***УВАЖАЕМЫЕ ПАЦИЕНТЫ!***

- Не занимайтесь самолечением!

- При появлении первых симптомов заболевания или признаков недомогания незамедлительно обратитесь к врачу!

- Строго выполняйте все назначения врача!

- При подозрении на неэффективность лечения или прогрессирования заболевания срочно обратитесь к врачу!

- Перед началом приема любого препарата внимательно ознакомьтесь с рекомендациями вашего лечащего врача и инструкцией к препарату!

***Помните,* *ВАШЕ ЗДОРОВЬЕ – РЕСУРС для КАЧЕСТВЕННОЙ и ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОЙ ЖИЗНИ!***

***Уважаемые пациенты, позаботьтесь о своем здоровье сейчас, пока оно не стало беспокоить Вас!***

**Вся** **информация по перечисленным лекарственным препаратам носит справочный характер и не может заменить официальную инструкцию к лекарственному препарату и рекомендации лечащего врача.**

**Информация по ЛС представлена из государственного реестра лекарственных препаратов, официальный сайт:**

<https://grls.minzdrav.gov.ru/>

**и из регистра лекарственных средств России, официальный сайт:**

<https://www.rlsnet.ru/products/rls-spravocnik-lekarstv-21>

***Апиксабан***

- таблетки по 2,5; 5 мг, дозу и кратность определяет лечащий врач, препарат принимают внутрь, 2 раза в день через равные временные промежутки, независимо от приема пищи.

- Условия хранения: при температуре не выше 25 град.

***- Побочные действия:***

Подобно всем лекарственным препаратам препарат АПИКСАБАН может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех. Прекратите прием препарата АПИКСАБАН и немедленно обратитесь за медицинской помощью в случае возникновения у Вас признаков, тяжелых нежелательных реакций!

*Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующему (классификация Всемирной организации здравоохранения): очень часто — не менее 10%; часто — не менее 1%, но менее 10%; нечасто — не менее 0,1%, но менее 1%; редко — не менее 0,01%, но менее 0,1%; очень редко — менее 0,01%, включая отдельные сообщения.*

Прекратите прием препарата АПИКСАБАН и немедленно обратитесь за медицинской помощью в случае возникновения признаков:

• **гиперчувствительности, аллергического отека, анафилаксии**, **которые наблюдались нечасто** (могут возникать не более чем у 1 человека из 100) – затрудненное дыхание или глотание, отек лица, губ, языка или горла, головокружение, помутнение сознания; сильный зуд кожи;

• **внутричерепного кровоизлияния, которое наблюдалось нечасто** (может возникать не более чем у 1 человека из 100) – внезапная сильная головная боль, рвота, помутнение сознания, судороги;

• **внутрибрюшного кровотечения, которое наблюдалось нечасто** (может возникать не более чем у 1 человека из 100) или забрюшинного кровотечения, которое наблюдалось редко (может возникать не более чем у 1 человека из 1 000) – внезапная сильная слабость, холодный пот, головокружение, потемнение в глазах, бледность, учащенное сердцебиение, напряжение мышц живота, боль в животе, отдающая в грудь или спину;

• **желудочно-кишечного кровотечения, которое наблюдалось часто** (может

возникать не более чем у 1 человека из 10) – кровавая рвота, черный или кровавый

стул.

***Другие возможные нежелательные реакции,*** которые могут наблюдаться при приеме препарата АПИКСАБАН:

**Часто** (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):

• слабость, повышенная утомляемость, в анализах – уменьшение числа эритроцитов и гемоглобина (признаки анемии);

• кровоизлияния и синяки (гематомы);

• кровоподтеки на глазном яблоке или веке (кровоизлияния в ткани глазного яблока и коньюктиву);

• носовое кровотечение;

• кровь при опорожнении кишечника, видимая кровь в кале (кровотечение из прямой кишки);

• кровь во рту, кровоточивость десен;

• кровь в моче, либо наличие крови или эритроцитов в анализе мочи (гематурия);

• легкое возникновение ушибов.

**Нечасто** (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):

• кожный зуд или кожная сыпь;

• низкое артериальное давление (артериальная гипотензия);

• кровохарканье;

• кровотечение из геморроидальных вен (геморроидальное кровотечение), во рту;

• алая (неизмененная) кровь в кале;

• межменструальные кровотечения, кровотечения из половых органов

(урогенитальные кровотечения);

• кровотечения при легкой травме, либо после незначительных медицинских

манипуляций, таких как стоматологические процедуры, взятие крови на анализ,

инъекции;

• кровотечение во время операции, из послеоперационной раны, кровотечение или

гематома в месте хирургического разреза;

• изменения в анализах крови, такие как уменьшение числа тромбоцитов

(тромбоцитопения), повышение активности печеночных ферментов

аланиламинотрансферазы (АЛТ или АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ или

АсАТ), повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), повышение

концентрации билирубина, а также положительная реакция при анализе кала на

скрытую кровь.

**Редко** (могут возникать не более чем у 1 человека из 1 000):

• кровотечение из дыхательных путей;

• кровоизлияния в мышцы.

**Сообщение о нежелательных реакциях**

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом.

К ним также относятся любые нежелательные реакции, не указанные в листке- вкладыше.

Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую (см. ниже). Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

*Российская Федерация*

*109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1*

*Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)*

*Телефон: +7 800 550-99-03*

*Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru*

Сайт в информационно-телекоммуникационной

сети

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

***Более подробную информацию о ЛС можно узнать по ссылке на сайте ГРЛС:***

[***https://grls.pharm-portal.ru/grls/1ad4e448-0a17-4d54-9754-3791c0b68b40***](https://grls.pharm-portal.ru/grls/1ad4e448-0a17-4d54-9754-3791c0b68b40)

***и РЛС:***

[***https://www.rlsnet.ru/active-substance/apiksaban-3099***](https://www.rlsnet.ru/active-substance/apiksaban-3099)

[**https://www.rlsnet.ru/drugs/elikvis-43293**](https://www.rlsnet.ru/drugs/elikvis-43293)

***Данные клинических исследований***

*Следующие клинически значимые побочные эффекты более подробно описаны в разделе «Меры предосторожности»:*

Поскольку клинические исследования проводятся в самых разных условиях, показатели частоты возникновения побочных эффектов, наблюдаемые в клинических исследованиях одного ЛС, не следует сравнивать с показателями, наблюдаемыми в клинических исследованиях другого ЛС, и они могут не отражать показатели, наблюдаемые на практике.

***Снижение риска развития инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий***

Безопасность применения апиксабана оценивали в ходе исследований *ARISTOTLE* и *AVERROES* (см. ***Клинические исследования***) с участием 11284 пациентов, принимавших апиксабан в дозе 5 мг 2 раза/сут, и 602 пациентов, принимавших апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. Продолжительность воздействия апиксабана составляла ≥12 мес для 9375 пациентов и ≥24 мес для 3369 пациентов в ходе этих 2 исследований. В исследовании *ARISTOTLE* средняя продолжительность воздействия составляла 89 нед (>15000 пациенто-лет). В исследовании *AVERROES* средняя продолжительность воздействия составляла примерно 59 нед (>3000 пациенто-лет).

Наиболее частой причиной прекращения терапии в обоих исследованиях были побочные эффекты, связанные с кровотечением; в исследовании *ARISTOTLE* прекращение терапии произошло у 1,7% и 2,5% пациентов, принимавших апиксабан и варфарин соответственно, а в исследовании *AVERROES* — у 1,5% и 1,3% пациентов, принимавших апиксабан и ацетилсалициловую кислоту соответственно.

***Кровотечения у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в исследованиях ARISTOTLE и AVERROES***

В таблицах представлены данные о количестве пациентов, у которых в период лечения возникло большое кровотечение, и частоте кровотечений (процент пациентов, у которых произошло хотя бы одно кровотечение на 100 пациенто-лет) в исследованиях *ARISTOTLE* и *AVERROES*.

Таблица

**Случаи кровотечения у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в исследовании *ARISTOTLE*\***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Случаи кровотечения** | **Апиксабан, (N=9088), n (на 100 пациенто-лет)** | **Варфарин, (N=9052), n (на 100 пациенто-лет)** | **Отношение рисков(95% ДИ)** | **Значение p** |
| Большое кровотечение1 | 327 (2,13) | 462 (3,09) | 0,69 (0,60; 0,80) | <0,0001 |
| Внутричерепное кровоизлияние2 | 52 (0,33) | 125 (0,82) | 0,41(0,30; 0,57) | — |
| Геморрагический инсульт3 | 38 (0,24) | 74 (0,49) | 0,51 (0,34; 0,75) | — |
| Другие внутричерепные кровоизлияния | 15 (0,10) | 51 (0,34) | 0,29 (0,16; 0,51) | — |
| Желудочно-кишечные кровотечения4 | 128 (0,83) | 141 (0,93) | 0,89 (0,70; 1,14) | — |
| Фатальное кровотечение5 | 10 (0,06) | 37 (0,24) | 0,27 (0,13; 0,53) | — |
| Внутричерепное кровоизлияние | 4 (0,03) | 30 (0,20) | 0,13 (0,05; 0,37) | — |
| Невнутричерепное кровоизлияние | 6 (0,04) | 7 (0,05) | 0,84 (0,28; 2,15) | — |

\* Случаи кровотечения в каждой подкатегории учитывались один раз для каждого пациента, но пациенты могли вносить вклад в события, связанные с несколькими конечными точками. Случаи кровотечения учитывались в течение периода лечения или в течение 2 дней после прекращения терапии в рамках исследования (периода лечения).

1 Определяется как клинически явное кровотечение, сопровождающееся одним или более из следующих признаков: снижение уровня Hb на ≥2 г/дл, переливание ≥2 ед. эритроцитарной массы, критическая локализация очага кровотечения: внутричерепное, интраспинальное, внутриглазное, в перикардиальную полость, внутрисуставное, внутримышечное с компартмент-синдромом, забрюшинное или с летальным исходом.

2 Внутричерепное кровоизлияние включает внутримозговое, внутрижелудочковое, субдуральное и субарахноидальное кровоизлияние. Любой тип геморрагического инсульта определялся и учитывался как большое внутричерепное кровоизлияние.

3 Анализ данных периода лечения основан на данных выборки для оценки безопасности, по сравнению с анализом данных выборки по назначенному лечению, представленном в разделе ***Клинические исследования***.

4 Желудочно-кишечное кровотечение включает кровотечение из верхних отделов ЖКТ, нижних отделов ЖКТ и кровотечение из прямой кишки.

5 Фатальное кровотечение — это констатированная смерть, основной причиной которой было внутричерепное кровоизлияние или невнутричерепное кровоизлияние в течение периода лечения.

Таблица

**Случаи кровотечения у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в исследовании AVERROES**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Случаи кровотечения** | **Апиксабан, (N=2798), n (%/год)** | **Ацетилсалициловая кислота (N=2780), n (%/год)** | **Отношение рисков (95% ДИ)** | **Значение p** |
| Большое кровотечение | 45 (1,41) | 29 (0,92) | 1,54 (0,96; 2,45) | 0,07 |
| Фатальное кровотечение | 5 (0,16) | 5 (0,16) | 0,99 (0,23; 4,29) | — |
| Внутричерепное кровоизлияние | 11 (0,34) | 11 (0,35) | 0,99 (0,39; 2,51) | — |

События, связанные с каждой конечной точкой, учитывались по одному на каждого пациента, но пациенты могли вносить вклад в события, связанные с несколькими конечными точками.

***Другие побочные эффекты***

О реакциях гиперчувствительности (включая лекарственную гиперчувствительность, такую как кожная сыпь, и анафилактические реакции, такие как аллергический отек) и обмороках сообщалось у <1% пациентов, принимавших апиксабан.

***Профилактика ТГВ после операции по эндопротезированию тазобедренного или коленного сустава***

Безопасность применения апиксабана оценивали в ходе 1 исследования II фазы и 3 исследований III фазы с участием 5924 пациентов, принимавших апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза/сут, перенесших обширное ортопедическое хирургическое вмешательство на нижних конечностях (плановая операция по эндопротезированию тазобедренного или коленного сустава), продолжительность периода лечение которых составляла до 38 дней.

В общей сложности у 11% пациентов, принимавших апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза/сут, наблюдались побочные эффекты.

Данные по кровотечениям, наблюдавшимся в период лечения в исследованиях III фазы, представлены в таблице. Кровотечения оценивались в каждом исследовании, начиная с момента приема первой дозы ДВ в двойном слепом режиме лечения в рамках исследования.

Таблица

**Кровотечения, наблюдавшиеся в период лечения у пациентов, перенесших плановую операцию по эндопротезированию тазобедренного или коленного сустава**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Конечная точка (кровотечения)\*** | **Исследование *ADVANCE-3* Эндопротезирование тазобедренного сустава** | | **Исследование *ADVANCE-2* Эндопротезирование коленного сустава** | | **Исследование *ADVANCE-1* Эндопротезирование коленного сустава** | |
| **Апиксабан, 2,5 мг, перорально 2 раза/сут, в течение (35±3) дней** | **Эноксапарин, 40 мг, п/к 1 раз/сут, в течение (35±3) дней** | **Апиксабан, 2,5 мг, перорально 2 раза/сут, в течение (12±2) дней** | **Эноксапарин, 40 мг, п/к 1 раз/сут, в течение (12±2) дней** | **Апиксабан, 2,5 мг, перорально 2 раза/сут, в течение (12±2) дней** | **Эноксапарин, 30 мг, п/к каждые 12 ч, в течение (12±2) дней** |
| Прием 1-й дозы через 12–24 ч после операции | Введение 1-й дозы за 9–15 ч до операции | Прием 1-й дозы через 12–24 ч после операции | Введение 1-й дозы за 9–15 ч до операции | Прием 1-й дозы через 12–24 ч после операции | Введение 1-й дозы через 12–24 ч после операции |
| Все пациенты, получившие лечение | N=2673 | N=2659 | N=1501 | N=1508 | N=1596 | N=1588 |
| Большое кровотечение (включая область хирургического вмешательства) | 22 (0,82%)1 | 18 (0,68%) | 9 (0,60%)2 | 14 (0,93%) | 11 (0,69%) | 22 (1,39%) |
| Фатальное кровотечение | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0,06%) |
| Снижение уровня Hb ≥2 г/дл | 13 (0,49%) | 10 (0,38%) | 8 (0,53%) | 9 (0,60%) | 10 (0,63%) | 16 (1,01%) |
| Переливание ≥2 ед. эритроцитарной массы | 16 (0,60%) | 14 (0,53%) | 5 (0,33%) | 9 (0,60%) | 9 (0,56%) | 18 (1,13%) |
| Критическая локализация очага кровотечения3 | 1 (0,04%) | 1 (0,04%) | 1 (0,07%) | 2 (0,13%) | 1 (0,06%) | 4 (0,25%) |
| Большое кровотечение + клинически значимое небольшое кровотечение | 129 (4,83%) | 134 (5,04%) | 53 (3,53%) | 72 (4,77%) | 46 (2,88%) | 68 (4,28%) |
| Все кровотечения | 313 (11,71%) | 334 (12,56%) | 104 (6,93%) | 126 (8,36%) | 85 (5,33%) | 108 (6,80%) |

\* Все критерии оценки кровотечения включали кровотечение в области хирургического вмешательства.

1 Включает 13 пациентов со случаями большого кровотечения, которое произошло до приема 1-й дозы апиксабана (принимаемой через 12–24 ч после операции).

2 Включает 5 пациентов со случаями большого кровотечения, которое произошло до приема 1-й дозы апиксабана (принимаемой через 12–24 ч после операции).

3 Включает внутричерепное, интраспинальное, внутриглазное, в перикардиальную полость, оперированный сустав (потребовавшее повторной хирургической операции или вмешательства), внутримышечное с компартмент-синдромом или забрюшинное кровотечение. Кровотечение в оперированный сустав, потребовавшее повторной хирургической операции или вмешательства, наблюдалось у всех пациентов с этой категорией кровотечения. События и показатели событий включают 1 пациента, получавшего эноксапарин в ходе исследования *ADVANCE-1,* у которого также было внутричерепное кровоизлияние.

Побочные эффекты, наблюдавшиеся у ≥1% пациентов, перенесших операцию по эндопротезированию тазобедренного или коленного сустава в ходе 1-го исследования II фазы и 3 исследований III фазы, перечислены в таблице.

Таблица

**Побочные эффекты, наблюдавшиеся у ≥1% пациентов в каждой из групп лечения, перенесших операцию по эндопротезированию тазобедренного или коленного сустава**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Побочные эффекты** | **Апиксабан, n (%), 2,5 мг перорально 2 раза/сут, N=5924** | **Эноксапарин, n (%), 40 мг п/к 1 раз/сут *или* 30 мг п/к каждые 12 ч, N=5904** |
| Тошнота | 153 (2,6) | 159 (2,7) |
| Анемия (включая послеоперационную и геморрагическую анемию и соответствующие лабораторные показатели) | 153 (2,6) | 178 (3,0) |
| Контузия | 83 (1,4) | 115 (1,9) |
| Кровотечение (включая гематомы, вагинальные и уретральные кровотечения) | 67 (1,1) | 81 (1,4) |
| Постпроцедурное кровотечение (включая постпроцедурную гематому, раневое кровотечение, гематому в месте прокола сосуда и кровотечение в месте установки катетера) | 54 (0,9) | 60 (1,0) |
| Повышение уровня трансаминаз (включая повышение и отклонение от нормы уровня АЛТ) | 50 (0,8) | 71 (1,2) |
| Повышение уровня АСТ | 47 (0,8) | 69 (1,2) |
| Повышение уровня ГГТ | 38 (0,6) | 65 (1,1) |

Ниже приведены менее частые побочные эффекты у пациентов, принимавших апиксабан, перенесших операцию по эндопротезированию тазобедренного или коленного сустава, наблюдавшиеся с частотой от ≥0,1% до <1%.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* тромбоцитопения (включая снижение количества тромбоцитов).

*Со стороны сосудов:* артериальная гипотензия (включая интраоперационную гипотензию).

*Со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения:* носовое кровотечение.

*Со стороны ЖКТ:* желудочно-кишечное кровотечение (включая кровавую рвоту и мелену), гематохезия.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* отклонение от нормы биохимических показателей функции печени, повышение уровня ЩФ в крови, повышение уровня билирубина в крови.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* гематурия (включая соответствующие лабораторные показатели).

*Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:* выделения из раны, кровотечение в месте разреза (включая гематому в месте разреза), операционное кровотечение.

Менее частые побочные эффекты у пациентов, принимавших апиксабан, перенесших операцию по эндопротезированию тазобедренного или коленного сустава, наблюдавшиеся с частотой <0,1%: кровоточивость десен, кровохарканье, повышенная чувствительность, кровоизлияние в мышцы, внутриглазное кровоизлияние (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровотечение из прямой кишки.

*Лечение ТГВ и легочной эмболии и снижение риска возникновения рецидива ТГВ или легочной эмболии*

Безопасность применения апиксабана оценивали в ходе исследований *AMPLIFY* и *AMPLIFY-EXT* с участием 2676 пациентов, принимавших апиксабан в дозе 10 мг 2 раза/сут, 3359 пациентов, принимавших апиксабан в дозе 5 мг 2 раза/сут, и 840 пациентов, принимавших апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза/сут.

Частыми побочными эффектами (≥1%) были кровоточивость десен, носовое кровотечение, контузия, гематурия, кровотечение из прямой кишки, гематома, меноррагия и кровохарканье.

*Исследование AMPLIFY.* В ходе исследования *AMPLIFY* средняя продолжительность воздействия для апиксабана составляла 154 дня, а для эноксапарина/варфарина — 152 дня. Побочные эффекты, связанные с кровотечением, наблюдались у 417 (15,6%) пациентов, получавших терапию апиксабаном, по сравнению с 661 (24,6%) пациентом, получавшим терапию эноксапарином/варфарином. В ходе исследования *AMPLIFY* частота прекращения терапии вследствие возникновения кровотечений составляла 0,7% среди пациентов, получавших терапию апиксабаном, по сравнению с 1,7% среди пациентов, получавших терапию эноксапарином/варфарином.

В исследовании *AMPLIFY* терапия апиксабаном статистически достоверно превосходила терапию эноксапарином/варфарином по показателям первичной конечной точки безопасности — большому кровотечению (ОР 0,31; 95% ДИ: 0,17; 0,55; р<0,0001).

Обобщенные данные по кровотечениям, полученные в ходе исследования *AMPLIFY*, приведены в таблице.

Таблица

**Данные по кровотечениям в исследовании *AMPLIFY***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Случаи кровотечения** | **Апиксабан, (N=2676), n (%)** | **Эноксапарин/варфарин (N=2689), n (%)** | **ОР (95% ДИ)** |
| Большое кровотечение | 15 (0,6) | 49 (1,8) | 0,31 (0,17; 0,55) p<0,0001 |
| Клинически значимое небольшое кровотечение | 103 (3,9) | 215 (8,0) | — |
| Большое кровотечение + клинически значимое небольшое кровотечение | 115 (4,3) | 261 (9,7) | — |
| Малое кровотечение | 313 (11,7) | 505 (18,8) | — |
| Все кровотечения | 402 (15,0) | 676 (25,1) | — |

События, связанные с каждой конечной точкой, учитывались по одному на каждого пациента, но пациенты могли вносить вклад в события, связанные с несколькими конечными точками.

Побочные эффекты, наблюдавшиеся у ≥1% пациентов в ходе исследования *AMPLIFY*, перечислены в таблице.

Таблица

**Побочные эффекты, наблюдавшиеся у ≥1% пациентов, получавших лечение по поводу ТГВ и легочной эмболии в рамках исследования *AMPLIFY***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Побочные эффекты** | **Апиксабан (N=2676), n (%)** | **Эноксапарин/варфарин (N=2689), n (%)** |
| Носовое кровотечение | 77 (2,9) | 146 (5,4) |
| Контузия | 49 (1,8) | 97 (3,6) |
| Гематурия | 46 (1,7) | 102 (3,8) |
| Меноррагия | 38 (1,4) | 30 (1,1) |
| Гематома | 35 (1,3) | 76 (2,8) |
| Кровохарканье | 32 (1,2) | 31 (1,2) |
| Кровотечение из прямой кишки | 26 (1,0) | 39 (1,5) |
| Кровоточивость десен | 26 (1,0) | 50 (1,9) |

*Исследование AMPLIFY-EXT.* В ходе исследования *AMPLIFY-EXT* средняя продолжительность воздействия для апиксабана составляла примерно 330 дней, а для плацебо — 312 дней. Побочные эффекты, связанные с кровотечением, наблюдались у 219 (13,3%) пациентов, принимавших апиксабан, по сравнению с 72 (8,7%) пациентами, принимавшими плацебо. В ходе исследования *AMPLIFY-EXT* частота прекращения терапии вследствие возникновения кровотечений составляла приблизительно 1% у пациентов, принимавших апиксабан, по сравнению с 0,4% среди пациентов в группе плацебо.

Обобщенные данные по кровотечениям, полученные в ходе исследования *AMPLIFY-EXT,* приведены в таблице.

Таблица

**Данные по кровотечениям в исследовании *AMPLIFY-EXT***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Случаи кровотечения** | **Апиксабан, 2,5 мг 2 раза/сут (N=840), n (%)** | **Апиксабан, 5 мг 2 раза/сут (N=811), n (%)** | **Плацебо (N=826), n (%)** |
| Большое кровотечение | 2 (0,2) | 1 (0,1) | 4 (0,5) |
| Клинически значимое небольшое кровотечение | 25 (3,0) | 34 (4,2) | 19 (2,3) |
| Большое кровотечение + клинически значимое небольшое кровотечение | 27 (3,2) | 35 (4,3) | 22 (2,7) |
| Малое кровотечение | 75 (8,9) | 98 (12,1) | 58 (7,0) |
| Все кровотечения | 94 (11,2) | 121 (14,9) | 74 (9,0) |

События, связанные с каждой конечной точкой, учитывались по одному на каждого пациента, но пациенты могли вносить вклад в события, связанные с несколькими конечными точками.

Побочные эффекты, наблюдавшиеся у ≥1% пациентов в ходе исследования *AMPLIFY-EXT,* перечислены в таблице.

Таблица

**Побочные эффекты, наблюдавшиеся у ≥1% пациентов, получавших дополнительное лечение по поводу ТГВ и легочной эмболии в рамках исследования *AMPLIFY-EXT***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Побочные эффекты** | **Апиксабан, 2,5 мг 2 раза/сут (N=840), n (%)** | **Апиксабан, 5 мг 2 раза/сут (N=811), n (%)** | **Плацебо (N=826), n (%)** |
| Носовое кровотечение | 13 (1,5) | 29 (3,6) | 9 (1,1) |
| Гематурия | 12 (1,4) | 17 (2,1) | 9 (1,1) |
| Гематома | 13 (1,5) | 16 (2,0) | 10 (1,2) |
| Контузия | 18 (2,1) | 18 (2,2) | 18 (2,2) |
| Кровоточивость десен | 12 (1,4) | 9 (1,1) | 3 (0,4) |

*Другие побочные эффекты.* Ниже приведены менее частые побочные эффекты у пациентов, принимавших апиксабан в рамках исследований *AMPLIFY* или *AMPLIFY-EXT,* наблюдавшиеся с частотой от ≥0,1% до <1%.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* геморрагическая анемия.

*Со стороны ЖКТ:* гематохезия, геморроидальное кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, кровавая рвота, мелена, анальное кровотечение.

*Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:* раневое кровотечение, постпроцедурное кровотечение, травматическая гематома, периорбитальная гематома.

*Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:* кровоизлияние в мышцу.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* вагинальное кровотечение, метроррагия, менометроррагия, кровотечение из половых органов.

*Со стороны сосудов:*кровоизлияния.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* экхимозы, кожные геморрагии, петехии.

*Со стороны органа зрения:* кровоизлияние в конъюнктиву, кровоизлияние в сетчатку, кровоизлияние в глаз.

*Лабораторные и инструментальные данные:* наличие крови в моче, положительный результат анализа на скрытую кровь, скрытая кровь, повышенное содержание эритроцитов в моче.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* гематома в месте инъекции, гематома в месте прокола сосуда.

**Меры предосторожности**

Преждевременное прекращение терапии любым антикоагулянтом для перорального приема, включая апиксабан, при отсутствии адекватной альтернативной антикоагулянтной терапии повышает риск возникновения тромботических событий. В ходе клинических исследований у пациентов с фибрилляцией предсердий при переходе с терапии апиксабаном на терапию варфарином наблюдалось повышение показателя частоты развития инсультов. Если прием апиксабана прекращен по причине, не связанной с патологическим кровотечением или завершением курса терапии, следует рассмотреть возможность назначения другого антикоагулянтного ЛС (см. ***Клинические исследования***).

***Кровотечения***

Применение апиксабана повышает риск возникновения кровотечений и может вызывать серьезные, потенциально фатальные кровотечения (см. «Побочные действия»).

Одновременное применение ЛС, влияющих на гемостаз, повышает риск возникновения кровотечений. К ним относятся ацетилсалициловая кислота и другие антитромбоцитарные ЛС, другие антикоагулянты, гепарин, тромболитические ЛС, СИОЗС, СИОЗСН и НПВС (см. «Взаимодействия»).

Следует проинформировать пациентов о признаках и симптомах кровопотери и необходимости немедленного обращения в отделение неотложной помощи. Терапию апиксабаном у пациентов с активным патологическим кровотечением следует отменить.

***Нейтрализация антикоагулянтного эффекта.***

Существует ЛС, способное нейтрализовать активность апиксабана в отношении фактора Xa. Можно ожидать, что фармакодинамический эффект апиксабана будет сохраняться в течение по крайней мере 24 ч после приема последней дозы, т.е. в течение примерно двух T1/2 апиксабана. Можно рассмотреть возможность применения концентрата протромбинового комплекса, концентрата активированного протромбинового комплекса или рекомбинантного фактора VIIa, но их применение в клинических исследованиях не оценивалось (см. «Фармакология»). При применении концентрата протромбинового комплекса мониторинг антикоагуляционного эффекта апиксабана с помощью анализа на свертываемость крови (показатели ПВ, МНО или АЧТВ) или анти-Xa-активности не имеет смысла и не рекомендуется. Применение активированного угля для перорального приема снижает всасывание апиксабана, тем самым снижая его концентрацию в плазме крови (см. «Передозировка»).

Гемодиализ, по-видимому, не оказывает существенного влияния на экспозицию апиксабана (см. «Фармакология»). Ожидается, что протамина сульфат и витамин K не будут оказывать влияние на антикоагулянтную активность апиксабана. Опыт применения антифибринолитических ЛС (транексамовая кислота, аминокапроновая кислота) у пациентов, принимающих апиксабан, отсутствует. Опыт применения системных кровоостанавливающих ЛС (десмопрессин) у пациентов, принимающих апиксабан, отсутствует, и не ожидается, что они будут эффективны в качестве ЛС устраняющих его действие.

***Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция***

При проведении нейроаксиальной анестезии (спинальной/эпидуральной анестезии) или спинальной/эпидуральной пункции у пациентов, получающих антитромботические ЛС для профилактики тромбоэмболических осложнений, существует риск развития эпидуральной или спинальной гематомы, которая может привести к длительному или необратимому параличу.

Риск развития таких событий может повышаться при использовании после хирургического вмешательства постоянных эпидуральных катетеров или при одновременном применении ЛС, влияющих на гемостаз. Постоянные эпидуральные или интратекальные катетеры не следует удалять ранее чем через 24 ч после последнего приема апиксабана. Следующую дозу апиксабана следует принять не ранее чем через 5 ч после удаления катетера. Риск также может возрастать при травматической или повторной эпидуральной или спинномозговой пункции. В случае травматической пункции прием апиксабана следует отложить на 48 ч.

Следует тщательно наблюдать за пациентами на предмет признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость в ногах, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). Если наблюдаются неврологические нарушения, необходимо проведение срочной диагностики и лечения. Перед проведением нейроаксиального вмешательства врачу следует оценить соотношение потенциальной пользы и возможного риска для пациентов, которые получают антикоагулянтную терапию или будут ее получать для профилактики тромбоза.

***Пациенты с протезированными клапанами сердца***

Безопасность и эффективность применения апиксабана у пациентов с протезированными клапанами сердца не изучались. Поэтому применение апиксабана у таких пациентов не рекомендуется.

***Острая легочная эмболия у гемодинамически нестабильных пациентов или пациентов, которым требуется проведение тромболизиса или легочной эмболэктомии***

Не рекомендуется применение апиксабана в качестве альтернативы нефракционированному гепарину для проведения начальной терапии у пациентов с легочной эмболией, у которых наблюдается гемодинамическая нестабильность или которым может потребоваться проведение тромболизиса или легочной эмболэктомии.

***Повышенный риск тромбоза у пациентов с антифосфолипидным синдромом с тройной положительной реакцией***

Не рекомендуется применение пероральных антикоагулянтов прямого действия, включая апиксабан, у пациентов с антифосфолипидным синдромом с тройной положительной реакцией. У пациентов с антифосфолипидным синдромом (особенно с тройной положительной реакцией (положительная реакция на волчаночный антикоагулянт, кардиолипиновые антитела и антитела к бета2-гликопротеину I) терапия пероральными антикоагулянтами прямого действия ассоциировалась с повышением частоты возникновения повторных тромботических событий по сравнению с терапией антагонистами витамина K.

***Особые группы пациентов***

*Пожилой возраст.*

Из общего числа участников клинических исследований *ARISTOTLE* и *AVERROES* >69% пациентов были в возрасте 65 лет и старше, а >31% — в возрасте 75 лет и старше. В клинических исследованиях *ADVANCE-1, ADVANCE-2*и *ADVANCE-3* 50% пациентов были в возрасте 65 лет и старше, а 16% — в возрасте 75 лет и старше. В клинических исследованиях *AMPLIFY* и *AMPLIFY-EXT* >32% пациентов были в возрасте 65 лет и старше и >13% — в возрасте 75 лет и старше. Клинически значимых различий в безопасности и эффективности применения апиксабана при сравнении показателей пациентов в разных возрастных группах не наблюдалось.

*Почечная недостаточность.*

Снижение риска развития инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий: рекомендуемая доза апиксабана составляет 2,5 мг 2 раза/сут для пациентов по крайней мере с двумя из следующих характеристик (см. «Способ применения и дозы»):

- возраст ≥80 лет;

- масса тела ≤60 кг;

- креатинин сыворотки крови ≥1,5 мг/дл.

*Пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, находящиеся на диализе:*

В исследованиях клинической эффективности и безопасности применения апиксабана пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, находящиеся на диализе, участие не принимали. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на прерывистом гемодиализе, прием апиксабана в обычно рекомендуемой дозе (см. «Способ применения и дозы») приведет к показателям концентрации апиксабана и фармакодинамической активности сопоставимым с таковыми, которые наблюдались в ходе исследования *ARISTOTLE* (см. «Фармакология»). Неизвестно, будет ли при таких показателях концентрации наблюдаться такое же снижение риска развития инсульта и возникновения кровотечений у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе, как это наблюдалось в ходе исследования *ARISTOTLE*.

*Профилактика ТГВ после операции по эндопротезированию тазобедренного или коленного сустава, лечение ТГВ и легочной эмболии и снижение риска возникновения рецидива ТГВ и легочной эмболии:*

Коррекция дозы для пациентов с нарушениями функции почек, включая пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе, не рекомендуется (см. «Способ применения и дозы»). В ходе клинических исследований эффективности и безопасности применения апиксабана не принимали участие пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, находящиеся на диализе, или пациенты с Cl креатинина <15 мл/мин; поэтому рекомендации по дозированию основаны на данных фармакокинетических и фармакодинамических параметров (анти-Xa-активность) пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе (см. «Фармакология»).

*Печеночная недостаточность.*

Пациентам с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (класс A по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется.

Поскольку у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс B по классификации Чайлд-Пью) могут наблюдаться нарушения внутреннего пути активации свертывания крови, а клинический опыт применения апиксабана у таких пациентов ограничен, какие-либо рекомендации по дозированию не могут быть предоставлены (см. «Фармакология»).

Применение апиксабана у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) не рекомендуется (см. «Фармакология»).