



АПИТРОКСАР

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название: Апитроксар.

Международное непатентованное название: аписабан.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Аписабан 5 мг

Вспомогательные вещества: лактоза безводная, микрокристаллическая целлюлоза, натрия кроскармеллоза, натрия лаурилсульфат, магния стеарат, опадрай розовый.

Фармакофармацевтическая группа: Антикоагулянт прямого действия, селективный ингибитор фактора свертывания крови Ха (Fxa).

Код АТХ: B01AF02.

Фармакологическое действие:

Фармакодинамика:

Антикоагулянт прямого действия, селективный ингибитор фактора свертывания крови Ха (Fxa). Аписабан представляет собой мощный прямой ингибитор Fxa, обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента. Препарат предназначен для перорального применения. Для реализации антитромботической активности аписабан не требует наличия антитромбина III. Аписабан ингибирует свободный и связанный Fxa, а также активность протомбиназы. Аписабан не оказывает непосредственного прямого влияния на агрегацию тромбоцитов, но опосредованно ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином. За счет ингибирования активности Fxa аписабан предотвращает образование тромбина и тромбозов. В результате подавления Fxa изменяются значения показателей системы свертывания крови: удлиняется протромбиновое время, АЧТВ и происходит увеличение МНО. Изменения этих показателей при применении препарата в терапевтической дозе незначительны и в большой степени варьируемы. Поэтому использование их с целью оценки фармакодинамической активности аписабана не рекомендуется. Ингибирование аписабаном активности Fxa доказано с помощью хромогенного теста с использованием *зепарина Rotachrom*. Изменение анти-Fxa активности прямо пропорционально повышению концентрации аписабана в плазме крови, при этом максимальные значения активности наблюдаются при достижении максимальной концентрации аписабана в плазме крови. Линейная зависимость между концентрацией и анти-Fxa активностью аписабана регистрируется в широком диапазоне терапевтических доз препарата. Изменения анти-Fxa активности при изменении дозы и концентрации аписабана более выражены и менее вариабельны, чем показатели свертывания крови.

Фармакокинетика:

Всасывание. При применении аписабана в дозах до 10 мг его абсолютная биодоступность достигает 50%. Аписабан быстро всасывается из ЖКТ, Стах достигается в течение 3-4 ч после перорального приема. Прием пищи не оказывает влияния на значения AUC или Стах аписабана. Фармакокинетика аписабана для доз до 10 мг имеет линейный характер. При приеме аписабана в дозах выше 25 мг отмечается ограничение всасывания препарата, что сопровождается снижением его биодоступности. Показатели метаболизма аписабана характеризуются низкой или умеренной меж- и внутрииндивидуальной вариабельностью (соответствующие значения коэффициента вариации составляют примерно 20% и 30% соответственно).

Распределение. Связывание аписабана с белками плазмы крови человека составляет приблизительно 87%, Vss - приблизительно 21 л.

Метаболизм и выведение. Приблизительно 25% принятой дозы выводится в виде метаболитов. Основной путь выведения - через кишечник. Почечная экскреция аписабана составляет приблизительно 27% от его общего клиренса.

Общий клиренс аписабана составляет приблизительно 3,3 л/ч, T1/2 - около 12 ч. О-деметилирование и гидроксиглирование по 3-оксиперидиниловому остатку являются основными путями биотрансформации аписабана. Аписабан преобразуется метаболитами с участием изофермента CYP3A4/5, в меньшей степени - изоферментами CYP1A2, C2C8, C2C9, C2C19 и 2J2. Неизмененный аписабан является основным веществом, циркулирующим в плазме крови человека, активные циркулирующие в кровотоке метаболиты отсутствуют. Кроме того, аписабан является субстратом транспортных белков, Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP).

Фармакокинетика в особых клинических случаях.

Нарушение функции почек. Нарушение функции почек не оказывает влияния на Стах аписабана. Однако отмечалось повышение концентрации аписабана, коррелировавшее со степенью снижения функции почек, оценивавшейся по значениям КК. У лиц с нарушением функции почек легкой (КК - от 51 мл/мин до 80 мл/мин), средней (КК - от 30 мл/мин до 50 мл/мин) и тяжелой (КК - от 15 мл/мин до 29 мл/мин) степени, значения AUC аписабана в плазме крови возрастали на 16%, 29% и 44% соответственно, по сравнению с лицами, имевшими нормальные значения КК. При этом нарушение функции почек не оказывало очевидного влияния на взаимосвязь между концентрацией аписабана в плазме крови и его анти-Fxa активностью. Исследования аписабана у пациентов с КК < 15 мл/мин или находящихся на диализе не проводились.

Нарушение функции печени. Исследования аписабана при тяжелой печеночной недостаточности и активной патологии гепатобилиарной системы не проводились. Не было выявлено значимых изменений параметров фармакокинетики и фармакодинамики при однократном приеме аписабана в дозе 5 мг у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени выраженности (классы А и В по классификации Чайлд-Пью соответственно) по сравнению со здоровыми добровольцами. Изменения анти-Fxa активности и МНО у больных с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести и здоровых добровольцев были сопоставимы.

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) отмечались более высокие значения концентрации препарата в плазме крови, чем у более молодых пациентов: среднее значение AUC было приблизительно на 32% выше.

Пол. Экспозиция аписабана у женщин была на 18% выше, чем у мужчин.

Раса и этническое происхождение. Результаты, полученные в рамках исследований 1 фазы, свидетельствуют об отсутствии значимых различий фармакокинетики аписабана между представителями европейской, монголоидной и негроидной рас. Результаты анализов фармакокинетики в различных популяциях, выполненных в рамках исследований, включавших пациентов, получавших аписабан после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов, соответствуют результатам исследований 1 фазы.

Масса тела. У пациентов с массой тела более 120 кг концентрация аписабана в плазме крови была приблизительно на 30% ниже, чем у пациентов с массой тела от 65 кг до 85 кг; у пациентов с массой тела менее 50 кг данный показатель был приблизительно на 30% выше.

Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики.

Зависимость между параметрами фармакокинетики и фармакодинамики (в т.ч. анти-Fxa активности, МНО, протромбинового времени, АЧТВ) аписабана и его концентрацией в плазме крови была изучена для широкого диапазона доз препарата (от 0,5 мг до 50 мг). Было показано, что зависимость между концентрацией аписабана и активностью Fxa наилучшим образом описывается с использованием линейной модели. Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики аписабана, оценивавшаяся у пациентов, получавших аписабан в клинических исследованиях 2 и 3 фазы, соответствовала таковой у здоровых добровольцев.

Показания к применению:

-профилактика венозной тромбозии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов;

-профилактика инсульта и системной тромбозии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НКФП), имеющих один или несколько факторов риска (инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомом хронической сердечной недостаточности (ФК II и выше по классификации NYHA)). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или с искусственными клапанами сердца;

-лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбозии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых.

Противопоказания:

-повышенная чувствительность к аписабану или любому компоненту препарата;

-активное клинически значимое кровотечение;

-заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений;

-заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения;

-существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни ЖКТ;

-наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения;

-недавнее повреждение головного или спинного мозга;

-недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения;

-недавно перенесенный геморрагический инсульт;

-установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода;

-артериовенозная мальформация;

-аневризм сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов;

-нарушение функции почек с КК менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе;

-возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют);

-беременность (данные о применении препарата отсутствуют);

-период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют);

-одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (в т.ч. энксапарин, далтепарин), производные гепарина (в т.ч. фондапаринукс), пероральные антикоагулянты (в т.ч. варфарин, ривароксабан, дабигатран), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии аписабаном, или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера, или когда нефракционированный гепарин применяется при катетерной абляции фибрилляции предсердий;

-врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Беременность и период лактации:

Данных о применении аписабана у беременных женщин нет. Во время доклинических исследований не обнаружено прямых или косвенных отрицательных эффектов в отношении репродуктивной функции. Применение аписабана при беременности противопоказано.

Нет сведений о выведении аписабана или его метаболитов с грудным молоком у человека. Риск для младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не может быть исключен. При необходимости применения препарата Апитроксар следует принять решение об отмене приема препарата или прекращении грудного вскармливания.

Применение при нарушении функции печени:

Противопоказано применение препарата при заболеваниях печени, сопровождающихся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений; у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

Следует соблюдать осторожность при приеме препарата Апитроксар пациентами с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класса А или В по классификации Чайлд-Пью), при этом коррекции дозы не требуется.

Применение при нарушении функции почек:

Противопоказано применение препарата при нарушении функции почек с КК менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе.

Для лечения ТГВ, лечения ТЭЛА и профилактики рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА (вТЭ) аписабан у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК 15-29 мл/мин) следует применять с осторожностью.

Применение у детей:

Противопоказано применение препарата в возрасте до 18 лет.

Применение у пожилых пациентов:

Коррекции дозы препарата у пациентов пожилого возраста не требуется (исключение составляют пациенты, указанные в пункте "Применение при фибрилляции предсердий").

Способ применения и дозы:

Препарат Апитроксар принимают внутрь, независимо от приема пищи.

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

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

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

После планового эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12-24 ч после оперативного вмешательства). При принятии решения о времени начала терапии, врачам следует принять во внимание потенциальный положительный эффект от ранней антикоагулянтной терапии в профилактике венозной тромбозии наравне с риском развития постоперационного кровотечения. У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава - от 10 до 14 дней.

Пациенты с фибрилляцией предсердий: по 5 мг 2 раза в сутки. Дозу препарата снижают до 2,5 мг 2 раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик - возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). Терапию следует продолжать длительное время.

Лечение ТГВ и ТЭЛА: по 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Решение о длительности терапии должно основываться по оценке наличия и обратимости факторов, predisponирующих к рецидивированию (т.е. предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации и т.д.), а также проявлений ТГВ и/или ТЭЛА, составляя, как минимум, 3 месяца.

Профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА: по 2,5 мг 2 раза в сутки после, как минимум, 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА аписабаном в дозе 5 мг 2 раза в сутки или другими антикоагулянтами.

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

Для пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени применимы следующие рекомендации:

-не требуется коррекции дозы при применении аписабана для профилактики ТГВ у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов, для лечения ТГВ, для лечения ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА;

-при применении аписабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и концентрацией креатинина $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) в плазме крови, в сочетании с возрастом ≥ 80 лет или массой тела ≤ 60 кг требуется снижение дозы препарата, как описано выше. При отсутствии соответствия другим критериям для снижения дозы (возраст, масса тела) коррекции терапии не требуется.

У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с КК 15-29 мл/мин) применимы следующие рекомендации:

-аписабан следует применять с осторожностью для профилактики ТГВ у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов, для лечения ТГВ, для лечения ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА;

-у пациентов с фибрилляцией предсердий следует применять дозу аписабана 2,5 мг 2 раза в сутки.

Нет данных о применении аписабана у пациентов с КК <15 мл/мин, а также у пациентов, находящихся на диализе. В связи с этим применение препарата Апитроксар у таких пациентов противопоказано.

Препарат Апитроксар противопоказан у пациентов с заболеваниями печени, сопровождающимися нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Применение препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью противопоказано.

Следует соблюдать осторожность при приеме препарата Апитроксар пациентами с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класса А или В по классификации Чайлд-Пью), при этом коррекции дозы не требуется.

Из клинических исследований были исключены пациенты, у которых отмечали повышение активности печеночных ферментов АЛТ/АСТ в 2 раза выше верхней границы нормы (ВГН) или общего билирубина в 1,5 и более раз выше ВГН. В связи с этим следует с осторожностью применять аписабан у пациентов этой группы. Следует оценить функцию печени до начала терапии препаратом Апитроксар.

Коррекции дозы препарата у пациентов пожилого возраста не требуется (исключение составляют пациенты, указанные в пункте "Применение при фибрилляции предсердий").

Коррекции дозы в зависимости от массы тела пациента не требуется (исключение составляют пациенты, указанные в пункте "Применение при фибрилляции предсердий").

Коррекции дозы препарата в зависимости от пола пациента не требуется.

Коррекции дозы препарата в зависимости от расы или этнического происхождения пациента не требуется.

Перевод с терапии парентеральными антикоагулянтами

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

Перевод с или на варфарин или другие антагонисты витамина К.

Перевод пациентов с терапией варфарином или другими антагонистами витамина К на терапию препаратом Апитроксар следует проводить при значении МНО у пациента ниже 2,0.

При переводе пациентов с терапией препаратом Апитроксар на варфарин или другие антагонисты витамина К следует продолжать терапию препаратом Апитроксар в течение 48 ч после приема первой дозы варфарина или других антагонистов витамина К. Через 48 ч следует проконтролировать МНО перед приемом следующей дозы препарата Апитроксар. Совместный прием варфарина (или другого антагониста витамина К) и препарата Апитроксар следует продолжать до достижения МНО $\geq 2,0$. При достижении МНО $\geq 2,0$ прием препарата Апитроксар следует прекратить.

Кардиоверсия.

Пациенты с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, могут начать или продолжить применение препарата Апитроксар.

Пациентам, не прошедшим лечение антикоагулянтами, перед проведением кардиоверсии необходимо назначить, по крайней мере, 5 доз препарата Апитроксар по 5 мг 2 раза в сутки (по 2,5 мг 2 раза в сутки для пациентов, которым требуется уменьшение дозы) для достижения адекватной антикоагуляции.

В случае если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Апитроксар, необходимо принять нагрузочную дозу в 10 мг с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки. Следует уменьшить нагрузочную дозу до 5 мг с последующим приемом 2,5 мг 2 раза в сутки, если пациент подходит под категорию для снижения дозы. Необходимо принять нагрузочную дозу, по крайней мере, за 2 ч до проведения кардиоверсии.

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

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

Побочные действия:

Со стороны крови и лимфатической системы: часто - анемия (в том числе послеоперационная и постгеморрагическая, сопровождающаяся соответствующими изменениями результатов лабораторных исследований); нечасто - тромбоцитопения (в т.ч. снижение количества тромбоцитов).

Со стороны иммунной системы: редко - гиперчувствительность.

Со стороны органа зрения: редко - кровоизлияния в ткани глазного яблока (в т.ч. кровоизлияния в конъюнктиву).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - кровотечение (в т.ч. гематома, вагинальные и уретральные кровотечения); нечасто - артериальная гипотензия (в т.ч. гипотензия во время процедуры).

Со стороны дыхательной системы: нечасто - носовое кровотечение; редко - кровохарканье.

Со стороны ЖКТ: часто - тошнота; нечасто - желудочно-кишечное кровотечение (в т.ч. рвота с примесью крови и мекена), наличие неизмененной крови в кале; редко - ректальное кровотечение, кровотечение из десен.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто - повышение активности трансаминаз (АЛТ/АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы, патологические изменения функциональных проб печени, повышение активности ЩФ в крови, повышение концентрации билирубина в крови.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: редко - кровоизлияние в мышцу.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - гематурия (в т.ч. соответствующие изменения результатов лабораторных исследований).

Прочие: часто - закрытая травма; нечасто - кровоизлияния и кровотечение после выполнения инвазивных процедур (в т.ч. гематома после процедуры, кровотечение из послеоперационной раны, гематома в области пункции сосуда и в месте установки катетера), наличие отделяемого из раны, кровоизлияние в области разреза (в т.ч. гематома в области разреза), кровотечение во время оперативного вмешательства.

Передозировка:

Симптомы: при передозировке возрастает риск кровотечений. В рамках контролируемых клинических исследований аписабан принимался перорально здоровыми добровольцами в дозах до 50 мг в сутки в течение от 3 до 7 дней (25 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней или 50 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней); клинически значимых нежелательных эффектов при этом не отмечалось.

Лечение: в случае передозировки данного препарата можно рассмотреть вопрос о применении активированного угля. При введении здоровым добровольцам активированного угля через 2 и 6 ч после приема аписабана в дозе 20 мг, AUC для аписабана уменьшался на 50% и 27% соответственно (Стах не изменялся). T1/2 аписабана уменьшался с 13,4 до 5,3 и 4,9 ч соответственно. Антитод неизвестен. Не ожидается, что применение гемодиализа при передозировке аписабана будет эффективной мерой.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Влияние других препаратов на фармакокинетику аписабана.

Ингибиторы изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина.

Комбинация аписабана с кетоконазолом, в дозе 400 мг, 1 раз/сут), являющаяся мощным ингибитором изофермента CYP3A4, так и Р-гликопротеина, приводила к повышению среднего значения AUC аписабана в 2 раза и среднего значения Стах - в 1,6 раза. Коррекции дозы аписабана при его комбинации с кетоконазолом не требуется, однако аписабан следует применять с осторожностью у пациентов, получающих системную терапию азоловыми противогрибковыми средствами, в частности кетоконазолом, или другими мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина.

Индукторы изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина.

Сочетание аписабана с рифампином (мощным индуктором изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина) приводило к снижению средних значений AUC и Стах аписабана приблизительно на 54% и 42% соответственно. По-видимому, сочетание аписабана с другими мощными индукторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина (в частности, фенитоимом, карбамазепином, фенobarбиталом или препаратами зверобоя продырявленного) может также приводить к снижению концентрации аписабана в плазме крови (примерно на 50%). Коррекции дозы аписабана при его комбинировании со средствами данной группы не требуется при назначении по показаниям: профилактика тромбозии после эндопротезирования суставов, профилактика инсультов и системной тромбозии при неклапанной фибрилляции предсердий и профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбозии легочной артерии, однако комбинировать данные средства следует с осторожностью. Во время применения для лечения тромбоза глубоких вен и ТЭЛА совместное применение аписабана и мощных индукторов изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина не рекомендуется.

Антикоагулянты, ингибиторы агрегации тромбоцитов и НПВП.

После совместного введения эноксапарина (однократно, в дозе 40 мг) и аписабана (однократно, в дозе 5 мг) отмечался аддитивный эффект данных средств на активность Fxa.

Признаков фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия аписабана с ацетилсалициловой кислотой (в дозе 325 мг 1 раз/сут) у здоровых людей отмечено не было.

Не рекомендуется одновременно применять препараты, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений, таких как нефракционированный гепарин или производные гепарина (включая низкомолекулярные гепарины), олигосахариды, ингибирующие Fxa (например, фондапаринукс), прямые ингибиторы тромбина II (например, дезидирум), тромболитические лекарственные средства, антагонисты рецепторов к гликопротеину IIb/IIIa, дипиридамо, дотран, сульфинилразон, антагонисты витамина К и другие пероральные антикоагулянты. Необходимо отметить, что нефракционированный гепарин возможно применять в дозах, необходимых для поддержания проходимости венозного или артериального катетеров. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов совместное назначение аписабана с другими антиагрегантами или другими антитромботическими препаратами не рекомендуется.

Комбинирование с другими лекарственными средствами.

Не было выявлено клинически значимого фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия аписабана с астенолопом или фамотидином. Комбинирование аписабана (в дозе 10 мг) с астенолопом (в дозе 100 мг) не приводило к развитию клинически значимых изменений параметров фармакокинетики аписабана, однако оно сопровождалось снижением средних значений AUC и Стах аписабана на 15% и 18% соответственно по сравнению с режимом монотерапии. Назначение аписабана в дозе 10 мг с фамотидином (в дозе 40 мг) не оказывало влияния на значения AUC или Стах аписабана.

Влияние аписабана на фармакокинетику других лекарственных средств.

В исследованиях *in vitro* аписабан не ингибировал активность изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4 (ингибирующая концентрация (IC50) > 45 мкмоль/л), однако было обнаружено слабое подавление активности изофермента CYP2C19 (IC50 > 20 мкмоль/л) аписабаном в концентрации, значительно превышающей Стах препарата в плазме крови при его клиническом применении. Аписабан не являлся индуктором изоферментов CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 в концентрации до 20 мкмоль/л. В связи с этим ожидается, что при совместном применении он не будет оказывать влияния на клиренс препаратов, метаболизирующихся этими изоферментами. Кроме того, аписабан не ингибирует в значимой степени активность Р-гликопротеина.

Особые указания:

Риск кровотечения.

У пациентов с фибрилляцией предсердий и состояниями, требующими применения монотерапии или терапии комбинацией из двух антиагрегантных препаратов, следует провести тщательную оценку соотношения пользы/риска до начала одновременного применения с препаратом Апитроксар.

Апитроксар не рекомендуется применять у пациентов с заболеванием печени, сопровождающимся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений.

У пациентов высокого риска после острого коронарного синдрома, с наличием множественных как кардиальных, так и некардиальных сопутствующих заболеваний, было показано значительное повышение риска кровотечения при совместном применении аписабана и ацетилсалициловой кислоты или комбинации ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела по сравнению с плацебо.

Как и при применении других антикоагулянтов, необходимо тщательное наблюдение за пациентами, принимающими препарат Апитроксар, на предмет развития кровотечений. При развитии тяжелых кровотечений прием препарата Апитроксар следует отменить.

При развитии геморрагических осложнений необходимо отменить лечение препаратом и выполнить обследование на предмет выявления источника кровотечения. При необходимости назначают соответствующее лечение, в частности, хирургическую остановку кровотечения или трансфузию свежезамороженной плазмы, крови.

Отмена терапии антикоагулянтами, в т.ч. аписабаном, при активном кровотечении, перед плановым оперативным вмешательством или инвазивной процедурой, может приводить к повышенному риску тромбозов. Следует избегать длительного прекращения терапии и, если необходимо временно прекратить терапию аписабаном, то ее необходимо возобновить как можно скорее.

Оперативные вмешательства, связанные с переломом шейки бедра.

В рамках клинических исследований аписабан не использовался у пациентов, перенесших неотложные оперативные вмешательства по поводу перелома шейки бедра, таким образом, эффективность и безопасность у данной категории пациентов не изучались.

Выполнение спинальной, эпидуральной анестезии или пункций у пациентов, получающих аписабан.

При выполнении спинальной или эпидуральной анестезии либо диагностической пункции данных областей у пациентов, получающих антиромботические средства с целью профилактики тромб