

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ЕЛІКВІС**

**(ELIQUIS®)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* апіксабан;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг апіксабану;

*допоміжні речовини:* лактоза безводна, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат, Opadry® II Pink (гіпромелоза 15 cP; лактоза, моногідрат; титану діоксид (E 171); триацетин; заліза оксид червоний (E 172)).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* рожеві, овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням «894» з одного боку та «5» – з іншого.

**Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні лікарські засоби. Прямі інгібітори фактора Ха. Код АТХ B01 AF02.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

#### Механізм дії.

Апіксабан є потужним оборотним прямим та високоселективним інгібітором активної ділянки фактора Ха, призначеним для перорального прийому. Для антитромботичної дії він не потребує антитромбіну III. Апіксабан пригнічує вільний та зв'язаний з тромбом фактор Ха, а також пригнічує активність протромбінази. Апіксабан не впливає безпосередньо на агрегацію тромбоцитів, але опосередковано пригнічує процес агрегації тромбоцитів, індукований тромбіном. За рахунок пригнічення фактора Ха апіксабан перешкоджає утворенню тромбіну та формуванню тромбу. Доклінічні дослідження апіксабану на тваринах показали ефективність антитромботичної дії препарату для профілактики артеріального та венозного тромбозу при прийомі в дозах, які не порушували процесів гемостазу.

Фармакодинамічні ефекти.

Фармакодинаміка апіксабану відображає його механізм дії (пригнічення фактора Ха). В результаті пригнічення фактора Ха апіксабан збільшує значення таких показників, як протромбіновий час (ПЧ), міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС) та активований частковий тромбoplastиновий час (aЧТЧ). Зміни, що спостерігаються у показниках згортання крові при застосуванні в терапевтичних дозах, є незначними та надзвичайно варіативними, і їх не рекомендується використовувати для оцінки фармакодинамічних властивостей апіксабану. Під час проведення аналізу утворення тромбіну апіксабан знижував ендogenousний потенціал тромбіну – кількісний показник утворення тромбіну в плазмі крові людини.

Апіксабан також виявляє активність щодо пригнічення фактора Ха, що підтверджується зниженням ферментативної активності фактора Ха за результатами оцінки із застосуванням різних комерційних наборів для виявлення пригнічення активності фактора Ха, хоча конкретні результати для різних наборів відрізнялись. Результати клінічних досліджень наявні лише для хромогенного аналізу Rotachrom® heparin (результати наведено нижче). Активність щодо пригнічення фактора Ха пов'язана з концентрацією апіксабану у плазмі. Цей взаємозв'язок має наближений до лінійного характер, і максимальна активність щодо пригнічення фактора Ха спостерігається під час досягнення пікових концентрацій апіксабану у плазмі. Взаємозв'язок між концентрацією апіксабану в плазмі крові та активністю щодо пригнічення фактора Ха має приблизно лінійний характер у широкому діапазоні доз апіксабану.

Таблиця 1 (див. нижче) демонструє прогнозовану рівноважну концентрацію та анти-Ха активність для кожного показання. У пацієнтів з фібриляцією передсердь, яким застосовували апіксабан для профілактики інсультів та системної емболії, отримані результати свідчать про менше ніж 1,7-кратне коливання між піковим та мінімальним рівнями. У пацієнтів, яким застосовували апіксабан для лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) або профілактики рецидивів ТГВ та ТЕЛА, спостерігалось менше ніж 2,2-кратне коливання між піковим та мінімальним рівнями.

Таблиця 1

Прогнозована рівноважна концентрація апіксабану та активність щодо пригнічення фактора Ха

| Дозування                                                                                           | Апіксабан<br>C <sub>max</sub> (нг/мл) | Апіксабан<br>C <sub>min</sub> (нг/мл) | Максимальна<br>активність апіксабану<br>щодо пригнічення<br>фактора Ха (МО/мл) | Мінімальна активність<br>апіксабану щодо<br>пригнічення<br>фактора Ха (МО/мл) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Медіана [5-й, 95-й перцентиль]                                                                      |                                       |                                       |                                                                                |                                                                               |
| <i>Профілактика інсультів та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь</i> |                                       |                                       |                                                                                |                                                                               |
| 2,5 мг 2 р. д.*                                                                                     | 123 [69, 221]                         | 79 [34, 162]                          | 1,8 [1,0; 3,3]                                                                 | 1,2 [0,51; 2,4]                                                               |
| 5 мг 2 р. д.                                                                                        | 171 [91, 321]                         | 103 [41, 230]                         | 2,6 [1,4; 4,8]                                                                 | 1,5 [0,61; 3,4]                                                               |
| <i>Лікування ТГВ, лікування ТЕЛА та профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА (ВТЕЛ)</i>                   |                                       |                                       |                                                                                |                                                                               |
| 2,5 мг 2 р. д.                                                                                      | 67 [30, 153]                          | 32 [11, 90]                           | 1,0 [0,46; 2,5]                                                                | 0,49 [0,17; 1,4]                                                              |
| 5 мг 2 р. д.                                                                                        | 132 [59, 302]                         | 63 [22, 177]                          | 2,1 [0,91; 5,2]                                                                | 1,0 [0,33; 2,9]                                                               |
| 10 мг 2 р. д.                                                                                       | 251 [111, 572]                        | 120 [41, 335]                         | 4,2 [1,8; 10,8]                                                                | 1,9 [0,64; 5,8]                                                               |

\* Дозування для популяції корегувалося з урахуванням 2 з 3 критеріїв зменшення дози в дослідженні ARISTOTLE..

2 р. д. – 2 рази на день.

Хоча лікування апіксабаном не потребує регулярного контролю рівнів експозиції, у виняткових

ситуаціях, коли інформація про рівень експозиції апіксабану може допомогти прийняти клінічне рішення (наприклад у разі передозування та невідкладного оперативного втручання), можна використовувати калібрувальний метод кількісного визначення активності пригнічення фактора Ха Rotachrom®.

Клінічна ефективність та безпека.

### Профілактика інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь.

У клінічній програмі (дослідження ARISTOTLE: апіксабан порівняно з варфарином та AVERROES: апіксабан у порівнянні з ацетилсаліциловою кислотою) було рандомізовано 23 799 пацієнтів, з яких 11 927 - у групи лікування апіксабаном. Програму було розроблено таким чином, щоб показати ефективність та безпеку застосування апіксабану для профілактики інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь та наявністю одного чи декількох додаткових факторів ризику, а саме:

- наявність в анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки;
- вік  $\geq 75$  років;
- артеріальна гіпертензія;
- цукровий діабет;
- симптоматична серцева недостатність (клас  $\geq$  II за класифікацією NYHA).

-

-

### Дослідження ARISTOTLE.

У дослідженні ARISTOTLE загалом було рандомізовано 18 201 пацієнта; учасників розподіляли між групами подвійно сліпого лікування апіксабаном по 5 мг 2 рази на день (або для деяких пацієнтів (4,7%) 2,5 мг 2 рази на день, див. розділ «Спосіб застосування та дози»), або варфарином (цільовий рівень МНС у межах 2,0 - 3,0). Пацієнти отримували діючу речовину у середньому протягом 20 місяців. Середній вік учасників становив 69,1 року, середній індекс CHADS<sub>2</sub> - 2,1. В анамнезі 18,9% пацієнтів був інсульт або транзиторна ішемічна атака.

У цьому дослідженні лікування апіксабаном забезпечувало статистично достовірну перевагу за первинною кінцевою точкою профілактики інсульту (геморагічного або ішемічного) та системної емболії (див. таблицю 2) порівняно із застосуванням варфарину.

Таблиця 2

Ефективність у пацієнтів з фібриляцією передсердь, які брали участь у дослідженні ARISTOTLE

| Показник                         | Апіксабан<br>N=9120<br>n (%/рік) | Варфарин<br>N=9081<br>n (%/рік) | Співвідношення<br>ризиків<br>(95% ДІ) | Значення p |
|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|------------|
| Інсульт або системна емболія     | 212 (1,27)                       | 265 (1,60)                      | 0,79 (0,66; 0,95)                     | 0,0114     |
| Ішемічний чи неуточнений інсульт | 162 (0,97)                       | 175 (1,05)                      | 0,92 (0,74; 1,13)                     |            |

|                      |           |           |                   |  |
|----------------------|-----------|-----------|-------------------|--|
| Геморагічний інсульт | 40 (0,24) | 78 (0,47) | 0,51 (0,35; 0,75) |  |
| Системна емболія     | 15 (0,09) | 17 (0,10) | 0,87 (0,44; 1,75) |  |

У пацієнтів, що були розподілені у групу лікування варфарином, медіана часу, протягом якого МНС було в межах 2,0–3,0 при застосуванні препарату у терапевтичному інтервалі, становила 66%.

Апіксабан продемонстрував зниження частоти виникнення інсульту та системної емболії (порівняно з лікуванням варфарином) при різних значеннях середнього часу терапевтичного вікна. Для найвищого квартилю відносно середнього значення співвідношення ризиків для апіксабану та варфарину сягало 0,73 (95% ДІ 0,38, 1,40).

Основні вторинні кінцеві точки сильної кровотечі та загальної смертності вивчали за допомогою попередньо обраної стратегії ієрархічної перевірки гіпотез для контролю сумарної похибки I типу у дослідженні. Для основних вторинних кінцевих точок сильної кровотечі та загальної смертності також була отримана статистично достовірна перевага (див. таблицю 3). При більш ретельному контролі МНС переваги апіксабану над варфарином стосовно загальної смертності зменшувались.

Таблиця 3

Вторинні кінцеві точки у пацієнтів з фібриляцією передсердь у дослідженні ARISTOTLE

| Показник                 | Апіксабан<br>N = 9088<br>n (%/рік) | Варфарин<br>N = 9052<br>n (%/рік) | Співвідношення<br>ризиків<br>(95% ДІ) | Значення p |
|--------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|------------|
| Кінцеві точки кровотечі  |                                    |                                   |                                       |            |
| Сильні*                  | 327 (2,13)                         | 462 (3,09)                        | 0,69 (0,60; 0,80)                     | <0,0001    |
| Летальні                 | 10 (0,06)                          | 37 (0,24)                         |                                       |            |
| Внутрішньочерепні        | 52 (0,33)                          | 122 (0,80)                        |                                       |            |
| Сильні КВНК <sup>†</sup> | 613 (4,07)                         | 877 (6,01)                        | 0,68 (0,61; 0,75)                     | <0,0001    |
| Усі випадки              | 2356 (18,1)                        | 3060 (25,8)                       | 0,71 (0,68; 0,75)                     | <0,0001    |
| Інші кінцеві точки       |                                    |                                   |                                       |            |
| Загальна смертність      | 603 (3,52)                         | 669 (3,94)                        | 0,89 (0,80; 1,00)                     | 0,0465     |
| Інфаркт міокарду         | 90 (0,53)                          | 102 (0,61)                        | 0,88 (0,66; 1,17)                     |            |

\*Сильна кровотеча, визначена згідно з критеріями Міжнародного товариства з вивчення проблем тромбозу та гемостазу (ISTH).

<sup>†</sup> Клінічно вагомі несильні кровотечі.

Сумарна частота припинення лікування через небажані реакції у дослідженні ARISTOTLE становила 1,8% при застосуванні апіксабану та 2,6% при застосуванні варфарину.

Результати ефективності у попередньо обраних підгрупах (включаючи підгрупи за такими показниками, як індекс CHADS<sub>2</sub>, вік, маса тіла, стать, стан функції нирок, наявність у анамнезі інсульту, транзиторної ішемічної атаки та діабету) узгоджувались з первинними результатами ефективності для загальної популяції дослідження.

Частота виникнення значних шлунково-кишкових кровотеч за класифікацією ISTH (включаючи кровотечі з верхніх, нижніх відділів шлунково-кишкового тракту та кровотечі з прямої кишки) становила 0,76% на рік при застосуванні апіксабану та 0,86% на рік при застосуванні варфарину.

Показники частоти сильних кровотеч у попередньо обраних підгрупах (включаючи підгрупи за такими показниками, як індекс CHADS<sub>2</sub>, вік, маса тіла, стать, стан функції нирок, наявність у анамнезі інсульту, транзиторної ішемічної атаки та діабету) узгоджувались з результатами загальної популяції.

#### Дослідження AVERROES.

Загалом у дослідженні AVERROES було рандомізовано 5598 пацієнтів, яким було неможливо застосовувати лікування антагоністами вітаміну К. Учасники дослідження були розподілені у групи лікування апіксабаном по 5 мг двічі на день (або для деяких пацієнтів (6,4%) по 2,5 мг двічі на день (див. розділ «Спосіб застосування та дози»)) чи ацетилсаліциловою кислотою. Ацетилсаліцилову кислоту застосовували 1 раз на день у дозі 81 мг (64%), 162 мг (26,9%), 243 мг (2,1%) або 324 мг (6,6%). Величину дози визначав дослідник. Пацієнти отримували діючу речовину у середньому протягом 14 місяців. Середній вік учасників становив 69,9 років, середній індекс CHADS<sub>2</sub> – 2,0. 13,6% пацієнтів в минулому перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку.

Зазвичай до причин неможливості лікування антагоністами вітаміну К відносили: неможливість/низьку ймовірність досягнення необхідних рівнів міжнародного нормалізованого співвідношення у необхідний термін (42,6%), відмову пацієнта від лікування антагоністами вітаміну К (37,4%), індекс CHADS<sub>2</sub> = 1 та рекомендацію лікаря не проводити лікування антагоністами вітаміну К (21,3%), неможливість забезпечити дотримання пацієнтом інструкцій із застосування антагоніста вітаміну К (15%) та складність/прогнозовану складність виходу на зв'язок з пацієнтом у випадках необхідності негайної зміни дозування (11,7%).

Дослідження AVERROES було завершено достроково за рекомендаціями незалежного Комітету з моніторингу даних у зв'язку з отриманням переконливих доказів зниження частоти інсульту та системної емболії у поєднанні зі сприятливим профілем безпеки препарату.

Сумарна частота припинення лікування через небажані реакції у дослідженні AVERROES становила 1,5% при застосуванні апіксабану та 1,3% при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти.

У цьому дослідженні лікування апіксабаном забезпечувало статистично достовірну перевагу за первинною кінцевою точкою профілактики інсульту (геморагічного, ішемічного або неуточненого) чи системної емболії (див. таблицю 4) порівняно із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти.

Таблиця 4

Ключові результати ефективності для пацієнтів з фібриляцією передсердь, що брали участь у дослідженні AVERROES

| Показник                         | Апіксабан<br>N = 2807<br>n (%/рік) | Ацетилсаліци-лова<br>кислота<br>N = 2791<br>n (%/рік) | Співвідношення<br>ризиків<br>(95% ДІ) | Значення p |
|----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------|
| Інсульт або системна емболія*    | 51 (1,62)                          | 113 (3,63)                                            | 0,45 (0,32; 0,62)                     | <0,0001    |
| Ішемічний чи неуточнений інсульт | 43 (1,37)                          | 97 (3,11)                                             | 0,44 (0,31; 0,63)                     |            |
| Геморагічний інсульт             | 6 (0,19)                           | 9 (0,28)                                              | 0,67 (0,24; 1,88)                     |            |
| Системна емболія                 | 2 (0,06)                           | 13 (0,41)                                             | 0,15 (0,03; 0,68)                     |            |

|                                                                                       |            |            |                   |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|-------------------|-------|
| Інсульт, системна емболія, інфаркт міокарда або смерть внаслідок захворювання судин*† | 132 (4,21) | 197 (6,35) | 0,66 (0,53; 0,83) | 0,003 |
| Інфаркт міокарда                                                                      | 24 (0,76)  | 28 (0,89)  | 0,86 (0,50; 1,48) |       |
| Смерть внаслідок захворювання судин                                                   | 84 (2,65)  | 96 (3,03)  | 0,87 (0,65; 1,17) |       |
| Загальна смертність <sup>†</sup>                                                      | 111 (3,51) | 140 (4,42) | 0,79 (0,62; 1,02) | 0,068 |

\* Оцінка за допомогою стратегії послідовної перевірки гіпотез, розробленої таким чином, щоб контролювати сумарну похибку I типу у дослідженні.

† Вторинна кінцева точка.

Статистично достовірна різниця у частоті сильних кровотеч при застосуванні апіксабану та ацетилсаліцилової кислоти була відсутня.

Пацієнти із неклапанною фібриляцією передсердь (НФП) із гострим коронарним синдромом (ГКС) та/або такі, що підлягають черезшкірному коронарному втручанню (ЧКВ)

Дослідження AUGUSTUS – відкрите рандомізоване контрольоване дослідження, що мало факторіальний дизайн 2 на 2 – було залучено 4614 пацієнтів із НФП, які мали ГКС (43%) та/або перенесли ЧКВ (56%). Всі пацієнти отримували основне лікування інгібітором P2Y12 (клопідогрель: 90,3%), що призначався відповідно до місцевих стандартів лікування.

Пацієнтів до 14 діб після ГКС та/або ЧКВ рандомізували для отримання апіксабану у дозі 5 мг двічі на добу (2,5 мг двічі на добу, якщо пацієнт відповідав двом або більше критеріям зниження дози; 4,2% отримували нижчу дозу) або антагоніста вітаміну К (ABK) та ацетилсаліцилової кислоти (АСК) (81 мг раз на добу) або плацебо. Середній вік пацієнтів становив 69,9 року, 94% рандомізованих пацієнтів мали бал > 2 за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc і 47% пацієнтів мали бал > 3 за шкалою HAS-BLED. Для пацієнтів, рандомізованих для отримання ABK, пропорція часу у терапевтичному діапазоні (ЧТД) (МНВ 2-3) становила 56%, при чому 32% мали час менше ЧТД і 12% мали час більше ЧТД.

Первинною метою дослідження AUGUSTUS було оцінити безпеку, а первинною кінцевою точкою була велика або клінічно значуща несильна кровотеча за критеріями ISTH. У групі порівняння апіксабану та ABK первинна кінцева точка – велика або клінічно значуща несильна кровотеча за критеріями ISTH через 6 місяців – відмічалась у 241 (10,5%) і 332 (14,7%) пацієнтів відповідно у групах апіксабану та ABK (BP = 0,69, 95% ДІ: 0,58, 0,82, 2-стороннє p<0,0001 для не меншої ефективності та p< 0,0001 для вищої ефективності). Для ABK додатковий аналіз із використанням підгруп ЧТД показав, що найвища частота кровотеч була асоційована із найнижчим квантилем ЧТД. Частота кровотеч була однаковою при порівнянні застосування апіксабану із застосуванням ABK у підгрупі при найвищому квантилі ЧТД. При порівнянні АСК із плацебо первинна кінцева точка – масивна або немасивна клінічно значуща кровотеча за критеріями ISTH через 6 місяців – відмічалась у 367 (16,1%) і 204 (9,0%) пацієнтів відповідно у групах АСК та плацебо (BP = 1,88, 95% ДІ: 1,58, 2,23, двостороннє p<0,0001).

Зокрема, у пацієнтів, які отримували лікування апіксабаном, велика або клінічно значуща несильна кровотеча наставала у 157 (13,7%) і 84 (7,4%) пацієнтів відповідно у групах АСК та плацебо. У пацієнтів, які отримували лікування ABK, велика або клінічно значуща несильна кровотеча наставала у 208 (18,5%) та 122 (10,8%) пацієнтів відповідно у групах АСК та плацебо.

Інші ефекти лікування оцінювались як вторинна мета дослідження із комбінованими кінцевими

точками.

При порівнянні апіксабану з АВК комбінована комбінована кінцева точка – смерть або повторна госпіталізація – відмічалась у 541 (23,5%) та 632 (27,4%) пацієнтів відповідно у групах апіксабану та АВК. Комбінована кінцева точка – смерть або ішемічне ускладнення (інсульт, інфаркт міокарда, тромбоз стенту або невідкладна реваскуляризація) – відмічалась у 170 (7,4%) та 182 (7,9%) пацієнтів відповідно у групах апіксабану та АВК.

При порівнянні АСК з плацебо комбінована кінцева точка смерть або повторна госпіталізація відмічалась у 604 (26,2%) та 569 (24,7%) пацієнтів відповідно у групах АСК та плацебо. Комбінована кінцева точка – смерть або ішемічне ускладнення (інсульт, інфаркт міокарда, тромбоз стента або невідкладна реваскуляризація) – відмічалась у 163 (7,1%) та 189 (8,2%) пацієнтів відповідно у групах АСК та плацебо.

#### *Пацієнти, яким проводять кардіоверсію*

EMANATE – відкрите багатоцентрове дослідження, в якому брали участь 1500 пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (НФП), які не приймали антикоагулянти або отримували лікування менше 48 годин і яким було заплановано проведення кардіоверсії.

Рандомізацію пацієнтів було проведено у співвідношенні 1:1 на групи, що приймали апіксабан або гепарин та / або антагоністи вітаміну К для профілактики серцево-судинних подій. Електричну та / або фармакологічну кардіоверсію проводили після принаймні 5 доз апіксабану по 5 мг 2 рази на день (або по 2,5 мг двічі на день у окремих пацієнтів\*) або принаймні через 2 години після 10 мг навантажувальної дози (або 5 мг навантажувальної дози у окремих пацієнтів)\*, якщо було необхідно провести кардіоверсію раніше (\* див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У групі лікування апіксабаном 342 пацієнти отримували навантажувальну дозу (331 пацієнт отримував дозу 10 мг, а 11 отримували дозу 5 мг).

У групі лікування апіксабаном (n = 753) не було інсультів (0%), у групі лікування гепарином та / або антагоністами вітаміну К (n = 747, RR 0,00, 95% CI 0,00, 0,64) спостерігали 6 (0,80%) інсультів.

Смерть з усіх причин спостерігали у 2 пацієнтів (0,27%) у групі лікування апіксабаном та у 1 пацієнта (0,13%) у групі лікування гепарином та / або антагоністами вітаміну К. Про випадки системної емболії не повідомлялося.

Випадки сильних та клінічно важливих несильних кровотеч спостерігали у 3 (0,41%) та 11 (1,50%) пацієнтів відповідно у групі лікування апіксабаном порівняно з 6 (0,83%) та 13 (1,80%) пацієнтами у групі лікування гепарином та / або антагоністами вітаміну К.

Проведене пошукове дослідження показало порівнювану ефективність та безпеку між групами лікування апіксабаном та гепарином та / або антагоністами вітаміну К під час кардіоверсії.

#### *Лікування ТГВ, лікування ТЕЛА і профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА (ВТЕЛ).*

Клінічна програма (AMPLIFY: апіксабан порівняно з еноксапарином/варфарином, AMPLIFY-EXT: апіксабан порівняно з плацебо) була розроблена з метою демонстрації ефективності та безпеки апіксабану для лікування ТГВ та/або ТЕЛА (AMPLIFY) та розширених можливостей препарату у профілактиці рецидивів ТГВ та/або ТЕЛА після 6 – 12 місяців лікування ТГВ та/або ТЕЛА за допомогою антикоагулянтів (AMPLIFY-EXT). Обидва дослідження були

рандомізованими подвійно сліпими міжнародними випробуваннями у паралельних групах, що проводилися за участю пацієнтів з симптоматичним проксимальним ТГВ або симптоматичною ТЕЛА. Усі основні кінцеві точки безпеки та ефективності оцінювалися незалежним комітетом на основі замаскованих даних.

#### Дослідження AMPLIFY.

У дослідженні AMPLIFY 5 395 пацієнтів були рандомізовані у: групу лікування апіксабаном перорально по 10 мг 2 рази на добу протягом 7 днів з подальшим застосуванням апіксабану перорально по 5 мг 2 рази на добу протягом 6 місяців, групу лікування еноксапарином по 1 мг/кг 2 рази на добу підшкірно протягом принаймні 5 днів (до досягнення показника МНС (міжнародне нормалізоване співвідношення) <sup>3</sup> 2) та групу лікування варфарином (цільовий діапазон значень МНС 2,0 - 3,0) перорально протягом 6 місяців.

Середній вік пацієнтів становив 56,9 року, і у 89,8% рандомізованих пацієнтів спостерігалися непровоковані явища ВТЕ.

У пацієнтів, які увійшли до групи варфарину, середній відсоток часу перебування у терапевтичному діапазоні показника МНС (2,0 - 3,0) становив 60,9. Апіксабан продемонстрував зниження частоти рецидивуючої симптоматичної ВТЕ або летальних випадків, пов'язаних з ВТЕ, при різних значеннях середнього часу терапевтичного вікна МНС. Для найвищого квартилю відносно до середнього значення, співвідношення ризиків для апіксабану та еноксапарину/варфарину становило 0,79 (95% ДІ 0,39; 1,61).

У цьому дослідженні було показано, що апіксабан не поступається еноксапарину/варфарину за такою комбінованою первинною точкою, як класифікована рецидивуюча симптоматична ВТЕ (ТГВ або ТЕЛА без летальних наслідків) чи летальний наслідок, пов'язаний з ВТЕ.

Ефективність апіксабану під час початкового курсу лікування ВТЕ була порівнянною для пацієнтів, які одержували препарат з метою лікування ТЕЛА [відносний ризик 0,9; 95% ДІ (0,5; 1,6)] та ТГВ [відносний ризик 0,8; 95% ДІ (0,5; 1,3)]. Ефективність для різних підгруп, у тому числі класифікованих за віком, статтю, індексом маси тіла (ІМТ), функцією нирок, величиною показника ТЕЛА, місцем розташування тромбу ТГВ, а також попереднім застосуванням парентерального гепарину, у цілому була подібною.

Основною первинною кінцевою точкою для аналізу безпеки була кровотеча. У цьому дослідженні апіксабан виявив статистично вагомі переваги порівняно з еноксапарином/варфарином за первинною кінцевою точкою безпеки [відносний ризик 0,31, 95% довірчий інтервал (0,17; 0,55), величина  $P < 0,0001$ ] (див. таблицю 5).

Таблиця 5

#### Результати аналізу кровотеч у дослідженні AMPLIFY

| Показник    | Апіксабан<br>N=2676<br>n (%) | Еноксапарин / варфарин<br>N=2689<br>n (%) | Відносний ризик<br>(95% ДІ) |
|-------------|------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|
| Значна      | 15 (0,6)                     | 49 (1,8)                                  | 0,31 (0,17; 0,55)           |
| Значна КНВК | 115 (4,3)                    | 261 (9,7)                                 | 0,44 (0,36; 0,55)           |
| Незначна    | 313 (11,7)                   | 505 (18,8)                                | 0,62 (0,54; 0,70)           |
| Усі види    | 402 (15,0)                   | 676 (25,1)                                | 0,59 (0,53; 0,66)           |



Встановлена значна кровотеча та кровотеча КВНК (клінічно вагома несильна кровотеча) у будь-якій анатомічній ділянці, як правило, були нижчими у групі апіксабану порівняно з групою еноксапарину/варфарину. Класифікована за системою ISTH значна шлунково-кишкова кровотеча мала місце у 6 пацієнтів (0,2%), яким застосовували апіксабан, та у 17 пацієнтів (0,6%), які приймали еноксапарин/варфарин.

#### Дослідження AMPLIFY-EXT.

У дослідженні AMPLIFY-EXT 2482 пацієнти були рандомізовані в групу лікування апіксабаном по 2,5 мг двічі на добу перорально, в групу лікування апіксабаном по 5 мг двічі на добу перорально або в групу лікування плацебо протягом 12 місяців після завершення початкового курсу лікування антикоагулянтами протягом 6 - 12 місяців. Серед них 836 пацієнти (33,7%) брали участь у дослідженні AMPLIFY перед залученням до участі у дослідженні AMPLIFY-EXT.

Середній вік пацієнтів становив 56,7 року, і у 91,7% рандомізованих пацієнтів спостерігалися непровоковані явища ВТЕ.

У цьому дослідженні обидві дози апіксабану виявили статистично вагомі переваги порівняно з плацебо за такою первинною кінцевою точкою, як симптоматична рецидивуюча ВТЕ (ТГВ чи ТЕЛА без летальних наслідків) або летальні наслідки з будь-якої причини (див. таблицю 6).

Таблиця 6

#### Результати оцінки ефективності у дослідженні AMPLIFY-EXT

| Показник                                                                                      | Апіксабан<br>2,5 мг<br>(N=840) | Апіксабан<br>5,0 мг<br>(N=813) | Плацебо<br>(N=829) | Відносний ризик (95% ДІ)                   |                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                                                                                               |                                |                                |                    | Апіксабан<br>2,5 мг порівняно з<br>плацебо | Апіксабан<br>5,0 мг порівняно з<br>плацебо |
|                                                                                               | n (%)                          |                                |                    |                                            |                                            |
| Летальний наслідок<br>через рецидив ВТЕ або з<br>будь-яких причин                             | 19 (2,3)                       | 14 (1,7)                       | 77 (9,3)           | 0,24<br>(0,15; 0,40) <sup>¥</sup>          | 0,19<br>(0,11; 0,33) <sup>¥</sup>          |
| ТГВ*                                                                                          | 6 (0,7)                        | 7 (0,9)                        | 53 (6,4)           |                                            |                                            |
| ТЕЛА *                                                                                        | 7 (0,8)                        | 4 (0,5)                        | 13 (1,6)           |                                            |                                            |
| Летальний наслідок з<br>будь-яких причин                                                      | 6 (0,7)                        | 3 (0,4)                        | 11 (1,3)           |                                            |                                            |
| Летальний наслідок,<br>пов'язаний з рецидивом<br>ВТЕ або з ВТЕ                                | 14 (1,7)                       | 14 (1,7)                       | 73 (8,8)           | 0,19<br>(0,11; 0,33)                       | 0,20<br>(0,11; 0,34)                       |
| Летальний наслідок,<br>пов'язаний з рецидивом<br>ВТЕ або серцево-<br>судинними<br>порушеннями | 14 (1,7)                       | 14 (1,7)                       | 76 (9,2)           | 0,18<br>(0,10; 0,32)                       | 0,19<br>(0,11; 0,33)                       |
| ТГВ† без летального<br>наслідку                                                               | 6 (0,7)                        | 8 (1,0)                        | 53 (6,4)           | 0,11<br>(0,05; 0,26)                       | 0,15<br>(0,07; 0,32)                       |
| РЕ† без летального<br>наслідку                                                                | 8 (1,0)                        | 4 (0,5)                        | 15 (1,8)           | 0,51<br>(0,22; 1,21)                       | 0,27<br>(0,09; 0,80)                       |
| Летальний наслідок,<br>пов'язаний з ВТЕ                                                       | 2 (0,2)                        | 3 (0,4)                        | 7 (0,8)            | 0,28<br>(0,06; 1,37)                       | 0,45<br>(0,12; 1,71)                       |

¥ значення  $p < 0,0001$ .

\* Для пацієнтів, у яких спостерігалось більше одного явища – складового комплексної кінцевої точки, у звіті зазначали лише перше явище (наприклад, якщо у учасника дослідження спостерігалось спочатку явище ТГВ, а потім ТЕЛА, до звіту вносили лише явище ТГВ).

† У окремих осіб могло виникнути більше одного явища, і вони могли бути зазначені в обох класифікаціях.

Ефективність апіксабану у профілактиці рецидиву ВТЕ залишалася стабільною у різних підгрупах, у тому числі класифікованих за такими ознаками, як вік, стать, індекс маси тіла та функція нирок.

Первинною кінцевою точкою безпеки була значна кровотеча протягом періоду лікування. У цьому дослідженні частота значних кровотеч для обох доз апіксабану не мала статистичних відмінностей від плацебо. Не було відзначено статистично вагомої різниці за частотою виникнення значних, незначних кровотеч, кровотеч КВНК та усіх кровотеч між групами застосування апіксабану у дозі 2,5 мг двічі на добу та плацебо.

Класифікована за системою ISTH значна шлунково-кишкова кровотеча спостерігалася у 1 (0,1%) пацієнта, який приймав апіксабан у дозі 5 мг двічі на добу, не спостерігалась у жодного з пацієнтів, які приймали апіксабан у дозі 2,5 мг двічі на добу, та була відмічена у 1 (0,1%) пацієнта, який приймав плацебо.

Застосування педіатричним пацієнтам

Наразі немає затверджених педіатричних показань (див. розділ «Діти»).

*Профілактика ВТЕ у педіатричних пацієнтів з гострим лімфобластним лейкозом або лімфобластною лімфомою (ГЛЛ, ЛЛ)*

У дослідженні PREVAPIX-ALL 512 пацієнтів віком  $\geq 1$  до  $< 18$  років, у яких нещодавно було діагностовано ГЛЛ або ЛЛ та які отримували індукційну хіміотерапію, включаючи аспарагіназу, що вводилася через венозний катетер, були рандомізовані 1: 1 для проведення відкритої тромбoproфілактики з апіксабаном або застосування стандартної терапії (без системної антикоагуляції). Апіксабан застосовували у режимі фіксованої дози, що залежить від маси тіла пацієнта та був розроблений для досягнення експозицій, порівнянних з такими у дорослих, які отримували 2,5 мг цього лікарського засобу двічі на добу (див. таблицю 8). Апіксабан застосовувався у лікарській формі таблеток 2,5 мг та 0,5 мг або розчину для перорального застосування 0,4 мг/мл. Середня тривалість експозиції в групі апіксабану становила 25 днів.

## Таблиця 8

Дозування апіксабану в дослідженні PREVAPIX-ALL

| Маса тіла        | Режим дозування      |
|------------------|----------------------|
| від 6 до 10,5 кг | 0,5 мг двічі на добу |
| 10,5 до 18 кг    | 1 мг двічі на добу   |
| 18 до 25 кг      | 1,5 мг двічі на добу |
| 25 до 35 кг      | 2 мг двічі на добу   |
| $\geq 35$ кг     | 2,5 мг двічі на добу |

Первинною кінцевою точкою ефективності була сукупність встановлених випадків симптоматичного та безсимптомного нелетального тромбозу глибоких вен, тромбоемболії легеневої артерії, тромбозу церебрального венозного синуса та смерті, пов'язаної з венозною тромбоемболією. Частота первинної кінцевої точки ефективності становила 31 (12,1%) у групі апіксабану проти 45 (17,6%) у групі стандартного лікування. Відносне зниження ризику не досягло значущості.

Кінцеві точки безпеки оцінювалися відповідно до критеріїв ISTH (Міжнародне товариство з вивчення проблем тромбозу та гемостазу). Основна кінцева точка безпеки – велика кровотеча – виникла у 0,8 % пацієнтів в обох групах лікування. Клінічно вагома несильна кровотеча (КВНК) виникла в 11 пацієнтів (4,3 %) у групі апіксабану та 3 пацієнтів (1,2 %) у групі стандартного лікування. Найпоширенішими КВНК, що вплинули на різницю в лікуванні, були носові кровотечі від легкого до помірного ступеня інтенсивності. Незначні кровотечі виникли у 37 пацієнтів у групі апіксабану (14,5 %) та у 20 пацієнтів (7,8 %) у групі стандартного лікування.

#### *Профілактика тромбоемболії (ТЕ) у дітей з вродженими або набутими вадами серця*

SAXOPHONE – це рандомізоване відкрите багатоцентрове порівняльне дослідження 2:1 за участю пацієнтів віком від 28 днів до 18 років із вродженими або набутими вадами серця, які потребують застосування антикоагулянтів. Пацієнти отримували апіксабан або стандартну тромбопрофілактику антагоністом вітаміну К або низькомолекулярним гепарином. Апіксабан застосовувався у режимі фіксованої дози, що залежить від маси тіла пацієнта та розробленим для досягнення експозиції, порівнянної з такою у дорослих, які отримували дозу 5 мг цього лікарського засобу двічі на добу (див. таблицю 9). Апіксабан застосовувався у вигляді таблеток 5 мг, 0,5 мг або розчину для перорального застосування 0,4 мг/мл. Середня тривалість експозиції в групі апіксабану становила 331 день.

Таблиця 9

#### Дозування апіксабану в дослідженні SAXOPHONE

| Маса тіла     | Режим дозування      |
|---------------|----------------------|
| від 6 до 9 кг | 1 мг двічі на добу   |
| 9 до 12 кг    | 1,5 мг двічі на добу |
| 12 до 18 кг   | 2 мг двічі на добу   |
| 18 до 25 кг   | 3 мг двічі на добу   |
| 25 до < 35 кг | 4 мг двічі на добу   |
| ≥ 35 кг       | 5 мг двічі на добу   |

Первинна кінцева точка безпеки, сукупність кровотеч, визначених ISTH як сильні і КВНК, виникла в 1 (0,8 %) із 126 пацієнтів у групі апіксабану та 3 (4,8 %) із 62 пацієнтів у групі стандартного лікування. Вторинні кінцеві точки безпеки: встановлена велика кровотеча, КВНК та всі випадки кровотеч, були подібними за частотою в обох групах лікування. Вторинна кінцева точка безпеки – припинення прийому лікарського засобу через побічну реакцію, непереносимість або кровотечу – була зареєстрована у 7 (5,6 %) пацієнтів у групі апіксабану та 1 (1,6 %) пацієнта в групі стандартного лікування. У жодного пацієнта в обох групах лікування не було випадків тромбоемболії. У жодній з груп лікування не було летальних випадків.

Це дослідження було проспективно розроблене для опису ефективності та безпеки через очікувану низьку частоту ТЕ та кровотечі в цій популяції. Через спостережувану низьку частоту виникнення ТЕ в цьому дослідженні не вдалося остаточно оцінити співвідношення користь-ризик.

Європейське агентство з оцінки лікарських препаратів відтермінувало обов'язкове надання результатів досліджень застосування препарату Еліквіс для лікування венозної тромбоемболії за участю пацієнтів однієї або кількох підгруп пацієнтів дитячого віку (інформацію про застосування дітям див. у розділі «Спосіб застосування та дози»).

#### *Фармакокінетика.*

##### *Всмоктування.*

Абсолютна біодоступність апіксабану при застосуванні доз до 10 мг включно становить приблизно 50%. Апіксабан швидко всмоктується, максимальна концентрація ( $C_{\max}$ ) препарату досягається через 3 – 4 години після прийому таблетки. Прийом із їжею не впливає на AUC або  $C_{\max}$  апіксабану при застосуванні дози 10 мг. Апіксабан можна приймати з їжею чи без їжі.

При пероральному прийомі у дозах, що не перевищують 10 мг, фармакокінетика апіксабану демонструє лінійний характер з дозопропорційним зростанням експозиції. У дозах <sup>3</sup> 25 мг для апіксабану характерне всмоктування, обмежене розчинністю, та знижена біодоступність. Показникам експозиції апіксабану притаманна низька або помірна варіабельність, що відображається внутрішньою варіабельністю в одного учасника в межах ~20% коефіцієнта варіативності (КВ) та варіабельністю між багатьма учасниками в межах ~30% КВ.

Після перорального застосування 10 мг апіксабану у вигляді 2 подрібнених таблеток по 5 мг, суспендованих у 30 мл води, експозиція була порівнянна з експозицією після перорального застосування 2 цілих таблеток по 5 мг. Після перорального застосування 10 мг апіксабану у вигляді 2 подрібнених таблеток по 5 мг з 30 г яблучного пюре показники  $C_{\max}$  і AUC були нижчими на 20 % і 16 % відповідно порівняно із застосуванням 2 цілих таблеток по 5 мг.

Зниження експозиції не вважається клінічно значущим.

Після застосування подрібненої таблетки апіксабану по 5 мг, суспендованої в 60 мл 5 % водного розчину глюкози і введеної через назогастральний зонд, експозиція була подібна до експозиції, що спостерігалася в інших клінічних дослідженнях за участю здорових добровольців, яким перорально застосовували одну таблетку апіксабану по 5 мг.

З огляду на прогнозований фармакокінетичний профіль апіксабану, що має пропорційну залежність від дози, результати проведених досліджень біодоступності застосовні до нижчих доз апіксабану.

##### *Розподіл.*

Зв'язування з білками плазми у людей становить приблизно 87%. Об'єм розподілу ( $V_s$ ) становить приблизно 21 літр.

##### *Біотрансформація та виведення.*

Апіксабан виводиться з організму кількома шляхами. Приблизно 25% введеної в організм людини дози апіксабану виводилось у вигляді метаболітів, при чому більша частина метаболітів виводилася з калом. Нирковий кліренс апіксабану забезпечує приблизно 27% від загального кліренсу. У клінічних та доклінічних дослідженнях спостерігали додаткову роль біліарного та прямого кишкового шляхів виведення препарату.

Загальний кліренс апіксабану становить приблизно 3,3 л/год, а період напіввиведення приблизно дорівнює 12 годинам.

Основними механізмами біотрансформації є О-деметилування та гідроксильовання 3-оксопіперидинілового ядра. Метаболізм апіксабану відбувається переважно за рахунок CYP3A4/5. Незначну роль у метаболізації препарату відіграють CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 та 2J2. У плазмі крові людини незмінений апіксабан є основною циркулюючою сполукою, пов'язаною з цим лікарським препаратом. Циркулюючих активних метаболітів препарату у плазмі крові немає. Апіксабан є субстратом транспортних білків, Р-gp та білка резистентності раку молочної залози.

Пацієнти літнього віку.

У пацієнтів літнього віку (понад 65 років) спостерігали більш високу концентрацію препарату у плазмі крові порівняно з молодшими пацієнтами; середні значення AUC у пацієнтів літнього віку були вищими приблизно на 32 % та без зміни  $C_{max}$ .

Порушення функції нирок.

Порушення функції нирок не впливало на пікову концентрацію апіксабану. За результатами оцінки кліренсу креатиніну було виявлено, що зростання експозиції апіксабану корелює зі зниженням функції нирок. У осіб з легким (кліренс креатиніну 51 – 80 мл/хв), помірним (кліренс креатиніну 30 – 50 мл/хв) та тяжким (кліренс креатиніну 15 – 29 мл/хв) порушенням функції нирок концентрація апіксабану у плазмі порівняно з особами із нормальним кліренсом креатиніну зростала на 16%, 29% та 44% відповідно. Порушення функції нирок не мало вираженого впливу на взаємозв'язок між концентрацією апіксабану в плазмі крові та вираженістю пригнічення фактора Ха.

При застосуванні разової дози апіксабану (5 мг) одразу після гемодіалізу у пацієнтів з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності концентрація апіксабану зростала на 36% порівняно з особами із нормальним кліренсом креатиніну.

Порушення функції печінки.

У дослідженні, де 8 учасників з легким порушенням функції печінки (клас А за шкалою Чайлда – П'ю з індексом 5 (n = 6) та 6 (n = 2)) та 8 учасників з помірним порушенням функції печінки, (клас В за шкалою Чайлда – П'ю з індексом 7 (n = 6) та 8 (n = 2)) порівнювали з 16 здоровими добровольцями з контрольної групи, фармакокінетика та фармакодинаміка разової дози апіксабану (5 мг) не змінювалась при наявності порушення функції печінки. Зміни активності пригнічення фактора Ха та зміни міжнародного нормалізованого співвідношення були порівнянними у здорових добровольців та пацієнтів з легким або помірним порушенням функції печінки.

Стать.

Рівень експозиції апіксабану у жінок був приблизно на 18% вищим, ніж у чоловіків.

Етнічне походження та расова приналежність.

Результати досліджень I фази свідчать про відсутність помітної різниці між показниками фармакокінетики апіксабану у представників європеїдної, монголоїдної і негроїдної рас. Результати популяційного аналізу фармакокінетики, проведеного за участю пацієнтів, які

отримували апіксабан після планової операції заміни кульшового або колінного суглоба, узгоджувались із результатами досліджень I фази.

Маса тіла.

Якщо порівнювати експозицію апіксабану у осіб з різною масою тіла, то при масі тіла понад 120 кг експозиція знижувалась приблизно на 30% порівняно з такою при нормальній масі (65 – 85 кг), а для маси тіла нижче 50 кг було характерне зростання експозиції приблизно на 30%.

Фармакодинамічний/фармакокінетичний взаємозв'язок.

Фармакокінетичне/фармакодинамічне (ФК/ФД) співвідношення між концентрацією апіксабану у плазмі та деякими ФД кінцевими точками (активність щодо пригнічення фактора Ха, МНС, ПЧ, аЧТЧ) оцінювали після введення різних доз апіксабану в широкому діапазоні від 0,5 до 50 мг. Найкращим чином взаємозалежність між концентрацією апіксабану в плазмі крові та активністю пригнічення фактора Ха описує лінійна модель. Співвідношення фармакокінетичних/фармакодинамічних параметрів, виявлені у пацієнтів, які отримували апіксабан після планової операції заміни кульшового або колінного суглоба, узгоджувались із показниками у здорових добровольців.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Профілактика інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки, вік від 75 років, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації).

Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), а також профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА у дорослих (інформація стосовно пацієнтів, які страждають на ТЕЛА та мають нестабільну гемодинаміку, наведена у розділі «Особливості застосування»).

### ***Протипоказання.***

Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого допоміжного компонента.

Клінічно значуща активна кровотеча.

Захворювання печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі.

Патологія або стан, що супроводжується значним ризиком сильної кровотечі (наприклад, наявна або нещодавно перенесена виразкова хвороба шлунково-кишкового тракту, наявність злоякісних новоутворень з високим ризиком кровотечі, свіжі травми головного або спинного мозку, нещодавно перенесені операції на головному, спинному мозку або офтальмологічні втручання, нещодавні внутрішньочерепні кровотечі, діагностоване або підозрюване варикозне

розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, аневризми судин, виражені внутрішньохребтові або внутрішньочерепні судинні аномалії).

Одночасне застосування будь-яких інших антикоагулянтів, наприклад нефракціонованого гепарину, низькомолекулярних гепаринів (еноксапарин, дальтепарин тощо), похідних гепарину (фондапаринукс тощо), пероральних антикоагулянтів (варфарин, ривароксабан, дабігатран тощо), за винятком специфічних випадків зміни антикоагулянтної терапії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»): або введення нефракціонованого гепарину у дозах, необхідних для забезпечення прохідності центрального венозного або артеріального катетера, або введення нефракціонованого гепарину під час катетерної абляції для лікування фібриляції передсердь (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### **Інгібітори CYP3A4 та P-гр.**

Одночасне застосування апіксабану та кетоконазолу (400 мг 1 раз на день), який є потужним інгібітором CYP3A4 та P-гр, призводило до 2-кратного збільшення середньої AUC та 1,6-кратного збільшення середньої  $C_{\max}$  апіксабану.

Апіксабан не рекомендовано призначати пацієнтам, які отримують системне лікування потужними інгібіторами CYP3A4 та P-гр такими як азольні антимиотики (наприклад кетоконазол, ітраконазол, вориконазол та посаконазол) або інгібітори протеази ВІЛ (наприклад ритонавір) (див. розділ «Особливості застосування»).

Очікується, що активні речовини, які не розглядаються як потужні інгібітори CYP3A4 та/або P-гр (наприклад аміодарон, кларитроміцин, дилтіазем, флуконазол, напроксен, квінідин, верапаміл), будуть менш інтенсивно підвищувати концентрацію апіксабану у плазмі. Немає потреби у корекції дози апіксабану при його одночасному застосуванні з речовинами, які не є сильними інгібіторами CYP3A4 та/або P-гр. Наприклад, дилтіазем (у дозуванні 360 мг 1 раз на день), який вважається помірним інгібітором CYP3A4 та слабким інгібітором P-гр, призводив до 1,4-кратного збільшення середньої AUC та 1,3-кратного збільшення середньої  $C_{\max}$  апіксабану. Напроксен (разова доза 500 мг) є інгібітором P-гр, але не впливає на CYP3A4. Цей препарат призводив до 1,5-кратного збільшення середньої AUC та 1,6-кратного збільшення середньої  $C_{\max}$  апіксабану. Кларитроміцин (500 мг, двічі на день), інгібітор P-гр та сильний інгібітор CYP3A4 призводив до 1,6-разового та 1,3-разового збільшення середнього рівня AUC та  $C_{\max}$  апіксабану відповідно.

#### **Індуктори CYP3A4 та P-гр.**

Одночасне застосування апіксабану та рифампіцину (потужний індуктор CYP3A4 та P-гр) призводило до зниження середніх AUC та  $C_{\max}$  апіксабану приблизно на 54% та 42% відповідно. Одночасне застосування апіксабану та інших потужних препаратів-індукторів CYP3A4 та P-гр (наприклад фенітоїну, карбамазепіну, фенобарбіталу або препаратів звіробою) також може призвести до зниження концентрації апіксабану у плазмі крові. Корекція дози апіксабану не потрібна у разі його одночасного застосування з подібними препаратами.

Однак для профілактики інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (НФП) та для профілактики рецидивів ТГВ та ТЕЛА пацієнтам, які одночасно застосовують лікування потужними індукторами CYP3A4 та P-гр, апіксабан слід застосовувати з обережністю.

Апіксабан не рекомендований для лікування ТГВ і ТЕЛА у пацієнтів, яким одночасно застосовують системне лікування потужними індукторами CYP3A4 та P-гр, оскільки його ефективність може бути порушена (див. розділ «Особливості застосування»).

Антикоагулянти, інгібітори агрегації тромбоцитів, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) або інгібітори зворотного захоплення серотоніну/норадреналіну і (ІЗСН) та нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП).

У зв'язку зі зростанням ризику кровотечі застосування пацієнтам будь-яких інших антикоагулянтів протипоказане, за винятком конкретних обставин зміни антикоагулянтної терапії, коли нефракціонований гепарин вводиться в дозах, необхідних для забезпечення прохідності центрального венозного або артеріального катетера, або нефракціонований гепарин вводиться під час катетерної абляції для лікування фібриляції передсердь (див. розділ «Протипоказання»).

Після комбінованого введення еноксапарину (разова доза 40 мг) та апіксабану (разова доза 5 мг) спостерігався адитивний ефект щодо активності анти-Ха фактора.

При одночасному застосуванні апіксабану та ацетилсаліцилової кислоти (325 мг 1 раз на день) виражені фармакокінетичні або фармакодинамічні взаємодії були відсутні.

Одночасне застосування апіксабану з клопідогрелем (75 мг 1 раз на день) або з комбінацією 75 мг клопідогрелю та 162 мг ацетилсаліцилової кислоти 1 раз на день, або із прасугрелем (початкова доза – 60 мг, наступне дозування – 10 мг 1 раз на добу) у дослідженнях I фази не виявило значущого збільшення модельного часу кровотечі або додаткового інгібування агрегації тромбоцитів порівняно із застосуванням антитромбоцитарних препаратів без апіксабану. Підвищення показників згортання крові (ПЧ, МНС та аЧТЧ) узгоджувалось з ефектами апіксабану у монотерапії.

Напроксен (500 мг), який є інгібітором P-гр, призводив до 1,5-кратного збільшення середньої AUC та 1,6-кратного збільшення середньої  $C_{max}$  апіксабану. Апіксабан спричиняв відповідне підвищення показників згортання крові. Одночасне застосування напроксену та апіксабану не змінювало ефект напроксену щодо агрегації тромбоцитів, обумовленої впливом арахідонової кислоти, та не призводило до клінічно значущого збільшення часу кровотечі. Незважаючи на це, у окремих осіб може розвиватись більш виражена фармакодинамічна відповідь на одночасне введення антитромбоцитарних препаратів та апіксабану. Апіксабан слід з обережністю застосовувати у поєднанні з СИЗС/ІЗСНС, НПЗП, ацетилсаліциловою кислотою та/або інгібіторами P2Y<sub>12</sub>, оскільки ці лікарські препарати зазвичай збільшують ризик виникнення кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Найявний обмежений досвід одночасного застосування з іншими інгібіторами агрегації тромбоцитів (такими як антагоністи рецепторів GPIIb/IIIa, дипіридамолом, декстраном або сульфінпіразоном) або тромболітичними засобами. Оскільки такі засоби підвищують ризик кровотеч, одночасне їхнє застосування із апіксабаном не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).



Інші супутні препарати.

При одночасному застосуванні апіксабану та атенололу або фамотидину клінічно виражені фармакокінетичні або фармакодинамічні взаємодії не спостерігалися. Одночасне застосування 10 мг апіксабану та 100 мг атенололу не мало клінічно важливого впливу на фармакокінетику апіксабану. Після подальшого прийому двох лікарських препаратів одночасно середні значення AUC та  $C_{\max}$  апіксабану були нижчими на 15% та 18% відповідно порівняно із застосуванням як монотерапії. Одночасне застосування 10 мг апіксабану та 40 мг фамотидину не впливало на значення AUC або  $C_{\max}$  апіксабану.

Вплив апіксабану на інші лікарські препарати.

Дослідження апіксабану *in vitro* показали відсутність пригнічувального впливу цього препарату на активність CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 або CYP3A4 ( $IK_{50} > 45$  мкмоль/л) та наявність слабого інгібіторного впливу на активність CYP2C19 ( $IK_{50} > 20$  мкмоль/л) у концентраціях, значно більших за пікові концентрації препарату у плазмі крові пацієнтів. Апіксабан у концентраціях до 20 мкмоль/л не індукуює активність CYP1A2, CYP2B6 або CYP3A4/5. Тому вважається, що апіксабан не змінюватиме показники метаболічного кліренсу супутніх препаратів, метаболізм яких відбувається за участю цих ферментів. Апіксабан не пригнічує значною мірою активність Р-гр.

Як описано нижче, у дослідженнях за участю здорових добровольців апіксабан не призводив до значних змін фармакокінетики дигоксину, напроксену або атенололу.

Дигоксин. Одночасне застосування апіксабану (20 мг 1 раз на добу) та дигоксину, який є субстратом Р-гр (0,25 мг 1 раз на добу), не змінювало AUC або  $C_{\max}$  дигоксину. Таким чином, апіксабан не пригнічує транспорт субстратів, обумовлений Р-гр.

Напроксен. Одночасне застосування разових доз апіксабану (10 мг) та типового НПЗП напроксену (500 мг) не впливало на AUC або  $C_{\max}$  напроксену.

Атенолол. Одночасне застосування разових доз апіксабану (10 мг) та типового бета-блокатора атенололу (100 мг) не впливало на фармакокінетику атенололу.

#### Активоване вугілля.

Застосування активованого вугілля знижує рівні експозиції апіксабану (див. розділ «Передозування»).

### **Особливості застосування.**

Ризик кровотечі.

Як і у разі прийому інших антикоагулянтів, пацієнти, які приймають апіксабан, потребують ретельного нагляду з метою виявлення ознак кровотечі. Препарат необхідно застосовувати з обережністю при станах, які супроводжуються підвищеним ризиком кровотечі. У разі виникнення тяжкої кровотечі застосування апіксабану слід припинити (див. розділ «Побічні реакції» та «Передозування»).

Хоча лікування апіксабаном не потребує регулярного контролю рівнів експозиції, у виняткових

ситуаціях, коли інформація про рівень експозиції апіксабану може допомогти прийняти клінічне рішення (наприклад при передозуванні та невідкладному оперативному втручанні), може бути використаний метод кількісного визначення активності пригнічення фактора Ха Rotachrom® (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Існує лікарський засіб для нейтралізації активності інгібітора фактора Ха.

Пам'ятку пацієнта при застосуванні препарату Еліквіс можна знайти за посиланням [www.pfizer.ua/node/2196](http://www.pfizer.ua/node/2196).

#### Взаємодії з іншими лікарськими препаратами, що впливають на згортання крові.

У зв'язку зі зростанням ризику кровотечі паралельне лікування пацієнтів будь-якими іншими антикоагулянтами протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Застосування апіксабану одночасно з антитромбоцитарними препаратами підвищує ризик кровотечі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід проявляти обережність, якщо пацієнти паралельно отримують лікування СІЗЗС або ІЗЗСН, або НПЗП, включаючи ацетилсаліцилову кислоту.

Після оперативного втручання не рекомендовано одночасно з апіксабаном призначати інші інгібітори агрегації тромбоцитів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Для пацієнтів з фібриляцією передсердь та станами, які потребують проведення моно- або подвійної антитромбоцитарної терапії, до початку комбінування такої терапії з апіксабаном слід ретельно зважити потенційну користь та ризики.

Під час клінічного дослідження за участю пацієнтів з фібриляцією передсердь одночасне застосування ацетилсаліцилової кислоти підвищувало ризик виникнення сильної кровотечі, пов'язаної з лікуванням апіксабаном, – з 1,8% на рік до 3,4% на рік, а ризик, пов'язаний з варфарином, з 2,7% на рік до 4,6% на рік. У цьому клінічному дослідженні супутнє застосування подвійної антитромбоцитарної терапії було обмеженим (2,1%) (див. розділ «Фармакодинаміка»).

У клінічне дослідження були залучені пацієнти із фібриляцією передсердь із ГКС та/або такі, що підлягають ЧКВ із плановим періодом лікування інгібітором P2Y<sub>12</sub>, із або без АСК, та пероральним антикоагулянтом (апіксабан або антагоністом вітаміну К (АВК)) протягом 6 місяців. Одночасний прийом АСК у суб'єктів, які отримували апіксабан, підвищував ризик масивної або немасивної клінічно значущої кровотечі за критеріями Міжнародного товариства з вивчення проблем тромбозу та гемостазу (ISTH) на 16,4–33,1% на рік (див. розділ «Фармакодинаміка»).

У ході клінічного дослідження за участю пацієнтів групи високого ризику, після перенесеного гострого коронарного синдрому без фібриляції передсердь, які мали одночасно кілька супутніх захворювань кардіологічного та некардіологічного характеру, та отримували ацетилсаліцилову кислоту або комбінацію ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю, застосування апіксабану супроводжувалось значним зростанням ризику сильних кровотеч за класифікацією ISTH – 5,13% на рік порівняно з групою плацебо, для якої цей ризик становив 2,04% на рік.

#### Застосування тромболітичних препаратів для лікування гострого ішемічного інсульту.

Досвід застосування тромболітичних препаратів для лікування гострого ішемічного інсульту у пацієнтів, що приймали апіксабан, надзвичайно обмежений (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Пацієнти зі штучним клапаном серця.

Безпека та ефективність апіксабану не досліджувались у пацієнтів, які мають штучний клапан серця з або без артеріальної фібриляції. Тому застосування апіксабану не рекомендується у цьому випадку.

#### Пацієнти з антифосфоліпідним синдромом

Пероральні антикоагулянти прямої дії, включаючи апіксабан, не рекомендуються пацієнтам з тромбозом в анамнезі, у яких діагностовано антифосфоліпідний синдром. Зокрема, у пацієнтів, позитивних за трьома факторами (вовчаковий антикоагулянт, антитіла проти кардіоліпіну та бета-2-глікопротеїну I), лікування пероральними антикоагулянтами прямої дії може бути пов'язане зі збільшенням частоти повторних тромботичних подій у порівнянні з терапією антагоністами вітаміну K.

#### Хірургічні втручання та інвазивні процедури.

Лікування апіксабаном слід припинити щонайменше за 48 годин до проведення планової операції або інвазивних процедур з помірним чи високим ризиком розвитку кровотечі. Це стосується втручань для яких розвиток клінічно значущих кровотеч не може бути виключений та процедур, для яких ризик розвитку кровотечі є неприйнятним.

Лікування апіксабаном слід припинити щонайменше за 24 години до проведення планової операції або інвазивних процедур з незначним ризиком розвитку кровотечі. Це стосується втручань, під час проведення яких будь-які можливі кровотечі очікуються незначними за обсягом, некритичними для цієї ділянки або легко контрольованими.

Якщо операцію чи інвазивну процедуру неможливо відкласти, необхідно вжити відповідних застережних заходів, враховуючи підвищений ризик кровотечі. Слід зважити ризик виникнення кровотечі та ступінь невідкладності втручання.

Слід відновити лікування апіксабаном якомога швидше після хірургічного втручання або інвазивної процедури, за умови, що це дозволяє клінічна ситуація та були вжиті належні заходи для забезпечення гемостазу (для кардіоверсії див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнтам, які проходять катетерну абляцію для лікування фібриляції передсердь, немає потреби переривати лікування апіксабаном (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Тимчасове припинення лікування препаратом.

Припинення лікування антикоагулянтами (у тому числі апіксабаном) у зв'язку з активною кровотечею, проведенням планової операції або інвазивних процедур підвищує ризик розвитку тромбозу у пацієнтів. Слід уникати перерви у лікуванні, а у випадках, коли лікування апіксабаном необхідно тимчасово припинити (з будь-яких причин), слід якомога швидше відновити прийом препарату.

Пацієнти, які страждають на ТЕЛА, та мають нестабільну гемодинаміку, або пацієнти, які потребують тромболізу чи легеневої емболектомії.

Апіксабан не рекомендується застосувати як альтернативу нефракціонованому гепарину пацієнтам, які страждають на тромбоемболію легеневої артерії та мають нестабільну гемодинаміку або можуть проходити тромболіз чи легенеvu емболектомію, оскільки безпека та ефективність апіксабану у зазначених клінічних ситуаціях не встановлені.

#### Пацієнти з активним раком.

Пацієнти з активним раком можуть мати високий ризик розвитку як венозної тромбоемболії, так і кровотеч. Коли апіксабан розглядається для лікування ТГВ або ТЕЛА у хворих на рак, слід ретельно оцінити переваги та ризики (див. розділ «Протипоказання»).

#### Пацієнти з порушенням функції нирок.

Деякі клінічні дані свідчать про те, що концентрація апіксабану у плазмі крові підвищена у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 15 – 29 мл/хв), що може підвищувати ризик кровотеч. Для профілактики венозної тромбоемболії (ВТЕ) під час планової операції з ендопротезування кульшового або колінного суглоба (ВТЕл), для лікування ТГВ, лікування ТЕЛА та профілактики рецидивів ТГВ та ТЕЛА (ВТЕл) апіксабан слід застосовувати з обережністю пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 15 – 29 мл/хв) (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

Для профілактики інсульту та системної емболії у пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь (НФП), у яких наявні тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну 15 – 29 мл/хв) або рівень сироваткового креатиніну  $\geq 1,5$  мг/дл (133 мкмоль/л) у поєднанні з такими факторами, як вік понад 80 років або маса тіла менше 60 кг, потрібно застосовувати нижчу дозу апіксабану – 2,5 мг двічі на добу (див. розділ «Спосіб застосування»).

Клінічний досвід застосування апіксабану пацієнтам з кліренсом креатиніну  $< 15$  мл/хв або пацієнтам, які знаходяться на діалізі, відсутній, тому апіксабан не рекомендований для застосування цій категорії пацієнтів (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

#### Пацієнти літнього віку.

З віком може підвищуватися ризик виникнення кровотеч (див. розділ «Фармакокінетика»).

Також апіксабан у поєднанні з ацетилсаліциловою кислотою для лікування пацієнтів літнього віку слід застосовувати з обережністю через підвищення ризику виникнення кровотечі.

#### Маса тіла.

Знижена маса тіла ( $< 60$  кг) може підвищити ризик виникнення кровотеч (див. розділ «Фармакокінетика»).

#### Пацієнти з порушенням функції печінки.

Апіксабан протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі (див. розділ «Протипоказання»).

Препарат не рекомендовано застосовувати для лікування пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки (див. розділ «Фармакокінетика»).

Препарат слід з обережністю застосовувати для лікування пацієнтів з легкими або

помірними порушеннями функції печінки (клас А або В за Чайлдом – П'ю) (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

Пацієнтів з підвищеними рівнями ферментів печінки (аланінамінотрансфераза/аспартатамінотрансфераза (АЛТ/АСТ) перевищують верхню межу норми у більше ніж 2 рази) або загальним білірубіном, вищим за верхню межу норми в 1,5 або більше разів, не допускали до участі у клінічних дослідженнях. Тому апіксабан слід з обережністю застосовувати для лікування цієї популяції пацієнтів (див. розділ «Фармакокінетика»). До початку лікування апіксабаном необхідно провести дослідження функцій печінки.

Взаємодії з інгібіторами як цитохрому Р450 3А4 (СYP3А4), так і Р-глікопротеїну (Р-гр).

Апіксабан не рекомендовано призначати пацієнтам, які отримують системне лікування потужними інгібіторами одночасно СYP3А4 та Р-гр, такими як азольні антимікотики (наприклад кетоконазол, ітраконазол, вориконазол та посаконазол) або інгібітори протеази ВІЛ (наприклад ритонавір). Ці лікарські засоби можуть збільшити експозицію апіксабану вдвічі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») або навіть більше за наявності додаткових факторів, здатних підвищувати експозицію апіксабану (таких як тяжке порушення функцій нирок).

Взаємодії з препаратами, які одночасно є індукторами СYP3А4 та Р-гр.

Одночасне застосування апіксабану та потужних препаратів-індукторів СYP3А4 та Р-гр (наприклад рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал або препаратів звіробоя) може призвести до зниження експозиції апіксабану приблизно на 50%. У клінічному дослідженні за участю пацієнтів з фібриляцією передсердь одночасне застосування апіксабану та потужних індукторів СYP3А4 та Р-гр знижувало ефективність антикоагулянту та підвищувало ризик кровотечі порівняно із застосуванням апіксабану як монотерапії.

Для пацієнтів, які одночасно отримують лікування потужними індукторами СYP3А4 та Р-гр, застосовуються нижчезазначені рекомендації (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»):

- апіксабан слід застосовувати з обережністю для профілактики інсульту та системної емболії у пацієнтів з НФП та для профілактики рецидивів ТГВ та ТЕЛА;
- не слід застосовувати апіксабан для лікування ТГВ та ТЕЛА, оскільки його ефективність може бути порушена.

Лабораторні показники.

Результати аналізів згортання крові (наприклад протромбіновий час (ПЧ), міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС) та активований частковий тромбопластиновий час (аЧТЧ)) змінюються відповідно до очікувань у зв'язку з механізмом дії апіксабану. Зміни, виявлені у результатах цих аналізів при застосуванні терапевтичних доз, є незначними та надзвичайно варіативними (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Інформація про допоміжні речовини.

Еліквіс містить лактозу. Цей лікарський препарат не слід приймати пацієнтам з рідкісними

спадковими захворюваннями, пов'язаними з непереносимістю галактози, повною недостатністю лактази або синдромом порушення всмоктування глюкози та галактози.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто практично вільний від натрію.

*Застосування в період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.* Даних про застосування апіксабану вагітним жінкам немає. Дослідження на тваринах не виявили безпосереднього або опосередкованого шкідливого впливу на репродуктивну функцію. Як запобіжний захід рекомендовано уникати застосування апіксабану під час вагітності.

*Період годування груддю.* Наразі невідомо, чи виділяється апіксабан або його метаболіти з грудним молоком людини. Інформація, отримана під час досліджень на тваринах, свідчить про виділення апіксабану у молоко. Неможливо виключити ризик для дитини, яку годують груддю.

Слід прийняти рішення щодо припинення годування груддю або припинення/відмови від лікування апіксабаном, беручи до уваги переваги грудного вигодовування для дитини та переваги лікування для жінки.

*Вплив на репродуктивну функцію.* Дослідження на тваринах, яким безпосередньо вводили апіксабан, не виявили впливу цього препарату на фертильність.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Еліквіс не впливає або майже не впливає на швидкість реакції під час керування автотранспортом або іншими механізмами.

## **Спосіб застосування та дози.**

### Спосіб застосування.

Препарат застосовують перорально. Еліквіс слід приймати, запиваючи водою, з їжею чи без їжі.

Для пацієнтів, які не можуть проковтнути цілі таблетки, таблетки препарату Еліквіс можна подрібнити і суспендувати у воді, 5%-му водному розчині глюкози або у яблучному соку, а також можна змішати з яблучним пюре; після цього одразу застосувати препарат перорально (див. розділ «Фармакокінетика»). Також таблетки препарату Еліквіс можна подрібнити і суспендувати у 60 мл води або 5%-му водному розчині глюкози і одразу ввести через назогастральний зонд (див. розділ «Фармакокінетика»).

Препарат Еліквіс у формі таблеток після подрібнення є стабільним у воді, 5%-му водному розчині глюкози, яблучному соку або яблучному пюре до 4 годин.

### Дозування.

*Профілактика інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь.*

Рекомендована доза препарату Еліквіс становить 5 мг перорально двічі на день.

### *Зниження дози.*

Для пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь та щонайменше двома з таких характеристик як: вік  $\geq 80$  років, маса тіла  $\leq 60$  кг або рівень креатиніну сироватки  $\geq 1,5$  мг/дл (133 мкмоль/л), рекомендована доза препарату Еліквіс становить 2,5 мг перорально двічі на день.

Лікування слід проводити протягом тривалого часу.

*Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), а також профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА.*

Рекомендована доза препарату Еліквіс для лікування гострого тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) становить 10 мг перорально двічі на день протягом перших 7 днів. Потім препарат застосовують у дозуванні 5 мг перорально двічі на день. Згідно з діючими медичними настановами, коротка тривалість лікування (щонайменше 3 місяці) повинна враховувати фактори ризику, що минають (наприклад нещодавнє хірургічне втручання, травма, імобілізація).

Рекомендована доза препарату Еліквіс для профілактики рецидиву ТГВ та ТЕЛА становить 2,5 мг перорально двічі на добу. Якщо пацієнту показана профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА, дозу 2,5 мг двічі на добу слід починати приймати після завершення 6-місячного курсу лікування препаратом Еліквіс у дозі 5 мг двічі на добу або курсу лікування іншим антикоагулянтом, як зазначено у таблиці 10 (також див. «Фармакодинаміка»).

Таблиця 10

### Рекомендації з дозування (ВТЕЛ)

| Показання                                                                                       | Схема застосування                                | Максимальна добова доза |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------|
| Лікування ТГВ або ТЕЛА                                                                          | 10 мг двічі на добу протягом перших 7 днів        | 20 мг                   |
|                                                                                                 | з подальшим застосуванням дози 5 мг двічі на добу | 10 мг                   |
| Профілактика рецидиву ТГВ та/або ТЕЛА після завершення 6-місячного курсу лікування ТГВ або ТЕЛА | 2,5 мг двічі на добу                              | 5 мг                    |

Тривалість загального курсу лікування визначають індивідуально після ретельної оцінки переваг від лікування та ризику кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

### *Пропуск прийому дози.*

Якщо прийом препарату було пропущено, пацієнтові слід негайно прийняти Еліквіс та

продовжувати лікування у звичайному режимі двічі на день.

#### *Заміна препаратів.*

Переведення з парентерального введення антикоагулянтів на лікування апіксабаном (і навпаки) можна проводити в момент прийому наступної запланованої дози (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Ці лікарські засоби не слід застосовувати одночасно.

#### *Переведення з лікування антагоністами вітаміну К на лікування препаратом Еліквіс.*

При переведенні пацієнтів зі схеми лікування антагоністом вітаміну К на лікування препаратом Еліквісом слід припинити застосування варфарину або іншого антагоніста вітаміну К та розпочати лікування препаратом Еліквіс, коли міжнародне нормалізоване співвідношення становитиме  $< 2,0$ .

#### *Переведення з лікування препаратом Еліквіс на лікування антагоністами вітаміну К.*

Переводячи пацієнтів з лікування препаратом Еліквіс на лікування антагоністом вітаміну К, слід продовжувати прийом Еліквісу щонайменше протягом 2 днів після призначення антагоніста вітаміну К. Після двох днів одночасного прийому апіксабану та антагоніста вітаміну К перед прийомом наступної дози Еліквісу визначають міжнародне нормалізоване співвідношення. Комбіноване лікування Еліквісом та антагоністом вітаміну К продовжують, доки міжнародне нормалізоване співвідношення не досягне рівнів  $\geq 2,0$ .

#### *Пацієнти літнього віку.*

Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), а також профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА у дорослих: немає потреби в корекції дози (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Неклапанна фібриляція передсердь: корекція дози не потрібна, за винятком випадків, зазначених вище (див. «Зниження дози» у розділі «Спосіб застосування та дози»).

#### *Порушення функції нирок.*

Щодо пацієнтів з легким або помірним порушенням функції нирок існують такі рекомендації:

- для лікування ТГВ, лікування ТЕЛА та профілактики рецидивів ТГВ або ТЕЛА (ВТЕЛ) корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»);

- для профілактики інсульту та системної емболії у пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь (НФП) та рівнем сироваткового креатиніну  $\geq 1,5$  мг/дл (133 мкмоль/л) у комплексі з такими факторами, як вік понад 80 років або маса тіла менше 60 кг слід застосовувати нижчу дозу апіксабану, як описано вище. У разі відсутності інших критеріїв для зниження дози (вік, маса тіла) корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Щодо пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 15 – 29 мл/хв) існують такі рекомендації (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»):

- для лікування ТГВ, лікування ТЕЛА та профілактики рецидивів ТГВ або ТЕЛА (ВТЕЛ)



апіксабан слід застосовувати з обережністю;

- для профілактики інсульту та системної емболії у пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь (НФП) слід застосовувати нижчу дозу апіксабану – по 2,5 мг двічі на добу.

Клінічний досвід застосування апіксабану пацієнтам з кліренсом креатиніну < 15 мл/хв або пацієнтам, які знаходяться на діалізі, відсутній, тому апіксабан не рекомендований для застосування цій категорії пацієнтів (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

*Порушення функції печінки.*

Еліквіс протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі (див. розділ «Протипоказання»).

Препарат не рекомендовано застосовувати для лікування пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Еліквіс слід з обережністю застосовувати для лікування пацієнтів з легкими або помірними порушеннями функції печінки (клас А або В за класифікацією Чайлда – П'ю); такі пацієнти не потребують корекції дози препарату (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Пацієнтів з підвищеними рівнями ферментів печінки (АЛТ/АСТ перевищують верхню межу норми (ВМН) більш ніж у 2 рази) або загального білірубіну (перевищення ВМП в 1,5 і більше разів) не допускали до участі у клінічних дослідженнях. Тому Еліквіс слід з обережністю застосовувати для лікування цієї групи пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Перед початком лікування апіксабаном необхідно провести дослідження функції печінки.

*Маса тіла.*

Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії ТЕЛА, а також профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА у дорослих: немає потреби в корекції дози (див. розділ «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

Неклапанна фібриляція передсердь: корекція дози не потрібна, за винятком випадків, зазначених вище (див. «Зниження дози» у розділі «Спосіб застосування та дози»).

*Стать.*

Немає потреби в корекції дози (див. розділ «Фармакокінетика»).

*Пацієнти, які проходять процедуру катетерної абляції.*

Пацієнти можуть продовжувати отримувати апіксабан під час катетерної абляції (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Кардіоверсія (неклапанна фібриляція передсердь).*

Лікування апіксабаном можна починати або продовжувати у пацієнтів з НФП, які можуть потребувати кардіоверсії.

У пацієнтів, які раніше не отримували антикоагулянти, слід виключити наявність тромбу лівого передсердя за допомогою методів візуалізації (наприклад, трансезофагеальна ехокардіографія (ТЕЕ) або комп'ютерна томографія (КТ)) перед кардіоверсією відповідно до встановлених медичних рекомендацій.

Пацієнтів, які починають лікування апіксабаном, слід призначати 5 мг препарату двічі на добу протягом щонайменше 2,5 дня (5 разових доз) перед кардіоверсією, щоб забезпечити адекватну антикоагуляцію (див. розділ «Фармакодинаміка»). Якщо пацієнт відповідає критеріям зменшення дози (див. вище підрозділи «Зниження дози» і «Порушення функції нирок»), дозу потрібно знизити до 2,5 мг апіксабану двічі на добу протягом щонайменше 2,5 дня (5 разових доз).

Якщо необхідна кардіоверсія, перед прийомом 5 доз апіксабану слід призначити навантажувальну дозу 10 мг, потім приймати 5 мг двічі на добу. Режим дозування потрібно зменшити до навантажувальної дози 5 мг, а потім 2,5 мг двічі на добу, якщо пацієнт відповідає критеріям зменшення дози (див. вище підрозділи «Зниження дози» і «Порушення функції нирок»). Навантажувальну дозу слід приймати щонайменше за 2 години до кардіоверсії (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Для всіх пацієнтів, які проходять процедуру кардіоверсії, слід мати підтвердження того, що пацієнт отримував апіксабан згідно з призначенням. Рішення про початок і тривалість лікування необхідно приймати згідно зі встановленими рекомендаціями щодо застосування антикоагулянтів пацієнтам, які проходять процедуру кардіоверсії.

Пацієнти із неклапанною фібриляцією передсердь (НФП) або гострим коронарним синдромом (ГКС) та/або черезшкірним коронарним втручанням (ЧКВ)

Існує обмежений досвід застосування апіксабану у рекомендованій дозі пацієнтам із НФП, у комбінації із антитромбоцитарними засобами – пацієнтам із ГКС та/або тим, хто підлягає ЧКВ після досягнення гемостазу (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

*Діти.*

Ефективність та безпека застосування препарату Еліквіс дітям (віком до 18 років) не встановлені. Наявні дані щодо профілактики тромбоемболії описані в розділі «Фармакодинаміка», але рекомендації щодо дозувань не надаються.

### ***Передозування.***

Передозування апіксабану може призвести до зростання ризику виникнення кровотечі. У разі виникнення геморагічних ускладнень необхідно припинити лікування та провести обстеження джерела кровотечі. Слід розглянути ініціювання відповідного лікування, наприклад проведення хірургічного гемостазу, переливання свіжої замороженої плазми або застосування нейтралізуючого засобу для інгібітора фактора Ха.

У ході контрольованих клінічних досліджень пероральне застосування апіксабану здоровим добровольцям в дозах до 50 мг на добу щоденно протягом 3–7 днів (25 мг двічі на день протягом 7 днів або 50 мг один раз на день протягом 3 днів) не призводило до виникнення клінічно

важливих небажаних реакцій.

У здорових осіб застосування активованого вугілля через 2 та 6 годин після прийому 20 мг апіксабану призводило до зниження середньої AUC апіксабану на 50% та 27% відповідно і не впливало на  $C_{max}$  препарату. Застосування активованого вугілля через 2 або 6 годин після прийому апіксабану призводило до зниження періоду напіввиведення апіксабану, який при монотерапії становив 13,4 години, до 5,3 та 4,9 години, відповідно. Таким чином, застосування активованого вугілля може бути корисним для лікування передозування апіксабану або випадкового прийому цього препарату.

Для нейтралізації у разі необхідності антикоагуляції через кровотечу, що становить небезпеку для життя, або неконтрольовану кровотечу існує нейтралізуючий лікарський засіб інгібітора фактора Ха (див. розділ «Особливості застосування»). Можна також розглянути введення концентратів факторів протромбінового комплексу або рекомбінантного фактора VIIa. Оборотноість фармакодинамічних ефектів апіксабану, підтверджена змінами в аналізі утворення тромбіну, була очевидна наприкінці інфузії та досягала вихідних значень у здорових добровольців протягом 4 годин після початку 30-хвилинної інфузії концентрату 4 факторів протромбінового комплексу. Однак клінічний досвід застосування концентрату 4 факторів протромбінового комплексу для усунення кровотечі у осіб, які отримували апіксабан, відсутній. Досвід застосування рекомбінантного фактора VIIa для лікування осіб, що отримують апіксабан, наразі відсутній. Слід розглянути можливість повторного введення рекомбінантного фактора VIIa та підбору дози залежно від нормалізації кровотечі.

У разі значної кровотечі необхідно розглянути можливість консультації лікаря-гематолога.

При однократному застосуванні 5 мг апіксабану перорально, гемодіаліз знижував AUC апіксабану на 14% у осіб з термінальною стадією ниркової недостатності. Тому малоімовірно, що гемодіаліз буде ефективним засобом для лікування передозування апіксабану.

### **Побічні реакції.**

Безпеку апіксабану досліджували у ході 4 клінічних випробувань фази III за участю понад 15 000 пацієнтів: понад 11 000 пацієнтів у дослідженнях НФП та понад 4 000 пацієнтів у дослідженнях лікування ВТЕ (ВТЕл); середня загальна тривалість застосування становила 1,7 року і 221 день відповідно (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Частими небажаними реакціями були кровотеча, контузія, носова кровотеча та гематома (профіль небажаних явищ та частота, класифіковані за показаннями, наведені у таблиці 11).

У дослідженнях НФП загальна частота небажаних реакцій, пов'язаних з кровотечами, у групі апіксабану становила 24,3% у дослідженні порівняння апіксабану з варфарином та 9,6% у дослідженні порівняння апіксабану з аспірином. У дослідженні порівняння апіксабану з варфарином частота значних шлунково-кишкових кровотеч за класифікацією ISTH (Міжнародне товариство з проблем тромбозу та гемостазу) (у тому числі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, нижніх відділів шлунково-кишкового тракту, а також прямої кишки) у пацієнтів, яким застосовували апіксабан, становила 0,76%/рік. Частота значних внутрішньоочних кровотеч за класифікацією ISTH у пацієнтів, яким застосовували апіксабан, становила 0,18 % на рік.

У дослідженнях ВТЕл загальна частота побічних реакцій, пов'язаних з кровотечами, у групі

апіксабану становила 15,6% у дослідженні порівняння апіксабану з еноксапарином/варфарином та 13,3% у дослідженні порівняння апіксабану з плацебо (див. розділ «Фармакодинаміка»).

У таблиці 11 наведено небажані реакції за класами систем органів та частотою: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (від  $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ), рідко (від  $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ), дуже рідко ( $< 1/10\,000$ ), невідомо (неможливо встановити з наявної інформації) для НФП та ВТЕл відповідно.

Таблиця 11

| Небажані реакції                                                                                                                                                     | НФП з одним або декількома факторами ризику | ВТЕл     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------|
| <i>Розлади з боку крові та лімфатичної системи</i>                                                                                                                   |                                             |          |
| Анемія                                                                                                                                                               | Часто                                       | Часто    |
| Тромбоцитопенія                                                                                                                                                      | Нечасто                                     | Часто    |
| <i>Розлади імунітету</i>                                                                                                                                             |                                             |          |
| Гіперчутливість, алергічний набряк та анафілаксія                                                                                                                    | Нечасто                                     | Нечасто  |
| Свербіж                                                                                                                                                              | Нечасто                                     | Нечасто* |
| Ангіоневротичний набряк                                                                                                                                              | Невідомо                                    | Невідомо |
| <i>Розлади з боку нервової системи</i>                                                                                                                               |                                             |          |
| Крововилив у мозок                                                                                                                                                   | Нечасто                                     | Рідко    |
| <i>Розлади з боку органів зору</i>                                                                                                                                   |                                             |          |
| Крововилив у око (включаючи кон'юнктивальну геморагію)                                                                                                               | Часто                                       | Нечасто  |
| <i>Розлади з боку судинної системи</i>                                                                                                                               |                                             |          |
| Кровотеча, гематома                                                                                                                                                  | Часто                                       | Часто    |
| Гіпотонія (у тому числі гіпотонія під час виконання процедур)                                                                                                        | Часто                                       | Нечасто  |
| Внутрішньочеревна кровотеча                                                                                                                                          | Нечасто                                     | Невідомо |
| <i>Розлади з боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння</i>                                                                                          |                                             |          |
| Кровотеча з носа                                                                                                                                                     | Часто                                       | Часто    |
| Кровохаркання                                                                                                                                                        | Нечасто                                     | Нечасто  |
| Кровотечі з дихальних шляхів                                                                                                                                         | Рідко                                       | Рідко    |
| <i>Розлади з боку шлунково-кишкового тракту</i>                                                                                                                      |                                             |          |
| Нудота                                                                                                                                                               | Часто                                       | Часто    |
| Шлунково-кишкова кровотеча                                                                                                                                           | Часто                                       | Часто    |
| Гемороїдальні кровотечі                                                                                                                                              | Нечасто                                     | Нечасто  |
| Кровотечі у ротовій порожнині                                                                                                                                        | Нечасто                                     | Часто    |
| Гематокезія                                                                                                                                                          | Нечасто                                     | Нечасто  |
| Кровотеча з прямої кишки, кровотеча з ясен                                                                                                                           | Часто                                       | Часто    |
| Кровотеча у заочеревинний простір                                                                                                                                    | Рідко                                       | Невідомо |
| <i>Розлади з боку гепатобіліарної системи</i>                                                                                                                        |                                             |          |
| Відхилення у результатах печінкових проб, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, підвищення активності лужної фосфатази крові, підвищення рівня білірубіну крові | Нечасто                                     | Нечасто  |
| Підвищення рівня гамма-глутамінотрансферази                                                                                                                          | Часто                                       | Часто    |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------|
| Підвищення рівня аланінамінотрансферази                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Нечасто    | Часто    |
| <i>Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |          |
| Висип на шкірі                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Нечасто    | Часто    |
| Алопеція                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Нечасто    | Нечасто  |
| Мультиформна еритема                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Дуже рідко | Невідомо |
| Шкірний васкуліт                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Невідомо   | Невідомо |
| <i>Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            |          |
| Крововилив у м'язи                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Рідко      | Нечасто  |
| <i>Розлади нирок та сечовидільної системи</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |            |          |
| Гематурія                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Часто      | Часто    |
| <i>Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                       |            |          |
| Патологічні вагінальні кровотечі, кровотечі з сечостатевого тракту                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Нечасто    | Часто    |
| <i>Розлади загального характеру</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |            |          |
| Кровотеча у місці введення препарату                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Нечасто    | Нечасто  |
| <i>Лабораторні дослідження</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |            |          |
| Позитивний результат тесту на приховану кров                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Нечасто    | Нечасто  |
| <i>Травми, отруєння та ускладнення процедур</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |          |
| Синці                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Часто      | Часто    |
| Кров'янисті виділення з рани після медичної процедури (включаючи гематому після медичної процедури, кровотечу з післяопераційної рани, гематому в місці проколу судини та кровотечу з місця встановлення катетера), виділення з рани, кровотеча з місця хірургічного розрізу (включаючи гематому у місці хірургічного розрізу), оперативна кровотеча | Нечасто    | Нечасто  |
| Травматична кровотеча                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Нечасто    | Нечасто  |

\* У дослідженні CV185057 (довгострокова профілактика ВТЕ) випадки генералізованого свербіжу не спостерігалися.

<sup>†</sup> Термін «Крововилив у мозок» об'єднує всі внутрішньочерепні або внутрішньоспінальні крововиливи (наприклад, геморагічний інсульт, путаменальні, церебелярні, інтравентрикулярні або субдуральні крововиливи).

Застосування апіксабану може бути пов'язане зі збільшенням ризику прихованої або явної кровотечі з будь-яких тканин або органів, що може призвести до постгеморагічної анемії. Симптоми та їх тяжкість будуть змінюватись залежно від локалізації, ступеню та тривалості кровотечі (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

*Звітування про підозрювані побічні реакції.*

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дозволяє здійснювати безперервний моніторинг співвідношення між користю та ризиками, пов'язаними із застосуванням лікарського засобу. Просимо медичних працівників звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Не потребує спеціальних умов зберігання.

**Упаковка.** Таблетки по 5 мг, по 10 таблеток у блістері. По 3, по 6 або по 10 блістерів у пачці з картону. Таблетки по 5 мг, по 14 таблеток у блістері. По 2 блістери у пачці з картону.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Каталент Анагні С.р.л. / Catalent Anagni S.r.l.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Локаліта Фонтана дель Керасо СНЦ, Страда Провінсіале Казіліна, 41, Анагні (ФР), 03012, Італія  
/ Localita' Fontana del Ceraso SNC, Strada Provinciale Casilina, 41, Anagni (FR), 03012, Italy.

або□

**Виробник.**

Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ /

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Бетрібштетте Фрайбург, Мусвальдаль 1, 79090 Фрайбург, Німеччина /

Betriebsstatte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany.

або□

**Виробник.**

Сордз Лабораторіз Анлімітед Компані / Swords Laboratories Unlimited Company.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Бланчардстаун Корпоріт Парк 2 Плаза 254, Дублін 15, D15 T867, Ірландія / Blanchardstown Corporate Park 2 Plaza 254, Dublin 15, D15 T867, Ireland.

або□

**Виробник.**

Пфайзер Ірландія Фармасьютікалз / Pfizer Ireland Pharmaceuticals.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Літтл Коннелл, Ньюбрідж, Ірландія / Little Connell, Newbridge, Ireland.

□ В інструкції, що буде вложена в картонну упаковку, буде зазначений лише один виробник (той, що був задіяний для випуску серії).