациясының жоғарылауына тура пропорционалды, бұл ретте белсенділіктің ең жоғары мәндері қан плазмасындағы апиксабанның ең жоғары концентрациясына жеткен кезде байқалады. Апиксабан концентрациясы мен анти-FХа белсенділігінің арасындағы дозаға тәуелділік препараттың емдік дозаларының кең диапазонында тіркеледі.

3-кестеде апиксабан препаратын ересектердегі әрбір көрсетілім бойынша қолдану кезіндегі болжамды тепе-теңдік концентрациялары және анти-FХа белсенділігі көрсетілген. Ұршық немесе тізе буынын жоспарлы эндопротездеуден кейін апиксабан қабылдаған пациенттерде препарат дозаларын қабылдау аралығында анти-FХа белсенділіктің ең жоғары және ең төмен деңгейінің қатынасы 1,6-дан аспайды. Жүрекшелердің клапандық емес фибрилляциясында инсульт пен жүйелі тромбоэмболияның профилактикасы үшін апиксабанды қабылдаған пациенттерде бұл қатынас 1,7-ден аз, ал апиксабанды терең веналар тромбозын емдеу және терең веналар тромбозының қайталануының профилактикасы үшін қабылдаған пациенттерде - 2,2-ден аз.

3-кесте

Ересектерде экспозициясы және Ха факторына қарсы	ЭЛИКВИС препаратының тепе-теңдік күйдегі болжамды	ЭЛИКВИС препаратының тепе-теңдік күйдегі болжамды	ЭЛИКВИС препаратының тепе-теңдік күйдегі болжамды	ЭЛИКВИС препаратының тепе-теңдік күйдегі болжамды
ЭЛИКВИС Стах (нг/мл)	ЭЛИКВИС C _{min} (нг/мл)	ЭЛИКВИС Ең жоғары АХА мәні (ХБ/мл)	ЭЛИКВИС Ең төмен АХА мәні (ХБ/мл)	
Медиана [5-ші, 95-ші перцентиль]				
ВТЭ профилактикасы: ұршық немесе тізе буынын жоспарлы эндопротездеу.				
2,5 мг тәулігіне екі рет	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]
Жүрекшелер фибрилляциясы бар пациенттерде инсульттің және жүйелі эмболияның профилактикасы: ЖКЕФ				
2,5 мг тәулігіне екі рет*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 мг тәулігіне екі рет	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
ТВТ емдеу, ӨАТЭ емдеу және ТВТ мен ӨАТЭ қайталануының профилактикасы				
2,5 мг тәулігіне екі рет	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 мг тәулігіне екі рет	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 мг тәулігіне екі рет	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8, 10,8]	1,9 [0,64, 5,8]

* 2-суретте көрсетілгендей, дозаны төмендетудің 3 критерийінің кемінде 2-уі негізінде доза түзетілген популяция («Ересектер үшін дозаны азайту» бөлімін қараңыз).

Педиатриялық популяция

Балаларда ЭЛИКВИС препаратын зерттеулерде STA® Liquid Anti-Xa ЭЛИКВИС талдауы пайдаланылды. Бұл зерттеулердің нәтижелері ЭЛИКВИС препаратының концентрациясы мен АХА арасындағы дозаға тәуелділік бұрын ересектерде сипатталған өзара байланысқа сәйкес келетінін көрсетеді. Бұл ЭЛИКВИС препаратының FXa селективті тежегіші ретінде әсер етуінің құжатталған механизмін растайды. 4-кестеде балалардағы әрбір көрсетілім үшін тепе-теңдік күйдегі экспозицияның болжамды мәндері және АХА келтірілген.

4-кесте

Балалардағы экспозициясы және Ха факторына қарсы	ЭЛИКВИС препаратының тепе-теңдік күйдегі болжамды	ЭЛИКВИС препаратының тепе-теңдік күйдегі болжамды	ЭЛИКВИС препаратының тепе-теңдік күйдегі болжамды	ЭЛИКВИС препаратының тепе-теңдік күйдегі болжамды
ЭЛИКВИС C _{maxss} (нг/мл)	ЭЛИКВИС C _{minss} (нг/мл)	ЭЛИКВИС Ең жоғары АХА мәні (ХБ/мл)	ЭЛИКВИС Ең төмен АХА мәні (ХБ/мл)	
Орташа геометриялық мәні [%CV]				
CV185155 зерттеуінде 9-дан ≥ 35 кг дейінгі дене салмағы санаттары				

Балаларда дозалау режимін пайдаланғанда қол жеткізілген экспозиция 2,5 мг дозаны тәулігіне екі рет қабылдаған ересектердегі экспозициямен салыстырымды болды.	80,8 [16,8]	30,3 [22]	71,9 [17,3]	27,1 [22,2]
---	-------------	-----------	-------------	-------------

CV185362 зерттеуінде 6-дан ≥ 35 кг дейінгі дене салмағы санаттары

Балаларда дозалау режимін пайдаланғанда қол жеткізілген экспозиция 2,5 мг дозаны тәулігіне екі рет қабылдаған ересектердегі экспозициямен салыстырымды болды.	230 [39,5]	71,3 [61,3]	213 [41,7]	67,1 [30,2]
---	------------	-------------	------------	-------------

CV185325 зерттеуінде 6-дан ≥ 35 кг дейінгі дене салмағы санаттары

Балаларда дозалау режимін пайдаланғанда қол жеткізілген экспозиция 2,5 мг дозаны тәулігіне екі рет қабылдаған ересектердегі экспозициямен салыстырымды болды.	144 [36,9]	50 [54,5]	146 [40,2]	47,1 [57,2]
---	------------	-----------	------------	-------------

Әдебиет

1. Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасы (ДПЖС) ЕАЭС. ЭЛИКВИС 2,5 мг/5 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.
2. Қосымша парақ – пациентке арналған ақпарат (ҚП) ЕАЭС. ЭЛИКВИС 2,5 мг/5 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.
3. Тікелей әсер ететін пероральді антикоагулянттармен: тромбин немесе Ха фактор тежегіштерімен ұзақ ем қабылдайтын пациенттердегі хирургиялық араласулар және инвазиялық емшаралар. Операция алдындағы гемостаз бойынша жұмыс тобының және Тромбоздар мен гемостаз бойынша француздық зерттеу тобының ұсынымдары. Archives of Cardiovascular Disease 2011; 104: 669–76. [Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: Thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on perioperative haemostasis and the French Study Group on thrombosis and haemostasis. Archives of Cardiovascular Disease 2011;104:669–76]