

КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН
САЛАМАТТЫК САКТОО
МИНИСТРЛИГИНИН
АЛДАНДАГЫ ДАРЫ
КАРАЖАТТАРЫ ЖАНА
МЕДИЦИНАЛЫК БУЮМДАР
ДЕПАРТАМЕНТИ



ДЕПАРТАМЕНТ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
И МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ
ПРИ МИНИСТЕРСТВЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

720044, Кыргыз Республикасы
Бишкек ш., 3- линия көчөсү, 25
Тел: (0312) 21-92-86, тел.факс: (0312) 21-05-08
E-mail: dlsmi@pharm.kg

720044, Кыргызская Республика
г.Бишкек, ул. 3-я линия, 25
Тел: (0312) 21-92-86, тел.факс: (0312) 21-05-08
E-mail: dlsmi@pharm.kg

20.05.2022 № 13/1210

На № _____ от _____



**Информационное письмо для
специалистов здравоохранения**

Отдел фармаконадзора и рекламы Департамента лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики (далее ОФиР) сообщает, что ТОО «Сервье Казахстан» в целях реализации Плана управления рисками (RMP v. 2.0), а именно пункта VI.3 Резюме мер по минимизации рисков, лекарственного препарата (далее – ЛП) Ликсиана[®], таблетки, покрытые пленочной оболочкой, зарегистрированного в Кыргызской Республике (номер РУ ЛП-№000022-ГП-КГ), в соответствии с требованиями ЕАЭС, обновил образовательный материал для специалистов здравоохранения для минимизации возможных рисков, а именно информированности медицинских работников о показаниях для применения Ликсиана[®] и об ограничениях данных и популяций, для которых Ликсиана[®] противопоказана или не рекомендуется.

Директор

Н. М. Кагаздиев

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН
ЭЛЕКТРОННОЙ ЦИФРОВОЙ ПОДПИСЬЮ

j0 D6 FL BE IH pd D1 xM Gs 13 Lg JF 0y 3l GM pl
V4 37 Mv nJ NC NB nE 38 fJ vl xa Ax NZ uD zR IH
Владелец: Кагаздиев Нурдин Маратбекович
Действителен: с 24.02.2022 по 25.02.2023



РУКОВОДСТВО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЛИКСИАНА (эдоксабан)

ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ПЛЕНОЧНОЙ ОБОЛОЧКОЙ,
15 МГ, 30 МГ, 60 МГ

Для специалистов здравоохранения

Данный материал подготовлен в рамках мер по минимизации рисков и не является рекламой

ДАННОЕ РУКОВОДСТВО ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЛИКСИАНА (ЭДОКСАБАН) ПОДГОТОВЛЕНО АО «СЕРВЬЕ» В РАМКАХ ПЛАНА УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ. ОНО ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ПОДРОБНО ОПИСЫВАЕТ СЛЕДУЮЩИЕ ВОПРОСЫ:

- Показания к применению препарата
- Рекомендации по дозированию и снижению дозы
- Группы лиц с высоким риском кровотечения
- Переход на препарат Ликсиана или с препарата Ликсиана на другой вариант лечения
- Тактика применения в периоперационном периоде
- Временное прекращение приема препарата
- Передозировка
- Геморрагические осложнения
- Лабораторные показатели свертывания крови

Пожалуйста, ознакомьтесь с общей характеристикой лекарственного препарата Ликсиана, чтобы получить полную информацию о свойствах и применении препарата.

Если вам нужно получить дополнительные данные о препарате Ликсиана, обратитесь в ТОО «Сервье Казахстан» 050020, Республика Казахстан, г. Алматы, пр. Достык 310 Г
mail: kazadinfo@servier.com, тел. +7 (727) 386 76 62

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЛИКСИАНА (эдоксабан):

- Профилактика инсульта и системных тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии (ФПНЭ) с одним или более факторами риска, такими как хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥ 75 лет, сахарный диабет, наличие в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА)
- Терапия и профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ): терапия тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых пациентов

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Для лучшего соблюдения режима терапии следует убедить пациентов принимать препарат ежедневно в одно и то же время. Препарат принимают внутрь, вне зависимости от приема пищи, запивая водой.

Рекомендуемая доза препарата Ликсиана составляет:

60 мг один раз в сутки для профилактики инсульта и системных тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФПНЭ или для терапии ТГВ и ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА,

У пациентов с ФПНЭ терапию препаратом Ликсиана следует продолжать в течение длительного периода времени.

Длительность применения препарата для лечения ВТЭ (ТГВ и ТЭЛА) и профилактики рецидивов ВТЭ и ТЭЛА должна подбираться индивидуально после тщательной оценки пользы лечения и риска кровотечений. При преходящих факторах риска ВТЭ (например, недавнее хирургическое вмешательство, травма, иммобилизация) лечение проводится на протяжении короткого периода времени (не менее 3 месяцев), в то время как при постоянных факторах риска либо идиопатическом ТГВ или ТЭЛА предполагается более продолжительная терапия.

Применение препарата для профилактики ВТЭ после ортопедических операций на нижних конечностях должно быть ограничено периодом госпитализации. Длительность применения препарата у каждого пациента должна основываться на оценке риска ВТЭ и кровотечений. Клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность применения эдоксабана в течение ≥ 15 дней у пациентов, перенесших ортопедические операции на нижних конечностях, не проводилось.

ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТА И СИСТЕМНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ФПНЭ ИЛИ ДЛЯ ТЕРАПИИ ТГВ И ТЭЛА И ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВОВ ТГВ И ТЭЛА

Рекомендуемая доза



60 мг

СНИЖЕНИЕ ДОЗЫ

Для пациентов, входящих в одну или несколько следующих подгрупп, рекомендуемая доза препарата Ликсиана составляет 30 мг один раз в сутки:

Умеренное или тяжелое нарушение функции почек
(клиренс креатинина 15-50 мл/мин)

Низкая масса тела (≤ 60 кг)

Сопутствующая терапия следующими ингибиторами Р-гликопротеина:
дронедароном, циклоспорином,
эритромицином или кетоконазолом



30 мг

В этих случаях пациентам следует принимать препарат Ликсиана в дозе 30 мг ежедневно в одно и то же время независимо от приема пищи.

НАЧАЛО ТЕРАПИИ

При лечении ВТЭ препарат Ликсиана следует назначать после первоначального курса гепаринотерапии продолжительностью не менее 5 дней.

Для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с ФПНЭ первоначального курса гепаринотерапии перед назначением препарата Ликсиана не требуется.

Информацию о переводе пациентов на препарат Ликсиана с другой терапии можно найти на стр. 7-10.

При проведении кардиоверсии с чреспищеводной эхокардиографией у пациентов, ранее не получавших антикоагулянты, терапия препаратом Ликсиана должна начинаться не менее, чем за 2 часа до проведения кардиоверсии для обеспечения должного антикоагулянтного эффекта. В день процедуры кардиоверсия должна быть выполнена не позднее, чем через 12 часов после приема препарата Ликсиана.

ПРОПУСК ДОЗЫ

В случае пропуска дозы препарата Ликсиана пациенту необходимо немедленно принять пропущенную дозу, а затем продолжать терапию со следующего дня в рекомендуемом режиме (один раз в сутки). Не следует принимать двойную дозу в течение одного дня с целью восполнения пропущенной дозы.

У ПАЦИЕНТОВ С ФПНЭ И ВТЭ КРАЙНЕ ВАЖНА НЕПРЕРЫВНАЯ АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ. ВОЗМОЖНЫ СИТУАЦИИ, ТРЕБУЮЩИЕ ИЗМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

НИЖЕ ОПИСАНЫ ПРАВИЛА ПЕРЕХОДА НА ДРУГОЙ ВАРИАНТ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФПНЭ И ВТЭ: НА ПРЕПАРАТ ЛИКСИАНА ИЛИ С ПРЕПАРАТА ЛИКСИАНА НА ДРУГОЙ ВАРИАНТ ЛЕЧЕНИЯ

Схема перехода на препарат Ликсиана или с препарата Ликсиана на другой вариант лечения для пациентов с ВТЭ или ФПНЭ одинакова.

Следует отметить, что если пациент перешел на терапию препаратом Ликсиана, то контроль лабораторных показателей, таких как международное нормализованное отношение (МНО), протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) для оценки антикоагулянтного эффекта не используется.

ПЕРЕХОД С ДРУГОГО НОВОГО ПЕРОРАЛЬНОГО АНТИКОАГУЛЯНТА (НОАК) (ДАБИГАТРАН, РИВАРОКСАБАН, АПИКСАБАН) НА ПРЕПАРАТ ЛИКСИАНА

Необходимо прекратить прием другого НОАК и начать прием препарата Ликсиана с момента планового приема следующей дозы НОАК.

ПЕРЕХОД С АНТИКОАГУЛЯНТА ИЗ ГРУППЫ АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К (АВК) НА ПРЕПАРАТ ЛИКСИАНА

Необходимо прекратить прием варфарина или другого АВК, и начать прием препарата Ликсиана при значении МНО $\leq 2,5$.

Прекратить прием варфарина
или другого АВК

Контроль МНО до достижения
целевых значений
(целевые значения МНО $\leq 2,5$)

Начать прием препарата Ликсиана
1 раз в сутки

ПЕРЕХОД С ПРИЕМА ПРЕПАРАТА ЛИКСИАНА НА ТЕРАПИЮ АВК

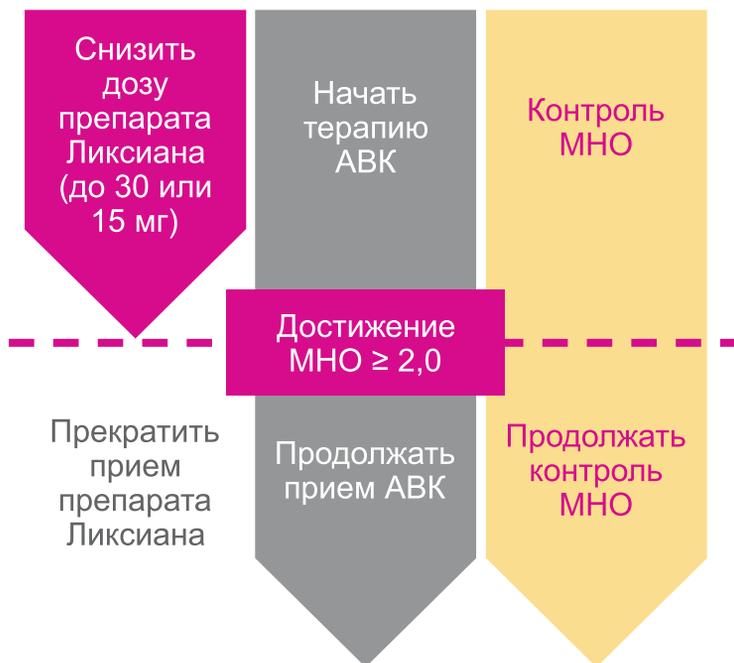
НЕПОСРЕДСТВЕННЫЙ ПЕРЕХОД НА ПЕРОРАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Пациентам, получающим терапию препаратом Ликсиана в дозе 60 мг в сутки, следует назначить препарат Ликсиана в дозе 30 мг один раз в сутки в сочетании с подходящей дозой АВК.

Пациентам, получающим терапию препаратом Ликсиана в дозе 30 мг в сутки, следует назначить препарат Ликсиана в дозе 15 мг один раз в сутки в сочетании с подходящей дозой АВК.

В течение первых 14 дней совместной терапии рекомендуется измерить МНО по крайней мере 3 раза непосредственно перед приемом очередной суточной дозы препарата Ликсиана

Совместный прием препарата Ликсиана с АВК следует продолжать до достижения МНО $\geq 2,0$. После достижения МНО $\geq 2,0$ прием препарата Ликсиана следует отменить.



ПЕРЕХОД С ПРИЕМА ПРЕПАРАТА ЛИКСИАНА НА ТЕРАПИЮ АВК

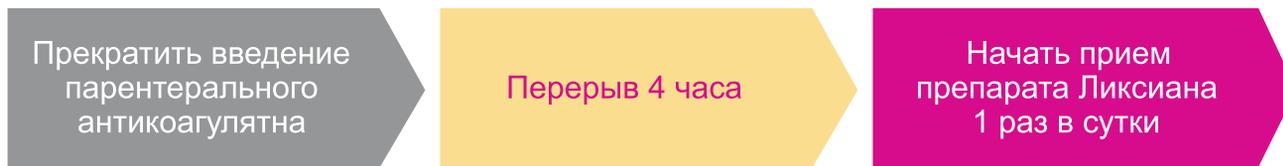
С НАЗНАЧЕНИЕМ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Прервать терапию препаратом Ликсиана, начать терапию парентеральным антикоагулянтом и АВК с момента, когда должен осуществиться следующий плановый прием препарата Ликсиана. При стойком достижении $MHO \geq 2,0$ парентеральный антикоагулянт следует отменить и продолжить терапию АВК.

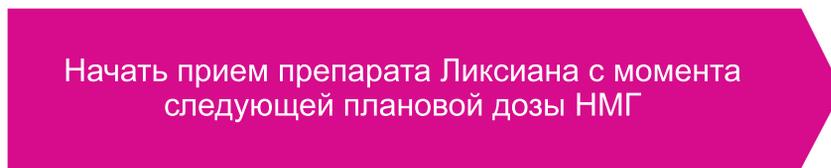


ПЕРЕХОД С ТЕРАПИИ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫМ АНТИКОАГУЛЯНТОМ НА ПРЕПАРАТ ЛИКСИАНА

Пациенты, получающие парентеральный антикоагулянт (например, гепарин внутривенно):



Пациенты, получающие фиксированную суточную дозу парентерального антикоагулянта в виде низкомолекулярного гепарина (НМГ):



ПЕРЕХОД С ПРИЕМА ПРЕПАРАТА ЛИКСИАНА НА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Начать введение парентерального антикоагулянта с момента, когда должен осуществиться следующий плановый прием препарата Ликсиана.

Препарат Ликсиана не следует применять одновременно с парентеральными антикоагулянтами.

ПАЦИЕНТЫ С ПОТЕНЦИАЛЬНО ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Являясь антикоагулянтом, препарат Ликсиана может повышать риск развития кровотечений. Поэтому пациентам, которым назначен препарат Ликсиана, требуется тщательное наблюдение на предмет возникновения признаков и симптомов кровотечения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ
- Клинически значимые активные кровотечения
- Состояния или нарушения, связанные со значительным риском развития больших кровотечений. Они могут включать имеющиеся или недавние язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечений, недавние травмы головного или спинного мозга, недавнее хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге или на глазах, недавнее внутримозговое кровоизлияние, известное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или значимые внутрипозвоночные или внутримозговые сосудистые нарушения
- Неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия
- Сопутствующая терапия любыми другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином (НФГ), низкомолекулярными гепаринами (эноксапарином, далтепарином и пр.), производными гепарина (фондапаринуксом и пр.), пероральными антикоагулянтами (варфарином, дабигатраном, ривароксабаном, апиксабаном и др.), за исключением ситуаций перехода на другой пероральный антикоагулянт либо применения НФГ в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера
- Заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией и клинически значимым риском кровотечений
- Беременность и период грудного вскармливания

ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

Перечисленные ниже подгруппы пациентов имеют повышенный риск кровотечений и должны находиться под тщательным медицинским наблюдением относительно развития геморрагических осложнений. Любое решение по терапии этих пациентов должно основываться на тщательной оценке пользы лечения относительно риска кровотечений.

Пациенты с ФПНЭ или ВТЭ и нарушением функции почек:	
Терминальная стадия заболевания почек: гемодиализ, почечная недостаточность (КК < 15 мл/мин)	Применение препарата Ликсиана не рекомендуется
Умеренное или тяжелое нарушение функции почек (КК 15-50 мл/мин)	Снижение дозы до 30 мг 1 раз в сутки (см. раздел «Снижение дозы»)
Незначительное нарушение функции почек (КК > 50 мл/мин)	Снижение суточной дозы не требуется; рекомендуемая доза препарата Ликсиана составляет 60 мг 1 раз в сутки

Функцию почек следует оценивать до начала терапии препаратом Ликсиана и в зависимости от клинической ситуации в процессе лечения.

Пациенты с нарушением функции печени:	
Заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией и клинически значимым кровотечением	Применение препарата Ликсиана противопоказано
Легкое или умеренное нарушение функции печени	Снижение суточной дозы не требуется. Препарат следует применять с осторожностью
Тяжелое нарушение функции печени	Применение препарата Ликсиана не рекомендуется
Повышение (АЛТ/АСТ > 2 ВГН) или уровня общего билирубина $\geq 1,5$ ВГН (ВГН – верхняя граница нормы)	Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Ликсиана

До начала терапии препаратом Ликсиана, а также при применении препарата более 1 года следует провести анализ биохимических показателей функции печени.

Пациенты, получающие сопутствующую терапию:

<p>Ингибиторы Р-гликопротеина: циклоспорин, дронедарон, эритромицин, кетоконазол</p>	<p>Необходимо снижение дозы до 30 мг 1 раз в сутки (см. раздел «Снижение дозы»)</p>
<p>Амиодарон, хинидин, верапамил</p>	<p>Снижения суточной дозы не требуется; рекомендуемая доза препарата Ликсиана составляет 60 мг 1 раз в сутки</p>
<p>Индукторы Р-гликопротеина: например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или препараты зверобоя продырявленного</p>	<p>Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Ликсиана</p>
<p>Субстраты Р-гликопротеина (дигоксин)</p>	<p>Снижения суточной дозы не требуется; рекомендуемая доза препарата Ликсиана составляет 60 мг 1 раз в сутки</p>
<p>Лекарственные средства, влияющие на гемостаз, такие как ацетилсалициловая кислота, ингибиторы агрегации тромбоцитов и постоянно (длительно) принимаемые нестероидные противовоспалительные препараты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (ИОЗСН)</p>	<p>Применение препарата Ликсиана не рекомендуется. Ликсиана может быть назначена с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (<100 мг в сутки)</p>

ТАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Если требуется проведение хирургических и других инвазивных вмешательств (включая экстракцию зуба), то прием препарата Ликсиана следует прекратить как минимум за 24 часа до процедуры, соблюдая надлежащую осторожность из-за увеличения риска тромбообразования. Период полувыведения препарата Ликсиана составляет 10-14 часов. Так как Ликсиана является обратимым ингибитором фактора Ха, антикоагулянтная активность препарата уменьшается через 24-48 часов после последней принятой дозы.

Если прекратить прием препарата Ликсиана как минимум за 24 часа до инвазивного вмешательства не представляется возможным, а проведение процедуры не может быть отложено, то клиническое решение должно основываться на оценке риска кровотечения относительно экстренности вмешательства.

ВРЕМЕННОЕ ПРЕКРАЩЕНИЕ ПРИЕМА ПРЕПАРАТА

По возможности следует избегать перерывов в терапии препаратом Ликсиана. Однако, если временного прекращения приема нельзя избежать (например, перед хирургическим вмешательством или инвазивной процедурой), прием препарата Ликсиана следует возобновить как можно скорее.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Передозировка эдоксабана может привести к развитию кровотечений. Специфичный антидот, позволяющий нейтрализовать фармакодинамический эффект эдоксабана, не зарегистрирован.

Для снижения абсорбции после передозировки эдоксабана на ранних этапах возможен прием активированного угля. Эта рекомендация основана на стандартной терапии передозировки лекарственными препаратами, а также на данных по аналогичным препаратам, поскольку при проведении клинических исследований не изучалось применение активированного угля для уменьшения абсорбции эдоксабана.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КРОВОТЕЧЕНИЯМИ

В случае возникновения кровотечения необходимо отложить прием следующей дозы препарата Ликсиана либо отменить препарат, принимая во внимание, что период полувыведения эдоксабана, составляет около 10-14 часов.

Следует рассмотреть возможность принятия мер, указанных ниже:

- Симптоматическая терапия, такая как механическая компрессия, хирургическое вмешательство, восполнение объема жидкости и гемодинамическая поддержка, переливание препаратов или компонентов крови.

- При жизнеугрожающем кровотечении, которое не удастся контролировать при использовании вышеуказанных мер, применение 4-факторного концентрата протромбинового комплекса (КПК) в дозе 50 МЕ/кг показало нейтрализацию эффектов эдоксабана в течение 30 минут после завершения инфузии.

- Также возможно применение рекомбинантного фактора VIIa (p-ФVIIa), хотя имеется лишь ограниченный опыт применения этого препарата у пациентов, получавших эдоксабан.

Гемодиализ незначительно влияет на клиренс эдоксабана.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Терапия препаратом Ликсиана не требует рутинного мониторинга лабораторных показателей свертывания крови. В результате ингибирования фактора Ха, эдоксабан увеличивает показатели стандартных тестов свертываемости, например, протромбиновое время, МНО и активированное частичное тромбoplastиновое время (АЧТВ). Изменения этих показателей свертывания крови

при применении терапевтических доз невелики, и подвержены высокой степени вариабельности. Поэтому данные лабораторные показатели не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов эдоксабана.

Каких-либо специфичных для эдоксабана анализов крови или других тестов нет.

▼ *Применение данного лекарственного препарата требует проведения дополнительного мониторинга. Это позволит быстро выявлять новую информацию по безопасности препарата. Медицинских работников просят сообщать обо всех подозреваемых нежелательных реакциях.*

Сообщение о нежелательных реакциях:

В случае выявления нежелательной реакции, возникшей при применении препарата Ликсиана, пожалуйста, передайте эту информацию как указано ниже:

*ТОО «Сервье Казахстан»
050020, Республика Казахстан,
г. Алматы, пр. Достык 310 Г
mail: kazadinfo@servier.com
+7 (727) 386 76 62*

С подробной информацией о препарате Ликсиана можно ознакомиться в инструкции по применению: <https://portal.eaeunion.org/>

Все вопросы по адресу: ТОО «Сервье Казахстан»
050020, Республика Казахстан, г. Алматы, пр. Достык 310 Г,
+7 (727) 386 76 62, mail: kazadinfo@servier.com