

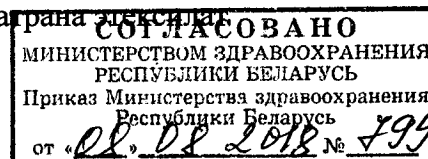
Инструкция по медицинскому применению препарата

ПРАДАКСА®



Торговое название: ПРАДАКСА

Международное непатентованное название: дабигатрана этексилат



Лекарственная форма: капсулы

Состав

Каждая капсула содержит 86,48 мг или 126,83 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 75 мг или 110 мг дабигатрана этексилата.

Вспомогательные вещества

Содержимое капсул: акации камедь, винная кислота крупнозернистая, винная кислота порошок, винная кислота кристаллическая, гипромеллоза, диметикон, тальк, гидроксипропилцеллюлоза.

Капсульная оболочка: капсула из гипромеллозы с надпечаткой черными чернилами.

Состав капсульной оболочки (капсулы 75 мг): каррагинан (E407), калия хлорид, титана диоксид (E171), гипромеллоза, вода очищенная.

Состав капсульной оболочки (капсулы 110 мг): каррагинан (E407), калия хлорид, титана диоксид (E171), индигокармин (E132), гипромеллоза, вода очищенная.

Состав чернил черных: шеллак, бутанол, изопропанол, железа оксид черный (E172), вода очищенная, пропиленгликоль, этанол безводный, концентрированный раствор аммиака, калия гидроксид.

Описание*Капсулы 75 мг*

Продолговатые капсулы из гипромеллозы (размер 2) с непрозрачной крышечкой белого цвета и непрозрачным корпусом белого цвета. На крышечке напечатан символ компании Берингер Ингельхайм, на корпусе – «R75». Цвет надпечатки – черный.

Капсулы 110 мг

Продолговатые капсулы из гипромеллозы (размер 1) с непрозрачной крышечкой светло-синего цвета и непрозрачным корпусом светло-синего цвета. На крышечке напечатан символ компании Берингер Ингельхайм, на корпусе – «R110». Цвет надпечатки – черный. Содержимое капсул обеих дозировок – желтоватые гранулы.

Фармакотерапевтическая группа

Прямые ингибиторы тромбина.

Код АТХ: B01AE07.

Фармакологические свойства**Фармакодинамика**

Дабигатрана этексилат является низкомолекулярным пролекарством, не обладающим фармакологической активностью. После приема внутрь быстро всасывается и путем катализируемого эстеразами гидролиза в плазме крови и в печени превращается в дабигатран. Дабигатран является активным, конкурентным, обратимым прямым ингибитором тромбина, который действует в основном в плазме крови.

Поскольку тромбин (сериновая протеаза) активизирует превращение в процессе каскада коагуляции фибриногена в фибрин, то угнетение активности тромбина препятствует образованию тромба. Дабигатран ингибирует свободный тромбин, фибрин-связывающий тромбин и вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов.

В исследованиях на животных *in vivo* и *ex vivo* с использованием различных моделей тромбоза продемонстрирована антитромботическая эффективность и антикоагулянтная

активность дабигатрана после внутривенного применения и дабигатрана этексилата после приема внутрь.

Выявлена тесная корреляция между концентрацией дабигатрана в плазме крови и выраженностью антикоагулянтного эффекта. Дабигатран удлиняет активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), экариновое время свертывания (ЭВС) и тромбиновое время (ТВ).

У пациентов с повышенным риском кровотечения для контроля действия ПРАДАКСА возможно определение концентраций дабигатрана в плазме крови.

Стандартизированный количественный анализ разбавленного ТВ предоставляет оценку концентрации дабигатрана в плазме крови, которую можно сравнить с ожидаемыми концентрациями дабигатрана в плазме крови. Если стандартизированный анализ разбавленного ТВ показывает концентрации дабигатрана в плазме крови на уровне или ниже границы количественного определения, следует рассмотреть применение дополнительных анализов коагуляции, таких как ТВ, ЭВС или АЧТВ.

ЭВС может обеспечить прямое определение активности прямых ингибиторов тромбина.

Анализ АЧТВ широко доступен и предоставляет приблизительное определение интенсивности антикоагуляции, вызванной дабигатраном. Однако анализ АЧТВ является недостаточно чувствительным и не подходит для точного количественного определения антикоагулянтного эффекта, особенно при высокой концентрации дабигатрана в плазме крови. Высокие результаты анализа АЧТВ следует интерпретировать с осторожностью.

Таким образом, можно предположить, что эти анализы антикоагулянтной активности могут отражать концентрацию дабигатрана и предоставлять направление для оценки риска кровотечения, т.е. превышение 90-й перцентили минимальной концентрации дабигатрана или определение антикоагулянтной активности, например, анализ АЧТВ при минимальной концентрации, ассоциируются с повышенным риском кровотечения.

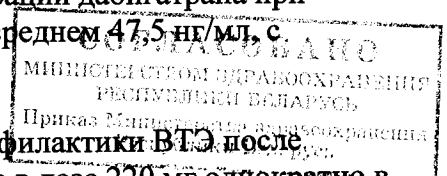
Первичная профилактика венозных тромбозов (ВТЭ) после ортопедических операций

Среднее геометрическое максимальной концентрации дабигатрана в плазме крови в равновесном состоянии (через 3 дня) при определении через приблизительно 2 часа после приема 220 мг дабигатрана этексилата составило 70,8 нг/мл с диапазоном 35,2-162 нг/мл (25-я–75-я перцентили). Среднее геометрическое минимальной концентрации дабигатрана при определении в конце интервала дозирования (т.е. через 24 часа после приема 220 мг дабигатрана) составило в среднем 22,0 нг/мл с диапазоном 13,0-35,7 нг/мл (25-я–75-я перцентили).

В специальном исследовании у пациентов с умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина, КК, 30-50 мл/мин.) при приеме дабигатрана этексилата 150 мг один раз в сутки среднее геометрическое минимальной концентрации дабигатрана при определении в конце интервала дозирования составляло в среднем 47,5 нг/мл с диапазоном 29,6-72,2 нг/мл (25-я–75-я перцентили).

У пациентов, принимавших дабигатрана этексилат для профилактики ВТЭ после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава в дозе 220 мг однократно в сутки,

- 90-я перцентиль минимальной концентрации дабигатрана в плазме крови (20-28 часов после принятой дозы) составляла около 67 нг/мл,
- 90-я перцентиль АЧТВ при минимальной концентрации (20-28 часов после принятой дозы) составляла 51 секунду, что в 1,3 раза выше верхнего предела нормы.



ЭВС не определялось у пациентов, принимавших дабигатрана этексилат для профилактики ВТЭ после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава в дозе 220 мг однократно в сутки.

Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с одним или несколькими факторами риска

Среднее геометрическое максимальной концентрации дабигатрана в плазме крови в равновесном состоянии при определении через приблизительно 2 часа после приема 150 мг дабигатрана этексилата два раза в сутки составило 175 нг/мл с диапазоном 117-275 нг/мл (25-я–75-я процентиля). Среднее геометрическое минимальной концентрации дабигатрана при определении в конце интервала дозирования (т.е. через 12 часов после вечернего приема 150 мг дабигатрана) составило в среднем 91,0 нг/мл с диапазоном 61,0-143 нг/мл (25-я–75-я процентиля).

У пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, принимающих дабигатрана этексилат 150 мг два раза в сутки для профилактики инсульта и системной эмболии,

- 90-я процентиль минимальной концентрации дабигатрана в плазме крови (10-16 часов после принятой дозы) составляла около 200 нг/мл,
- ЭВС до приема очередной дозы (10-16 часов после принятой дозы) приблизительно в 3 раза выше верхней границы нормы и соотносится с наблюдаемой 90-й процентилью увеличения ЭВС на 103 секунды,
- отношение АЧТВ в 2 раза выше верхней границы нормы (увеличение АЧТВ приблизительно на 80 секунд) до приема очередной дозы (10-16 часов после принятой дозы) отражает 90-ю процентиль результатов.

Лечение тромбоза глубоких вен и легочной эмболии; профилактика рецидивирующих тромбоза глубоких вен и легочной эмболии у взрослых

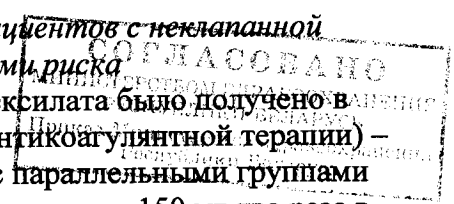
У пациентов, принимавших дабигатрана этексилат 150 мг два раза в сутки для лечения тромбоза глубоких вен и легочной эмболии, среднее геометрическое минимальной концентрации дабигатрана в плазме крови при определении через 10-16 часов после приема дозы лекарственного средства в конце интервала дозирования (т.е. через 12 часов после вечерней дозы дабигатрана 150 мг) составило 59,7 нг/мл с диапазоном 38,6-94,5 нг/мл (25-я–75-я процентиля). При приеме дабигатрана этексилата 150 мг два раза в сутки для лечения тромбоза глубоких вен и легочной эмболии

- 90-я процентиль минимальной концентрации дабигатрана (10-16 часов после принятой дозы) составляла около 146 нг/мл,
- ЭВС при минимальной концентрации (10-16 часов после принятой дозы) увеличивалось приблизительно в 2,3 раза по сравнению с исходным значением и соотносится с наблюдаемой 90-й процентилью увеличения ЭВС на 74 секунды,
- 90-я процентиль АЧТВ при минимальной концентрации (10-16 часов после принятой дозы) составляла приблизительно 62 секунды, т.е. в 1,8 раз выше по сравнению с исходным значением.

Для пациентов, принимавших дабигатрана этексилат 150 мг два раза в сутки для профилактики рецидивирующих тромбоза глубоких вен и легочной эмболии, фармакокинетические данные отсутствуют.

Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с одним или несколькими факторами риска

Клиническое подтверждение эффективности дабигатрана этексилата было получено в испытании RE-LY (рандомизированная оценка длительной антикоагулянтной терапии) – многоцентровом, многонациональном, рандомизированном с параллельными группами испытании двух доз дабигатрана этексилата (110 мг два раза в сутки и 150 мг два раза в сутки) в сравнении с варфарином с участием пациентов с фибрилляцией предсердий и риском (от среднего до высокого) развития инсульта или системной эмболии. Основная



цель данного испытания заключалась в определении, уступает ли дабигатран варфарину в снижении частоты составной конечной точки, инсульта и системной эмболии. Кроме того, было проанализировано статистическое превосходство.

В испытании RE-LY было рандомизировано 18113 пациентов, средний возраст составлял 71,5 лет, среднее по шкале CHADS₂ составляло 2,1. В число участников входили: 64% мужчин, 70% европейцев и 16% азиатов.

У пациентов, принимавших варфарин, среднее значение в процентах времени в терапевтическом диапазоне (TTR) (МНО 2-3) составило 64,4% (срединное TTR 67%). Испытание RE-LY продемонстрировало, что дабигатрана этексилат в дозе 110 мг два раза в сутки не уступает варфарину в профилактике инсульта и системных эмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий, при этом риск внутричерепных кровотечений и общего количества кровотечений и больших кровотечений снижается. Доза 150 мг два раза в сутки значительно снижает риск ишемического и геморрагического инсульта, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, внутричерепного кровотечения и общего числа кровотечений в сравнении с варфарином. Количество случаев инфаркта миокарда было немного больше при приеме дабигатрана этексилата 110 мг два раза в сутки и 150 мг два раза в сутки по сравнению с варфарином (относительный риск 1,29; p=0,0929, относительный риск 1,27; p=0,1240 соответственно). С улучшением контроля МНО преимущество дабигатрана этексилата перед варфарином уменьшилось.

Продолжение испытания RE-LY (RELY-ABLE) предоставило дополнительную информацию по группе пациентов, продолжившей прием дабигатрана этексилата в той же дозе, что и в испытании RE-LY. Пациенты соответствовали критериям включения в испытание RELY-ABLE, если они не прекращали прием испытуемого лекарственного средства на постоянной основе со времени своего последнего визита в испытании RE-LY. Включенные в испытание пациенты продолжали принимать дабигатрана этексилат согласно той же двойной слепой модели, что и в испытании RE-LY, в течение до 43 месяцев периода наблюдения после RE-LY (общий средний период наблюдения RE-LY + RELY-ABLE составил 4,5 года). Было включено 5897 пациентов, что составило 49% пациентов первоначально рандомизированных определенных для приема дабигатрана этексилата в испытании RE-LY и 86% пациентов, соответствующих критериям включения в RELY-ABLE.

Во время дополнительных 2,5 лет терапии в испытании RELY-ABLE с максимальной экспозицией более 6 лет (суммарная экспозиция в испытаниях RELY + RELY-ABLE) профиль безопасности при длительном применении дабигатрана этексилата был подтвержден для обеих испытуемых дозировок: 110 мг два раза в сутки и 150 мг два раза в сутки. Новые данные по безопасности выявлены не были.

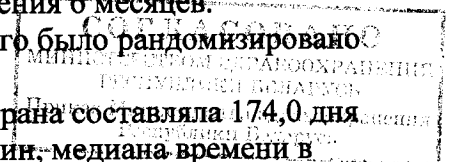
Частота конечных точек, включая большое кровотечение и другие кровотечения, соответствовала наблюдаемой в испытании RE-LY.

Лечение тромбоза глубоких вен и легочной эмболии у взрослых

Эффективность и безопасность изучалась в двух многоцентровых рандомизированных двойных слепых с параллельными группами испытаниях с повторяющимся дизайном RE-COVER и RE-COVER II. В данных испытаниях дабигатрана этексилат (150 мг два раза в сутки) сравнивался с варфарином (целевое значение МНО 2,0-3,0) при применении у пациентов с острым тромбозом глубоких вен и/или легочной эмболией. Основная цель этих испытаний заключалась в том, чтобы определить, не уступает ли дабигатрана этексилат варфарину в снижении частоты комбинированной первичной точки рецидивирующей симптоматический тромбоз глубоких вен и/или легочная эмболия и связанные с ними смертельные случаи в течение периода лечения 6 месяцев.

В объединенных испытаниях RE-COVER и RE-COVER II всего было рандомизировано 5153 пациента, получали лечение – 5107 пациентов.

Продолжительность применения фиксированных доз дабигатрана этексилата составляла 174,0 дня без контроля коагуляции. У пациентов, принимавших варфарин, медиана времени в терапевтическом диапазоне (МНО 2,0-3,0) составляла 60,6%.



Испытания продемонстрировали, что дабигатрана этексилат 150 мг два раза в сутки не уступал варфарину (предел не меньшей эффективности в испытаниях RE-COVER и RE-COVER II: 3,6 для разности рисков и 2,75 для отношения рисков).

Дети

Фармакокинетика и фармакодинамика дабигатрана этексилата при приеме два раза в сутки в течение последовательных трех дней (всего 6 доз) в конце стандартной антикоагулянтной терапии оценивались в открытом испытании по безопасности и переносимости у 9 стабильных подростков (12 - <18 лет). Все пациенты принимали перорально начальную дозу 1,71 ($\pm 10\%$) мг/кг дабигатрана этексилата (80% дозы для взрослых 150 мг/70 кг, откорректированной в зависимости от массы тела пациента). На основании концентрации дабигатрана и клинической оценки доза впоследствии была изменена до целевой дозы 2,14 ($\pm 10\%$) мг/кг дабигатрана этексилата (100% дозы для взрослых, откорректированной в зависимости от массы тела пациента). Переносимость дабигатрана этексилат капсул у этой небольшой группы подростков была удовлетворительная, зарегистрировано только три случая легких и транзиторных побочных реакций у двух пациентов. В связи с относительно низкой экспозицией, в показателях коагуляции через 72 часа (предполагается минимальная концентрация дабигатрана в стационарном состоянии или в условиях, близких к стационарному состоянию) наблюдалось незначительное увеличение АЧТВ максимально в 1,60 раз, ЭВС в 1,86 раза, HemoClot[®] TT (Anti-FIIa) в 1,36 раза соответственно. Концентрации дабигатрана в плазме крови через 72 часа были относительно низкими и составляли 32,9-97,2 нг/мл при конечных дозах 100-150 мг (среднее геометрическое дозы корректировало концентрацию дабигатрана в плазме крови 0,493 нг/мл/мг).

Профилактика рецидивирующих тромбоза глубоких вен и легочной эмболии у взрослых

Два рандомизированных с параллельными группами двойных слепых испытания проводились с участием пациентов ранее проходивших антикоагулянтную терапию. В испытание RE-MEDY с контролем варфарином включались пациенты, проходившие лечение в течение 3-12 месяцев, которым была необходима дальнейшая антикоагулянтная терапия. В плацебо-контролируемое испытание RE-SONATE включались пациенты, принимавшие ингибиторы витамина К в течение 6-18 месяцев. Цель испытания RE-MEDY заключалась в том, чтобы сравнить безопасность и эффективность при пероральном приеме дабигатрана этексилата (150 мг два раза в сутки) и варфарина (целевое МНО 2,0-3,0) при длительном лечении для профилактики рецидивирующих симптоматических тромбоза глубоких вен и/или легочной эмболии. Всего было рандомизировано 2866 пациентов, проходили лечение – 2856 пациентов. Продолжительность приема дабигатрана этексилата варьировалась от 6 до 36 месяцев (срединное значение 534,0 дня). У пациентов, принимавших варфарин, срединное время в терапевтическом диапазоне (МНО 2,0-3,0) составляло 64,9%. Испытание RE-MEDY продемонстрировало, что дабигатрана этексилат 150 мг два раза в сутки не уступал варфарину (предел не меньшей эффективности: 2,85 для отношения рисков и 2,8 для разности рисков).

Цель испытания RE-SONATE заключалась в оценке преимущества дабигатрана этексилата по сравнению с плацебо при профилактике рецидивирующих симптоматических тромбоза глубоких вен и/или легочной эмболии у пациентов, завершивших период лечения антагонистами витамина К продолжительностью 6-18 месяцев. Запланированная терапия состояла в приеме дабигатрана этексилата 150 мг два раза в сутки в течение 6 месяцев без контроля коагуляции.

Испытание RE-SONATE продемонстрировало, что дабигатрана этексилат превосходил плацебо в профилактике рецидивирующих симптоматических тромбоза глубоких вен/легочной эмболии, включая необъяснимые смертельные случаи, риск снижался с 5,6% до 0,4% (относительное снижение риска 92% на основании отношения рисков) во время периода лечения ($p < 0,0001$). Вторичный анализ и анализ чувствительности

первичной конечной точки и всех вторичных конечных точек показали превосходство дабигатрана этексилата над плацебо.

Испытание включало наблюдательный период в течение 12 месяцев после окончания лечения. После завершения испытания эффект лекарственного средства сохранялся до конца периода наблюдения, что указывает на то, что первоначальный эффект применения дабигатрана этексилата поддерживался. Эффект рикошета не наблюдался. В конце периода наблюдения количество случаев ВТЭ у пациентов, принимавших дабигатрана этексилат, составило 6,9% в сравнении с 10,7% в группе плацебо (отношение рисков 0,61 (95% ДИ 0,42, 0,88); $p=0,0082$).

Клинические испытания по профилактике тромбоэмболии у пациентов с протезированными клапанами сердца

В клиническом испытании II фазы, в которое суммарно было включено 252 пациента, изучалось применение дабигатрана этексилата и варфарина у пациентов, недавно перенесших хирургическую операцию по замене клапана сердца на механический (находящихся на госпитализации после операции), и у пациентов, которым подобная операция была проведена более трех месяцев назад. В группе пациентов, принимавших дабигатрана этексилат, наблюдалось большее количество случаев развития тромбоэмболических осложнений (в основном инсульты и тромбозы искусственного клапана сердца, сопровождающиеся и несопровождающиеся клинической симптоматикой) и кровотечений по сравнению с группой пациентов, принимавших варфарин. У недавно прооперированных пациентов массивные кровотечения, в основном, проявлялись как послеоперационный геморрагический перикардальный выпот, особенно у тех пациентов, которые после операции по замене сердечного клапана начали принимать дабигатрана этексилат рано (т.е. на 3-й день) после протезирования.

Фармакокинетика

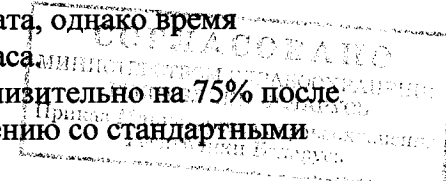
После приема внутрь дабигатрана этексилат быстро и полностью превращается в дабигатран, являющийся активной формой в плазме крови. Преобразование пролекарства дабигатрана этексилата путем катализируемого эстеразами гидролиза в активный дабигатран является основной метаболической реакцией. Абсолютная биодоступность дабигатрана после приема внутрь ПРАДАКСА составляет около 6,5%.

После приема внутрь ПРАДАКСА фармакокинетический профиль дабигатрана в плазме крови здоровых добровольцев характеризуется быстрым увеличением концентрации в плазме с достижением C_{max} в течение 0,5-2 часов.

Всасывание

В испытании по изучению всасывания дабигатрана этексилата через 1-3 часа после операции продемонстрировано замедление всасывания по сравнению со здоровыми добровольцами. Выявлено плавное нарастание кривой концентрация-время без появления пика концентрации в плазме крови. Пик плазменной концентрации достигался через 6 часов после приема. Следует отметить, что такие факторы как анестезия, парез ЖКТ и хирургическая операция могут замедлять всасывание независимо от лекарственной формы лекарственного средства. В другом испытании было показано, что медленное всасывание или его задержка наблюдается обычно только в день операции. В последующие дни всасывание дабигатрана происходит быстро с достижением пика концентрации через 2 часа после приема.

Прием пищи не влияет на биодоступность дабигатрана этексилата, однако время достижения пика плазменной концентрации замедляется на 2 часа. Биодоступность при приеме внутрь может увеличиваться приблизительно на 75% после однократной дозы и на 37% в равновесном состоянии по сравнению со стандартными капсулами при приеме гранул без капсульной оболочки из гидроксипропилметилцеллюлозы. Следовательно, целостность капсулы при применении должна сохраняться, чтобы избежать случайного увеличения биодоступности



дабигатрана этексилата. Пациентов следует предупреждать, что открывать капсулы и принимать гранулы отдельно нельзя (например, высыпать в пищу или напитки).

Распределение

Установлена низкая способность (34-35%) связывания дабигатрана с белками плазмы крови человека вне зависимости от концентрации препарата. Объем распределения дабигатрана составляет 60-70 л и превосходит объем общего содержания воды в организме, что указывает на умеренное распределение дабигатрана в тканях. C_{max} и площадь под кривой концентрация-время (AUC) были пропорциональны дозе. Плазменные концентрации дабигатрана снижаются биэкспоненциально, конечный период полувыведения в среднем составляет около 11 часов у здоровых пожилых пациентов. После приема многократных доз период полувыведения составлял около 12-14 часов. Период полувыведения не зависел от дозы. Однако период полувыведения увеличивается, если функция почек снижена, как показано в таблице ниже:

Скорость клубочковой фильтрации (клиренс креатинина) (мл/мин.)	Среднее геометрическое периода полувыведения (gCV%; диапазон) (часы)
≥80	13,4 (25,7%; 11,0-21,6)
≥50-<80	15,3 (42,7%; 11,7-34,1)
≥30-<50	18,4 (18,5%; 13,3-23,0)
<30	27,2 (15,3%; 21,6-35,0)

Биотрансформация

Метаболизм и экскреция дабигатрана изучались у здоровых добровольцев (мужчины) после однократного внутривенного введения радиоактивно-меченного дабигатрана. Выделение препарата происходило в основном через почки (85%). Экскреция с калом составляла около 6% от введенной дозы. В течение 168 часов после введения препарата выведение общей радиоактивности составляло 88-94% от введенной дозы. Дабигатран подвергается конъюгации с образованием фармакологически активных ацилглюкуронидов. Существует 4 позиционных изомера: 1-О, 2-О, 3-О, 4-О-ацилглюкуронид, каждый из которых составляет менее 10% от общего содержания дабигатрана в плазме крови. Следы других метаболитов обнаружены только при использовании высокочувствительных аналитических методов. Дабигатран выводится в основном через почки в неизменном виде. Скорость выведения составляет приблизительно 100 мл/мин., что соответствует скорости гломерулярной фильтрации.

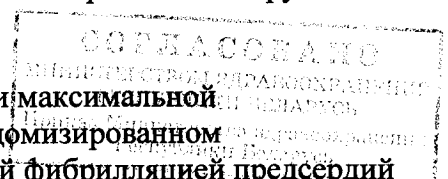
Фармакокинетика в особых группах пациентов

Нарушение функции почек

У добровольцев с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-50 мл/мин.) экспозиция дабигатрана (AUC) после приема внутрь была в 2,7 раза выше по сравнению с добровольцами с нормальной функцией почек.

В группе, включавшей небольшое число добровольцев с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 10-30 мл/мин.), экспозиция (AUC) дабигатрана и период полувыведения возрастали соответственно в 6 и 2 раза по сравнению с группой добровольцев с нормальной функцией почек.

Дополнительно экспозиция дабигатрана (при минимальной и максимальной концентрации) оценивалась в проспективном открытом рандомизированном фармакокинетическом испытании у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15-30 мл/мин.), принимавших дабигатрана этексилат 75 мг два раза в сутки. Данный режим дозирования приводил к средней геометрической минимальной концентрации 155 нг/мл (gCV 76,9%), которая определялась непосредственно перед приемом следующей дозы, и к средней



геометрической максимальной концентрации 202 нг/мл (gCV 70,6%), которая определялась в течение двух часов после приема последней дозы.

Клиренс дабигатрана исследовался у пациентов без фибрилляции предсердий с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе. Диализ проводился в течение 4 часов при скорости диализата 700 мл/мин., кровотока – 200 мл/мин. или 350-390 мл/мин., что привело к уменьшению концентрации дабигатрана на 50%-60%. Количество препарата, удаляемого при диализе, пропорционально скорости кровотока. Антикоагулянтное действие дабигатрана уменьшалось при снижении его концентрации в плазме крови, однако на фармакокинетику/фармакодинамику диализ влияния не оказывал.

Срединное значение клиренса креатинина (КК) в RE-LY составляло 68,4 мл/мин. Почти у половины (45,8%) пациентов в RE-LY КК был >50- $<$ 80 мл/мин. У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин.) концентрация дабигатрана в плазме крови до приема дозы и после была в среднем в 2,29 и 1,81 раз выше соответственно по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (КК \geq 80 мл/мин.).

Срединное значение КК в испытании RE-COVER составило 100,4 мл/мин. 21,7% пациентов были с нарушением функции почек легкой степени (КК >50- $<$ 80 мл/мин.), у 4,5% пациентов нарушение функции почек было средней степени тяжести (КК между 30 и 50 мл/мин.). У пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек равновесная концентрация была в среднем в 1,8 раз и 3,6 раз выше концентрации дабигатрана в плазме крови до приема очередной дозы по сравнению с пациентами с КК >80 мл/мин. соответственно. В испытании RE-COVER II были получены схожие значения КК.

Срединное значение КК в испытаниях RE-MEDY и RE-SONATE составило 99,0 мл/мин. и 99,7 мл/мин. соответственно. У 22,9% и 22,5% пациентов КК был >50- $<$ 80 мл/мин., у 4,1% и 4,8% КК был между 30 и 50 мл/мин.

Пожилые пациенты

По сравнению с молодыми людьми, у пожилых пациентов AUC и C_{max} увеличивались соответственно на 40-60% и 25%.

Зависимость экспозиции дабигатрана от возраста подтвердилась в испытании RE-LY: у пациентов в возрасте 75 лет и старше минимальная концентрация была на 31% выше, а у пациентов младше 65 лет минимальная концентрация была на 22% ниже по сравнению с пациентами в возрасте от 65 до 75 лет.

Нарушение функции печени

У 12 пациентов с умеренным нарушением печеночной функции (степень В по Чайлд-Пью) не было выявлено изменений экспозиции дабигатрана по сравнению с контрольной группой.

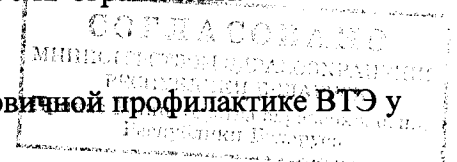
Пациенты с уровнем печеночных ферментов, превышавшем в 2 раза верхнюю границу нормы, не принимали участие в клинических испытаниях.

Масса тела

Минимальная концентрация дабигатрана была примерно на 20% ниже у пациентов с массой тела более 100 кг по сравнению с пациентами с массой тела от 50 до 100 кг. Большинство (80,8%) пациентов имели массу тела от 50 до 100 кг, четких различий выявлено не было. Данные о пациентах с массой тела менее 50 кг ограничены.

Пол

Экспозиция лекарственного средства в исследованиях по первичной профилактике ВТЭ у женщин была приблизительно на 40%-50% выше.



У женщин с фибрилляцией предсердий минимальные и после приема дозы концентрации были выше на 30%.

Коррекция режима дозирования не требуется.

Фармакокинетическое взаимодействие

Пролекаство дабигатрана этексилат, но не дабигатран, – это субстрат реактивного транспортера Р-гликопротеина, поэтому было исследовано его совместное применение с ингибиторами (амиодарон, верапамил, кларитромицин, хинидин, дронедазон, тикагрелор и кетоконазол) и индукторами (рифампицин) Р-гликопротеина (см. разделы 4.2, 4.4 и 4.5).

Исследования по определению взаимодействия *in vitro* не продемонстрировали ингибирования или индукции цитохрома Р450. Это также было подтверждено при проведении исследований *in vivo* на здоровых добровольцах, для которых не было получено данных о каком-либо взаимодействии между дабигатрана этексилатом и следующими лекарственными средствами: аторвастатин (СУР3А4), дигоксин (субстрат Р-гликопротеина) и диклофенак (СУР2С9).

Показания к применению

ПРАДАКСА капсулы 75 мг и 110 мг

Первичная профилактика венозных тромбозов у взрослых пациентов после операций тотального эндопротезирования тазобедренного сустава или тотального эндопротезирования коленного сустава.

ПРАДАКСА капсулы 110 мг

Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с одним или несколькими из следующих факторов риска: инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст ≥ 75 лет, сердечная недостаточность (\geq класса II согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)), сахарный диабет, артериальная гипертензия.

Лечение тромбоза глубоких вен и легочной эмболии, профилактика рецидивирующих тромбоза глубоких вен и легочной эмболии у взрослых.

Способ применения и дозы

Способ применения: внутрь.

ПРАДАКСА может приниматься независимо от приема пищи, капсулу следует проглатывать целиком и запивать стаканом воды, чтобы облегчить попадание лекарственного средства в желудок.

Пациенты должны быть проинструктированы о том, что капсулу нельзя вскрывать, т.к. это может увеличить риск кровотечения.

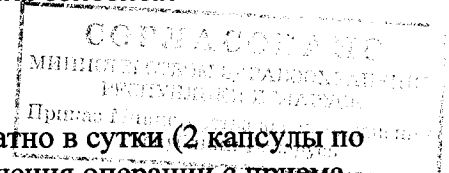
Рекомендации по извлечению капсул из блистера:

- Оторвите одну ячейку с капсулой от блистера по перфорированной линии.
- Выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу.
- Не выдавливайте капсулу через фольгу.
- Удаляйте фольгу настолько, чтобы было удобно извлечь капсулу.

ПРАДАКСА капсулы 75 мг и 110 мг: первичная профилактика венозных тромбозов (ВТЭ) после ортопедических операций

Пациенты после эндопротезирования коленного сустава

Рекомендованная доза ПРАДАКСА составляет 220 мг однократно в сутки (2 капсулы по 110 мг). Лечение следует начинать через 1-4 часа после завершения операции с приема



одной капсулы 110 мг с последующим увеличением дозы до 2 капсул однократно в сутки. Продолжительность лечения – 10 дней.

Пациенты после эндопротезирования тазобедренного сустава

Рекомендованная доза ПРАДАКСА составляет 220 мг однократно в сутки (2 капсулы по 110 мг). Лечение следует начинать через 1-4 часа после завершения операции с приема одной капсулы 110 мг с последующим увеличением дозы до 2 капсул однократно в сутки. Продолжительность лечения – 28-35 дней.

Для следующих групп рекомендуемая суточная доза ПРАДАКСА составляет 150 мг (2 капсулы по 75 мг) однократно в сутки. Лечение следует начинать через 1-4 часа после завершения операции с перорального приема одной капсулы 75 мг с последующим увеличением дозы до 2 капсул однократно в сутки, продолжительность 10 дней (эндопротезирование коленного сустава) или 28-35 дней (эндопротезирование тазобедренного сустава):

- Пациенты с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-50 мл/мин.) (см. подраздел «Нарушение функции почек» (первичная профилактика ВТЭ после ортопедических операций)).
- Пациенты, одновременно принимающие верапамил, амиодарон, хинидин (см. подраздел «Одновременное применение ПРАДАКСА и ингибиторов Р-гликопротеина от легких до умеренных, например, амиодарона, хинидина или верапамила» (первичная профилактика ВТЭ после ортопедических операций)).
- Пациенты в возрасте 75 лет и старше (см. подраздел «Пожилые пациенты» (первичная профилактика ВТЭ после ортопедических операций)).

Для обоих видов оперативных вмешательств, если гемостаз не достигнут, начало терапии следует отложить. Если лекарственное средство не принималось в день операции, терапию следует начинать с приема 2 капсул однократно в сутки.

Оценка функции почек

У всех пациентов:

- До начала приема ПРАДАКСА необходимо рассчитать клиренс креатинина, чтобы не допустить назначение лекарственного средства пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин.). ПРАДАКСА противопоказано пациентам с тяжелым нарушением функции почек.
- Необходимо проводить оценку функции почек во время лечения при подозрении на развитие почечной недостаточности (например, гиповолемия, дегидратация, одновременный прием некоторых лекарственных средств).

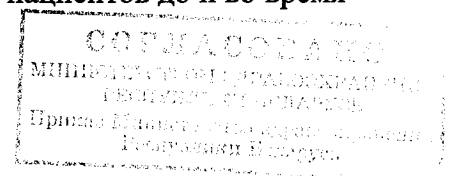
Клиренс креатинина может быть определен с помощью формулы Кокрофта-Голта:

$$\text{Клиренс креатинина (мкмоль/л)} = \frac{1,23 \times (140 - \text{возраст (в годах)}) \times \text{масса тела (кг)} \times 0,85 \text{ для женщин}}{\text{сывороточный креатинин (мкмоль/л)}}$$

$$\text{Клиренс креатинина (мг/дл)} = \frac{(140 - \text{возраст (в годах)}) \times \text{масса тела (кг)} \times 0,85 \text{ для женщин}}{72 \times \text{сывороточный креатинин (мг/дл)}}$$

Данный метод рекомендуется для оценки клиренса креатинина пациентов до и во время применения ПРАДАКСА.

Нарушение функции почек



ПРАДАКСА противопоказано пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин.).

У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-50 мл/мин.) опыт клинического применения ограничен. Назначать препарат таким пациентам следует с осторожностью. Рекомендованная доза составляет 150 мг один раз в сутки (2 капсулы по 75 мг).

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов (>75 лет) опыт клинического применения ограничен. Данным пациентам ПРАДАКСА следует назначать с осторожностью. Рекомендуемая доза составляет 150 мг один раз в сутки (2 капсулы по 75 мг).

В связи с тем, что нарушение функции почек часто наблюдается у пожилых пациентов (>75 лет), до начала приема ПРАДАКСА необходимо рассчитать клиренс креатинина, чтобы не допустить назначение лекарственного средства пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин.). В процессе лечения ПРАДАКСА функция почек должна контролироваться в определенных клинических ситуациях (гиповолемия, дегидратация, одновременный прием некоторых лекарственных средств и др.) при подозрении ухудшения работы почек.

Нарушение функции печени

Пациенты с уровнем печеночных ферментов, превышавшем в 2 раза верхнюю границу нормы, исключались из участия в клинических испытаниях. Опыт клинического применения лекарственного средства у данных пациентов отсутствует, и, следовательно, ПРАДАКСА не рекомендуется для применения у данных пациентов. Применение лекарственного средства противопоказано при печеночной недостаточности или заболевании печени, которое может оказать влияние на выживаемость.

Масса тела

Опыт клинического применения пациентами с массой тела менее 50 или более 110 кг ограничен. Согласно имеющимся клиническим и кинетическим данным коррекция режима дозирования не требуется, однако рекомендуется тщательное клиническое наблюдение таких пациентов.

Пол

Согласно имеющимся клиническим и кинетическим данным коррекция режима дозирования не требуется.

Одновременное применение ПРАДАКСА и ингибиторов Р-гликопротеина от легких до умеренных, например, амиодарона, хинидина или верапамила

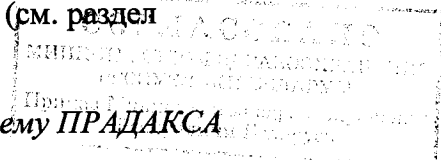
Пациентам, одновременно принимающим ПРАДАКСА и амиодарон, хинидин или верапамил, следует снизить дозу ПРАДАКСА до 150 мг/сутки (2 капсулы по 75 мг). В этом случае ПРАДАКСА и вышеуказанные лекарственные средства должны приниматься одновременно.

Пациентам с нарушением функции почек средней степени тяжести, одновременно принимающим дабигатрана этексилат и верапамил, может потребоваться снижение дозы ПРАДАКСА до 75 мг/сутки.

Переход от лечения ПРАДАКСА к парентеральному введению антикоагулянтов

Перед переходом от приема ПРАДАКСА на парентеральный антикоагулянт рекомендуется подождать 24 часа после приема последней дозы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Переход от лечения парентеральными антикоагулянтами к приему ПРАДАКСА



Прекращают введение парентерального антикоагулянта и начинают прием дабигатрана этексилата за 0-2 часа до введения очередной дозы заменяемого парентерального антикоагулянта или во время его отмены в случае продолжительного лечения (например, при применении нефракционированного гепарина внутривенно).

Дети

Опыт применения у детей ПРАДАКСА по показанию «Первичная профилактика венозных тромбозов и эмболий у взрослых пациентов после операций тотального эндопротезирования тазобедренного сустава или тотального эндопротезирования коленного сустава» отсутствует. В связи с этим применение лекарственного средства у детей до 18 лет не рекомендовано.

Пропущенная доза

Пропущенную дозу ПРАДАКСА принимают на следующий день в обычное время. Нельзя принимать двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу.

ПРАДАКСА капсулы 110 мг: профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с одним или несколькими факторами риска, лечение тромбоза глубоких вен и легочной эмболии, профилактика рецидивирующих тромбоза глубоких вен и легочной эмболии у взрослых

Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с одним или несколькими факторами риска

Рекомендованная суточная доза ПРАДАКСА составляет 300 мг (по одной капсуле 150 мг два раза в сутки). Лечение должно быть длительным.

Лечение тромбоза глубоких вен и легочной эмболии, профилактика рецидивирующих тромбоза глубоких вен и легочной эмболии у взрослых

Рекомендуемая суточная доза ПРАДАКСА составляет 300 мг (по одной капсуле 150 мг два раза в сутки) и назначается после применения парентеральных антикоагулянтов не менее 5 дней. Длительность терапии определяется индивидуально после тщательной оценки пользы лечения и риска кровотечения. Наличие транзиторных факторов риска (например, недавнее хирургическое вмешательство, травма, иммобилизация) предполагает короткий курс терапии (минимально 3 месяца), возможность более продолжительного применения определяется на основании оценки постоянных факторов риска или идиопатического тромбоза глубоких вен, или легочной эмболии.

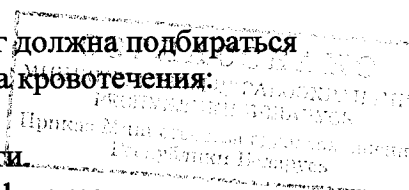
Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с одним или несколькими факторами риска, лечение тромбоза глубоких вен и легочной эмболии, профилактика рецидивирующих тромбоза глубоких вен и легочной эмболии у взрослых

Для следующих групп рекомендуемая суточная доза ПРАДАКСА составляет 220 мг (по одной капсуле 110 мг два раза в сутки):

- Пациенты в возрасте 80 лет и старше.
- Пациенты, одновременно принимающие верапамил.

Для следующих групп суточная доза ПРАДАКСА 300 мг или 220 мг должна подбираться на основании индивидуальной оценки риска тромбоза и риска кровотечения:

- Пациенты в возрасте 75-80 лет.
- Пациенты с нарушением функции почек средней степени тяжести.
- Пациенты с гастритом, эзофагитом или гастроэзофагеальным рефлюксом.
- Другие пациенты с повышенным риском развития кровотечения.



Для тромбоза глубоких вен/легочной эмболии рекомендации по применению ПРАДАКСА в дозе 220 мг (по одной капсуле 110 мг два раза в сутки) основываются на анализе фармакокинетики и фармакодинамики лекарственного средства и не изучались в данных клинических условиях.

В случае непереносимости дабигатрана пациентам следует немедленно обратиться к врачу с тем, чтобы была назначена альтернативная терапия по профилактике инсульта и системной эмболии, ассоциированных с фибрилляцией предсердий, или для лечения и профилактики тромбоза глубоких вен/легочной эмболии.

Контроль функции почек

У всех пациентов:

- До начала приема ПРАДАКСА необходимо рассчитать клиренс креатинина, чтобы не допустить назначение лекарственного средства пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин.). ПРАДАКСА противопоказано пациентам с тяжелым нарушением функции почек.
- Необходимо проводить оценку функции почек во время лечения при подозрении развития почечной недостаточности (например, гиповолемия, дегидратация, одновременный прием некоторых лекарственных средств).

Дополнительное требование для пациентов с нарушением функции почек средней или легкой степени тяжести, а так же пациентов старше 75 лет:

- В процессе лечения ПРАДАКСА функция почек должна контролироваться не реже одного раза в год или чаще в определенных клинических ситуациях при подозрении на снижение функции почек (например, гиповолемия, дегидратация, одновременный прием некоторых лекарственных средств).

Для оценки функции почек (клиренс креатинина в мл/мин.) во время клинических испытаний ПРАДАКСА использовался метод Кокрофта-Голта.

Нарушение функции почек

ПРАДАКСА противопоказано пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин.).

Пациентам с нарушением функции почек легкой степени тяжести (клиренс креатинина $50 \leq 80$ мл/мин.) корректировка режима дозирования не требуется. Пациентам с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-50 мл/мин.) ПРАДАКСА так же следует принимать внутрь в суточной дозе 300 мг (по одной капсуле 150 мг два раза в сутки). Однако для пациентов с высоким риском кровотечения следует рассмотреть снижение суточной дозы до 220 мг (по одной капсуле 110 мг два раза в сутки). Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение пациентов с нарушением функции почек.

Пожилые пациенты

Пациентам в возрасте 75-80 лет ПРАДАКСА может назначаться в суточной дозе 300 мг (по одной капсуле 150 мг два раза в сутки). Индивидуально врачом может назначаться суточная доза 220 мг (по одной капсуле 110 мг два раза в сутки) в случае низкого риска тромбоэмболии и высокого риска кровотечения.

Пациентам в возрасте 80 лет и старше в связи с повышенным риском кровотечения следует принимать лекарственное средство в суточной дозе 220 мг (по одной капсуле 110 мг два раза в сутки).

В связи с тем, что нарушение функции почек часто наблюдается у пожилых пациентов (>75 лет), до начала приема ПРАДАКСА необходимо рассчитать клиренс креатинина, чтобы не допустить назначение лекарственного средства пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин.). В процессе лечения

ПРАДАКСА функция почек также должна контролироваться один раз в год или чаще при необходимости в определенных клинических ситуациях (гиповолемия, дегидратация, одновременный прием некоторых лекарственных средств) при подозрении ухудшения работы почек.

Пациенты с риском развития кровотечения

Пациенты с повышенным риском развития кровотечения должны тщательно клинически наблюдаться для определения признаков кровотечения или анемии. Доза может быть скорректирована по усмотрению врача после оценки потенциальной пользы и риска для каждого отдельного пациента. Тест на коагуляцию (см. раздел «Меры предосторожности») может помочь выявить пациентов с повышенным риском кровотечения, вызванным чрезмерной экспозицией дабигатрана. Если обнаружена чрезмерная экспозиция дабигатрана у пациентов с высоким риском кровотечения, рекомендуется доза 220 мг (по одной капсуле 110 мг два раза в сутки). При возникновении клинически значимого кровотечения, лечение должно быть прервано.

Для пациентов с гастритом, эзофагитом или гастроэзофагеальным рефлюксом следует рассмотреть применение ПРАДАКСА в дозе 220 мг (по одной капсуле 110 мг два раза в сутки) в связи с возможным увеличением риска большого желудочно-кишечного кровотечения.

Нарушение функции печени

Пациенты с уровнем печеночных ферментов, превышавшем в 2 раза верхнюю границу нормы, исключались из участия в основных клинических испытаниях. В связи с отсутствием клинических данных для данной подгруппы пациентов применение ПРАДАКСА не рекомендуется. Применение лекарственного средства противопоказано при нарушении функции печени или заболевании печени, которое может оказать влияние на выживаемость.

Масса тела

Согласно имеющимся клиническим и кинетическим данным корректировка режима дозирования не требуется. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение пациентов с массой тела менее 50 кг.

Пол

Согласно имеющимся клиническим и кинетическим данным корректировка режима дозирования не требуется.

Одновременное применение ПРАДАКСА и ингибиторов P-гликопротеина от легких до умеренных, например, амиодарона, хинидина или верапамила

Корректировка режима дозирования при одновременном применении с амиодароном или хинидином не требуется.

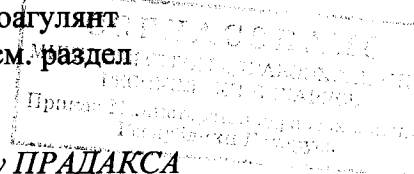
В случае одновременного применения дабигатрана этексилата и верапамила дозу ПРАДАКСА следует снизить до 220 мг (по одной капсуле 110 мг два раза в сутки). В этом случае ПРАДАКСА и верапамил должны приниматься одновременно.

Переход от лечения ПРАДАКСА к парентеральному введению антикоагулянтов

Перед переходом от приема ПРАДАКСА на парентеральный антикоагулянт рекомендуется подождать 12 часов после приема последней дозы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Переход от лечения парентеральными антикоагулянтами к приему ПРАДАКСА

Прекращают введение парентерального антикоагулянта и начинают прием дабигатрана этексилата за 0-2 часа до введения очередной дозы заменяемого парентерального



антикоагулянта или во время его отмены в случае продолжительного лечения (например, при применении нефракционированного гепарина внутривенно).

Переход от лечения ПРАДАКСА к приему антагонистов витамина К

Начало приема антагонистов витамина К должно быть скорректировано с учетом клиренса креатинина пациента следующим образом:

- Если $КК \geq 50$ мл/мин., то прием антагонистов витамина К следует начинать за 3 дня до прекращения приема дабигатрана этексилата.
- Если $КК \geq 30$ - < 50 мл/мин., то прием антагонистов витамина К следует начинать за 2 дня до прекращения приема дабигатрана этексилата.

Поскольку ПРАДАКСА может увеличивать МНО (международное нормализационное отношение), МНО будет достоверно отражать эффект антагонистов витамина К после прекращения приема ПРАДАКСА как минимум на 2 дня. До этого МНО следует интерпретировать с осторожностью.

Переход от лечения антагонистами витамина К к приему ПРАДАКСА

Прием антагонистов витамина К должен быть прекращен. ПРАДАКСА может применяться, как только МНО будет меньше 2,0.

Кардиоверсия

Пациенты могут продолжать прием ПРАДАКСА при проведении кардиоверсии.

Катетерная абляция при фибрилляции предсердий (профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с одним или несколькими факторами риска)

Для режима дозирования ПРАДАКСА 110 мг два раза в сутки данные отсутствуют.

Дети (профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с одним или несколькими факторами риска)

Опыт применения ПРАДАКСА у детей по показанию «Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий» отсутствует.

Дети (лечение тромбоза глубоких вен и легочной эмболии, профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен и легочной эмболии у взрослых)

Безопасность и эффективность применения ПРАДАКСА у детей до 18 лет не установлены.

Пропущенная доза

Пропущенную дозу ПРАДАКСА можно принять, если осталось 6 часов до следующего приема лекарственного средства. Если до следующего приема капсулы осталось менее 6 часов, пропущенную дозу принимать не следует.

Нельзя принимать двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу.

Побочное действие

В 6 испытаниях с активным контролем по профилактике ВТЭ участвовали 10795 пациентов, которые принимали не менее одной дозы исследуемого препарата. Из них 6684 пациента принимали 150 или 220 мг ПРАДАКСА в сутки.

В базовом испытании по профилактике инсульта и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий принимали участие 12042 пациента. Из них 6059 принимали дабигатрана этексилат по 150 мг два раза в сутки, а 5983 – по 110 мг два раза в сутки.

В 2 испытаниях с активным контролем по лечению тромбоза глубоких вен/легочной эмболии, RE-COVER и RE-COVER II, 2553 пациента были включены в анализ

безопасности дабигатрана этексилата. Все пациенты принимали дабигатрана этексилат 150 мг два раза в сутки.

В испытании с активным контролем по профилактике тромбоза глубоких вен/легочной эмболии, RE-MEDY, и в плацебо-контролируемом испытании по профилактике тромбоза глубоких вен/легочной эмболии, RE-SONATE, участвовали 2114 пациентов. Все пациенты принимали дабигатрана этексилат по 150 мг два раза в сутки.

Побочные реакции наблюдались у около 9% пациентов после операции на тазобедренном суставе или коленном суставе (краткосрочное лечение в течение до 42 дней), 22% пациентов с фибрилляцией предсердий, проходивших лечение по профилактике инсульта и системной эмболии (долговременное лечение в течение до 3 лет), 14% пациентов, принимавших лекарственное средство для лечения тромбоза глубоких вен/легочной эмболии, и 15% пациентов, проходивших лечение с целью профилактики тромбоза глубоких вен/легочной эмболии.

Кровотечение – наиболее часто сообщаемое побочное действие, которое наблюдалось приблизительно у 14% пациентов, проходящих краткосрочное лечение после плановой операции по эндопротезированию тазобедренного или коленного суставов, 16,6% пациентов с фибрилляцией предсердий, принимавших лекарственное средство для профилактики инсульта и системной эмболии и 14,4% пациентов, принимавших лекарственное средство для лечения тромбоза глубоких вен/легочной эмболии. Кроме того, кровотечение развивалось у 19,4% пациентов в испытании RE-MEDY по профилактике тромбоза глубоких вен/легочной эмболии и у 10,5% пациентов в испытании RE-SONATE по профилактике тромбоза глубоких вен/легочной эмболии.

В таблице ниже представлены побочные действия, выявленные в испытаниях по первичной профилактике ВТЭ после операции по эндопротезированию тазобедренного или коленного суставов, испытании по профилактике тромбоэмболического инсульта и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий и испытаниях по лечению и профилактике тромбоза глубоких вен/легочной эмболии. Побочные реакции классифицированы по системно-органным классам (СОК) и частоте, указанной как: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), либо неизвестно (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Системно-органный класс (СОК)/предпочитаемый термин	Первичная профилактика венозных тромбоэмболий после операций эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава	Профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий	Лечение тромбоза глубоких вен/легочной эмболии и профилактика тромбоза глубоких вен/легочной эмболии
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			
анемия	нечасто	часто	нечасто
снижение гемоглобина	часто	нечасто	неизвестно
тромбоцитопения	редко	нечасто	редко
снижение гематокрита	нечасто	редко	неизвестно
Нарушения со стороны иммунной системы			
повышенная чувствительность	нечасто	нечасто	нечасто
сыпь	редко	нечасто	нечасто

зуд	редко	нечасто	нечасто
анафилактическая реакция	редко	редко	редко
ангионевротический отек	редко	редко	редко
крапивница	редко	редко	редко
бронхоспазм	неизвестно	неизвестно	неизвестно
Нарушения со стороны нервной системы			
внутричерепное кровоизлияние	редко	нечасто	редко
Нарушения со стороны сосудов			
гематома	нечасто	нечасто	нечасто
кровотечение	редко	нечасто	нечасто
кровотечение из раны	нечасто	-	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			
носовое кровотечение	нечасто	часто	часто
кровохарканье	редко	нечасто	нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта			
желудочно-кишечное кровотечение	нечасто	часто	часто
боль в животе	редко	часто	нечасто
диарея	нечасто	часто	нечасто
диспепсия	редко	часто	часто
тошнота	нечасто	часто	нечасто
ректальное кровотечение	нечасто	нечасто	часто
геморроидальное кровотечение	нечасто	нечасто	нечасто
язва желудка и двенадцатиперстной кишки, включая эзофагит	редко	нечасто	нечасто
гастроэзофагит	редко	нечасто	нечасто
гастроэзофагеальный рефлюкс	редко	нечасто	нечасто
рвота	нечасто	нечасто	нечасто
дисфагия	редко	нечасто	редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			
нарушение функции печени/отклонения функциональных проб печени	часто	нечасто	нечасто
повышение АЛТ (аланинаминотрансфераза)	нечасто	нечасто	нечасто
повышение АСТ (аспартатаминотрансфераза)	нечасто	нечасто	нечасто
повышение печеночных	нечасто	редко	нечасто

ферментов			
гипербилирубинемия	нечасто	редко	неизвестно
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			
кожные геморрагии	нечасто	часто	часто
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани			
гемартроз	нечасто	редко	нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			
кровотечение из мочеполовой системы, включая гематурию	нечасто	часто	часто
Общие расстройства и нарушения в месте введения			
кровотечение в месте введения	редко	редко	редко
кровотечение в месте катетеризации	редко	редко	редко
кровянистые выделения	редко	-	-
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций			
травматическое кровотечение	нечасто	редко	нечасто
кровотечение из места разреза	редко	редко	редко
послеоперационная гематома	нечасто	-	-
послеоперационное кровотечение	нечасто	-	-
послеоперационная анемия	редко	-	-
послеоперационные выделения	нечасто	-	-
выделения из раны	нечасто	-	-
Хирургические и терапевтические манипуляции			
дренирование раны	редко	-	-
послеоперационный дренаж	редко	-	-

Кровотечение

Первичная профилактика венозных тромбозов после ортопедических операций

В таблице ниже представлено количество пациентов (%) со случаями кровотечения во время приема лекарственного средства для профилактики ВТЭ в двух базовых клинических испытаниях в зависимости от дозы:

	Дабигатрана этексилат 150 мг однократно в сутки N (%)	Дабигатрана этексилат 220 мг однократно в сутки N (%)	Эноксапарин N (%)
Количество пациентов	1866 (100,0)	1825 (100,0)	1848 (100,0)

Большие кровотечения	24 (1,3)	33 (1,8)	397 - 220 (1,5)
Другие кровотечения	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Определение большого кровотечения в испытаниях RE-NOVATE и RE-MODEL было следующим:

- кровотечение с летальным исходом;
- клинически выраженное кровотечение, приводящее к снижению уровня гемоглобина ≥ 20 г/л (соответствует 1,24 ммоль/л);
- клинически выраженное кровотечение, вследствие которого необходимо переливание ≥ 2 единиц крови или эритроцитарной массы;
- ретроперитонеальное, интракраниальное, интраокулярное или интраспинальное кровотечение, сопровождающееся клинической симптоматикой;
- кровотечение, требующее прекращения лечения;
- кровотечение, требующее повторную операцию.

Для определения ретроперитонеального кровотечения требовалось объективное исследование (ультразвуковое или компьютерная томография), так же как и для интракраниального и интраспинального кровотечения (компьютерная томография или магнитно-резонансная томография).

Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с одним или несколькими факторами риска

В таблице ниже представлены данные по случаям кровотечений, подразделенным на большие кровотечения и другие кровотечения, полученные в базовом исследовании по профилактике инсульта и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий:

	Дабигатрана этексилат 110 мг два раза в сутки	Дабигатрана этексилат 150 мг два раза в сутки	Варфарин
Количество пациентов	6015	6076	6022
Большие кровотечения	347 (2,92%)	409 (3,40%)	426 (3,61%)
Интракраниальное кровотечение	27 (0,23%)	39 (0,32%)	91 (0,77%)
Желудочно-кишечное кровотечение	134 (1,13%)	192 (1,60%)	128 (1,09%)
Летальное кровотечение	26 (0,22%)	30 (0,25%)	42 (0,36%)
Незначительное кровотечение	1566 (13,16%)	1787 (14,85%)	1931 (16,37%)
Другие кровотечения	1759 (14,78%)	1997 (16,60%)	2169 (18,39%)

Большие кровотечения соответствуют одному или более из следующих критериев: кровотечения, приводящие к снижению уровня гемоглобина по меньшей мере на 20 г/л или приводящие к необходимости переливания по меньшей мере 2 единиц крови или эритроцитарной массы; кровотечение в критических местах или органах, сопровождающееся клинической симптоматикой: интраокулярное, интракраниальное, интраспинальное или внутримышечное с синдромом сдавления, ретроперитонеальное кровотечение, внутрисуставное кровотечение или перикардальное кровотечение.

Большие кровотечения относились к угрожающим жизни кровотечениям, если они соответствовали одному или более из следующих критериев: кровотечение с летальным исходом; интракраниальное кровотечение, сопровождающееся клинической симптоматикой; снижение уровня гемоглобина по меньшей мере на 50 г/л; трансфузия по меньшей мере 4 единиц крови или эритроцитарной массы; кровотечение, вызывающее гипотензию, требующую внутривенного введения инотропных лекарственных средств; кровотечение, требующее хирургического вмешательства.

У пациентов, рандомизированных в группы дабигатрана этексилата, принимавших по 110 мг два раза в сутки или 150 мг два раза в сутки, риск развития угрожающих жизни кровотечений и интракраниального кровотечения был значительно ниже по сравнению с пациентами, принимавшими варфарин ($p < 0,05$). Обе дозировки дабигатрана этексилата статистически значительно реже приводили к развитию кровотечений. У пациентов, принимавших дабигатрана этексилат по 110 мг два раза в сутки, риск возникновения серьезных кровотечений значительно ниже по сравнению с пациентами, принимавшими варфарин (относительный риск 0,81; $p = 0,0027$). У пациентов, принимавших дабигатрана этексилат по 150 мг два раза в сутки, риск развития большого желудочно-кишечного кровотечения был существенно выше по сравнению с варфарином (относительный риск 1,48; $p = 0,0005$). Данный эффект в основном наблюдался у пациентов ≥ 75 лет.

Клиническое преимущество дабигатрана в отношении профилактики инсульта и системной эмболии и сниженный риск интракраниальных кровотечений в сравнении с варфарином наблюдались во всех индивидуальных подгруппах, например, нарушения функции почек, возраст, одновременный прием антиагрегантов или ингибиторов Р-гликопротеина. При том, что в определенных подгруппах пациентов повышен риск развития больших кровотечений при приеме антикоагулянтов, превышение риска кровотечения для дабигатрана связан с желудочно-кишечными кровотечениями, которые в основном наблюдались в течение первых 3-6 месяцев после начала терапии дабигатрана этексилатом.

Лечение тромбоза глубоких вен и легочной эмболии, профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен и легочной эмболии у взрослых

В таблице ниже представлены сводные данные по случаям кровотечений, полученные в объединенных базовых испытаниях RE-COVER и RE-COVER II по изучению лечения тромбоза глубоких вен и легочной эмболии. При объединении результатов данных исследований первичные конечные точки безопасности (большое кровотечение, большое или клинически значимое кровотечение и другое кровотечение) отмечались существенно реже, чем у варфарина при номинальном уровне значимости 5%.

	Дабигатрана этексилат 150 мг два раза в сутки	Варфарин	Отношение рисков в сравнении с варфарином (95% доверительный интервал)
Количество пациентов, включенных в анализ безопасности	2456	2462	
Большие кровотечения	24 (1,0%)	40 (1,6%)	0,60 (0,36, 0,99)
Интракраниальное кровотечение	2 (0,1%)	4 (0,2%)	0,50 (0,09, 2,74)
Большое желудочно-кишечное кровотечение	10 (0,4%)	12 (0,5%)	0,83 (0,36, 1,93)
Кровотечение, угрожающее жизни	4 (0,2%)	6 (0,2%)	0,66 (0,19, 2,36)
Большие	109 (4,4%)	189 (7,7%)	0,56 (0,45, 0,71)

кровотечения/клинически значимые кровотечения			
Другие кровотечения	354 (14,4%)	503 (20,4%)	0,67 (0,59, 0,77)
Другое желудочно-кишечное кровотечение	70 (2,9%)	55 (2,2%)	1,27 (0,90, 1,82)

Учитывались случаи кровотечений при применении обоих лекарственных средств (дабигатрана этексилат и варфарин), начиная с первого приема дабигатрана этексилата или варфарина после прекращения парентеральной терапии (только период пероральной терапии). Таким образом, рассматривались все случаи кровотечений, возникавшие во время терапии дабигатрана этексилатом, а также во время применения варфарина, за исключением кровотечений, наблюдавшихся в период перехода с терапии варфарином на терапию парентеральными средствами.

Определение большого кровотечения основывается на рекомендациях Международного общества по тромбозу и гемостазу. Кровотечение относится к большому кровотечению, если выполняется по меньшей мере один из следующих критериев:

- кровотечение с летальным исходом;
- кровотечение в критических местах или органах, сопровождающееся клинической симптоматикой: интракраниальное, интраспинальное, интраокулярное, ретроперитонеальное, внутрисуставное кровотечение или перикардальное кровотечение, или внутримышечное с синдромом сдавления. Чтобы кровотечение в критических местах или органах классифицировалось как большое кровотечение, оно должно было ассоциироваться с соответствующей клинической картиной;
- кровотечения, приводящие к снижению уровня гемоглобина по меньшей мере на 20 г/л (1,24 ммоль/л), или приводящие к необходимости переливания по меньшей мере 2 единиц крови или эритроцитарной массы.

В таблице ниже представлены данные по случаям кровотечений, полученные в базовом испытании RE-MEDY по профилактике тромбоза глубоких вен и легочной эмболии. Некоторые кровотечения (большое или клинически значимое кровотечение, другое кровотечение) отмечались существенно реже при номинальном уровне значимости 5% у пациентов, принимавших дабигатрана этексилат, в сравнении с пациентами, принимавшими варфарин.

	Дабигатрана этексилат 150 мг два раза в сутки	Варфарин	Отношение рисков в сравнении с варфарином (95% доверительный интервал)
Количество пациентов, включенных в анализ безопасности	1430	1426	
Большие кровотечения	13 (0,9%)	25 (1,8%)	0,54 (0,25, 1,16)
Интракраниальное кровотечение	2 (0,1%)	4 (0,3%)	Не рассчитывается*
Большое желудочно-кишечное кровотечение	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Не рассчитывается*
Кровотечение, угрожающее жизни	1 (0,1%)	3 (0,2%)	Не рассчитывается*
Большие кровотечения/клинически	80 (5,6%)	145 (10,2%)	0,55 (0,41, 0,72)

значимые кровотечения			
Другие кровотечения	278 (19,4%)	373 (26,2%)	0,71 (0,61, 0,83)
Другое желудочно-кишечное кровотечение	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87, 2,20)

* Отношение рисков не может быть оценено, т.к. нет случая в какой-либо из групп лечения.

Определение большого кровотечения основывается на рекомендациях Международного общества по тромбозу и гемостазу и приводится выше для испытаний RE-COVER и RE-COVER II.

В таблице ниже представлены данные по случаям кровотечений, полученные в базовом испытании RE-SONATE по профилактике тромбоза глубоких вен и легочной эмболии. Некоторые кровотечения (большое или клинически значимое кровотечение, другое кровотечение) отмечались существенно реже при номинальном уровне значимости 5% у пациентов, принимавших дабигатрана этексилат, в сравнении с пациентами, принимавшими плацебо.

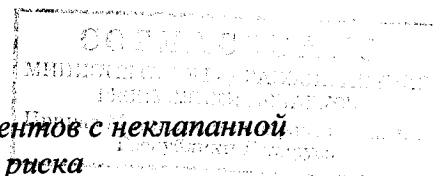
	Дабигатрана этексилат 150 мг два раза в сутки	Плацебо	Отношение рисков в сравнении с плацебо (95% доверительный интервал)
Количество пациентов, включенных в анализ безопасности	684	659	
Большие кровотечения	(0,3%)	0	Не рассчитывается*
Интракраниальное кровотечение	0	0	Не рассчитывается*
Большое желудочно-кишечное кровотечение	2 (0,3%)	0	Не рассчитывается*
Кровотечение, угрожающее жизни	0	0	Не рассчитывается*
Большие кровотечения/клинически значимые кровотечения	36 (5,3%)	13 (2,0%)	2,69 (1,43, 5,07)
Другие кровотечения	72 (10,5%)	40 (6,1%)	1,77 (1,20, 2,61)
Другое желудочно-кишечное кровотечение	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46, 12,27)

* Отношение рисков не может быть оценено, т.к. нет случая в какой-либо из групп лечения.

Определение большого кровотечения основывается на рекомендациях Международного общества по тромбозу и гемостазу и приводится выше для испытаний RE-COVER и RE-COVER II.

Инфаркт миокарда

Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с одним или несколькими факторами риска



В испытании RE-LY частота инфаркта миокарда (ИМ) составила 0,82, 0,81 и 0,64%/год при приеме дабигатрана этексилата 110 мг два раза в сутки, дабигатрана этексилата 150 мг два раза в сутки и варфарина соответственно.

Лечение тромбоза глубоких вен и легочной эмболии, профилактика рецидивирующих тромбоза глубоких вен и легочной эмболии у взрослых

В трех испытаниях с активным контролем о случаях ИМ сообщалось чаще у пациентов, принимавших дабигатрана этексилат, чем у пациентов, принимавших варфарин: 0,4% в сравнении с 0,2% в непродолжительных испытаниях RE-COVER и RE-COVER II; 0,8% в сравнении с 0,1% в продолжительном испытании RE-MEDY. В данном испытании увеличение было статистически значимым ($p=0,022$).

В испытании RE-SONATE, в котором дабигатрана этексилат сравнивался с плацебо, частота ИМ составила 0,1% у пациентов, принимавших дабигатрана этексилат, и 0,2% у пациентов, принимавших плацебо.

Дети (лечение тромбоза глубоких вен и легочной эмболии, профилактика рецидивирующих тромбоза глубоких вен и легочной эмболии у взрослых)

В клиническом испытании 1160.88 9 подростков (возраст от 12 до <18 лет) с диагнозом первичная ВТЭ приняли перорально начальную дозу дабигатрана этексилата 1,71 ($\pm 10\%$) мг/кг массы тела.

Исходя из концентраций дабигатрана, полученных с помощью определения тромбинового времени в разведенной плазме крови, и клинической оценки, доза была скорректирована до целевой дозы дабигатрана этексилата 2,14 ($\pm 10\%$) мг/кг массы тела. Во время терапии у 2 (22,1%) пациентов наблюдались слабо выраженные, связанные с дабигатрана этексилатом, побочные действия (гастроэзофагеальный рефлюкс/боль в животе; дискомфорт в желудке), у 1 (11,1%) пациента сообщалось о серьезном побочном действии, не связанном с лечением (рецидив ВТЭ вен ноги), после лечения – более 3 дней после отмены дабигатрана этексилата.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к какому-либо из вспомогательных веществ.
- Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин.).
- Активное клинически значимое кровотечение.
- Нарушения или состояния, которые рассматриваются как существенный фактор риска большого кровотечения. Данные нарушения или состояния могут включать следующие расстройства: имеющаяся или недавняя язва желудочно-кишечного тракта, злокачественные новообразования с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном мозге, позвоночнике, офтальмологическая операция, недавнее внутримозговое кровоизлияние, диагностированный или подозреваемый варикоз вен пищевода, артериовенозная мальформация, аневризмы сосудов или серьезные интраспинальные или интрацеребральные сосудистые нарушения.
- Одновременный прием с каким-либо антикоагулянтом, например, нефракционированным гепарином (НФГ), низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, дальтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, ривароксабан, аписабан и др.) за исключением случаев перехода к/от терапии ПРАДАКСА или в случае применения НФГ в дозах, необходимых для поддержания функционирования центрального венозного или артериального катетера.
- Нарушение функции печени или заболевание печени, которое может оказать влияние на выживаемость.
- Сопутствующее системное лечение кетоконазолом, циклоспорином, итраконазолом и дронедавроном.

- Протезированные клапаны сердца при необходимости антикоагулянтного лечения.

Передозировка

Применение дабигатрана этексилата в дозах, превышающих рекомендованные, подвергает пациента повышенному риску кровотечения.

При подозрении передозировки для установления риска кровотечения может помочь определение антикоагулянтной активности. Стандартизированный количественный анализ ТВ или повторные определения ТВ позволяют предположить время достижения определенной концентрации дабигатрана, кроме того, можно предпринять дополнительные меры, например, можно провести диализ.

Чрезмерная антикоагуляция может потребовать прекращения приема ПРАДАКСА. В случае развития геморрагических осложнений лечение должно быть прекращено для выяснения источника кровотечения. Учитывая, что основным путем выведения дабигатрана через почки, рекомендуется поддерживать адекватный диурез. В зависимости от клинической ситуации должно быть проведено соответствующее поддерживающее лечение, например, хирургический гемостаз и восполнение объема циркулирующей крови.

В ситуациях, когда требуется быстрое ингибирование антикоагулянтного эффекта ПРАДАКСА возможно использование специфического агента обратного действия (ПРАКСБАЙНД, идаруцизумаб), являющегося антагонистом фармакодинамического эффекта ПРАДАКСА (см. раздел «Меры предосторожности»).

Может быть рассмотрена возможность применения концентратов факторов свертывания (активированных или неактивированных) или рекомбинантного фактора VIIa. Существуют некоторые экспериментальные доказательства в поддержку роли этих средств в обратимости антикоагулянтного эффекта дабигатрана, но данные о пользе их назначения в клинических условиях, а также о возможном риске тромбоэмболии существенно ограничены. При назначении указанных лекарственных средств результаты тестов по оценке системы свертывания могут быть недостоверными. Следует проявлять осторожность при их интерпретации. Также следует соблюдать осторожность при рассмотрении возможности назначения концентратов тромбоцитов в случаях, когда присутствует тромбоцитопения, или были использованы антитромбоцитарные лекарственные средства пролонгированного действия. Все симптоматическое лечение должно назначаться врачом.

В зависимости от доступности в конкретном регионе следует рассмотреть возможность консультации эксперта гематолога в случае развития большого кровотечения.

В связи с низкой способностью связываться с белками плазмы крови, дабигатран выводится при диализе, однако существует ограниченный клинический опыт по применению данного метода в клинических испытаниях (см. раздел «Фармакокинетика»).

Меры предосторожности

Нарушение функции печени

Пациенты с уровнем печеночных ферментов, превышавшем в 2 раза верхнюю границу нормы, исключались из основных испытаний. Опыт клинического применения лекарственного средства у данных пациентов отсутствует. ПРАДАКСА не рекомендуется для применения у пациентов с нарушениями функции печени.

Риск развития кровотечения

Дабигатрана этексилат должен применяться с осторожностью при повышенном риске развития кровотечения, а так же в случае применения лекарственных средств, влияющих

на гемостаз посредством ингибирования агрегации тромбоцитов. Во время лечения дабигатрана этексилатом кровотечения могут возникать в любом месте. При снижении уровня гемоглобина и/или гематокрита или снижении артериального давления по неизвестной причине необходимо начать поиск места кровотечения.

В ситуациях с жизнеугрожающим или неконтролируемым кровотечением, когда требуется быстрое блокирование антикоагулянтного эффекта дабигатрана, может применяться специфический агент обратного действия (ПРАКСБАЙНД, идаруцизумаб).

Следующие факторы могут увеличить концентрацию дабигатрана в плазме крови: нарушения функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-50 мл/мин.), возраст 75 лет и старше, масса тела менее 50 кг, одновременная терапия с ингибиторами P-гликопротеина (например, амиодароном, хинидином или верапамиллом).

Одновременное применение тикагрелора повышает концентрацию дабигатрана и может вызывать фармакодинамическое взаимодействие, что может приводить к повышенному риску кровотечения.

В испытании по профилактике инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий дабигатрана этексилат ассоциировался с более частыми желудочно-кишечными кровотечениями, особенно при приеме дабигатрана этексилата 150 мг два раза в сутки пожилыми пациентами (≥ 75 лет). Применение ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела или нестероидного противовоспалительного средства (НПВС), наличие эзофагита, гастрита или гастроэзофагеального рефлюкса увеличивает риск желудочно-кишечных кровотечений. Пациентам с неклапанной фибрилляцией предсердий следует рассмотреть возможность применения дабигатрана этексилата в суточной дозе 220 мг (по одной капсуле 110 мг два раза в сутки) и соблюдать рекомендации по режиму дозирования. Для предотвращения желудочно-кишечного кровотечения следует рассмотреть применение ингибиторов протонной помпы.

Риск кровотечения может повышаться у пациентов, одновременно получающих селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН).

На протяжении периода лечения рекомендуется тщательное клиническое наблюдение пациентов (на предмет симптомов кровотечения или анемии), особенно при наличии нескольких факторов риска.

Факторы, способствующие увеличению риска кровотечения:

<i>Фармакодинамические и кинетические факторы</i>	Возраст ≥ 75 лет
<i>Факторы, повышающие концентрацию дабигатрана в плазме крови</i>	<p>Существенные:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Нарушение функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-50 мл/мин.) • Одновременное применение ингибиторов P-гликопротеина (некоторые ингибиторы P-гликопротеина противопоказаны, см. раздел «Противопоказания») <p>Менее существенные:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Масса тела менее 50 кг

Фармакодинамическое взаимодействие	<ul style="list-style-type: none"> • Ацетилсалициловая кислота • НПВС • Клопидогрел • СИОЗС или СИОЗСиН • Другие лекарственные средства, влияющие на гемостаз
Заболевания/процедуры с особым риском кровотечения	<ul style="list-style-type: none"> • Врожденные или приобретенные нарушения свертываемости крови • Тромбоцитопения или функциональные дефекты тромбоцитов • Недавняя биопсия или серьезная травма • Бактериальный эндокардит • Эзофагит, гастрит или гастроэзофагеальный рефлюкс

При наличии повреждений, состояний, процедур и/или фармакологического лечения (НПВС, антиагреганты, СИОЗС и СИОЗСиН), существенно повышающих риск большого кровотечения, требуется тщательная оценка соотношения польза/риск. ПРАДАКСА следует назначать, если польза от применения лекарственного средства превышает риск кровотечения.

Обычно применение ПРАДАКСА не требует рутинного мониторинга антикоагулянтного лечения. Однако определение антикоагулянтной активности, связанной с дабигатраном, может помочь избежать повышенной экспозиции дабигатрана при наличии дополнительных факторов риска. Тест МНО недостоверен у пациентов, принимающих ПРАДАКСА, имеются сообщения о ложном увеличении МНО. Поэтому выполнять тест МНО не нужно. Тромбиновое время (ТВ), экариновое время свертывания (ЭВС) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) могут предоставить полезную информацию, однако эти анализы не стандартизированы, поэтому результаты следует интерпретировать с осторожностью.

В таблице ниже приводятся пороговые значения результатов определения антикоагулянтной активности при минимальной концентрации лекарственного средства, которые могут ассоциироваться с повышенным риском развития кровотечения:

Тест (минимальное значение)	Показание к применению	
	Первичная профилактика ВТЭ после ортопедических операций	Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, лечение тромбоза глубоких вен и легочной эмболии, профилактика рецидивирующих тромбоза глубоких вен и легочной эмболии у взрослых
ТВ (нг/мл)	>67	>200
ЭВС (превышение верхней границы нормы, раз)	Данных нет	>3
АЧТВ (превышение верхней границы нормы, раз)	>1,3	>2
МНО	Не нужно проводить	Не нужно проводить

Пациенты, у которых развивается острая почечная недостаточность, должны прекратить прием ПРАДАКСА.

Данные для пациентов с массой тела менее 50 кг ограничены.

При развитии большого кровотечения следует прекратить лечение и найти источник кровотечения.

Лекарственные средства, которые могут увеличить риск кровотечения, не должны приниматься одновременно или должны приниматься с ПРАДАКСА с осторожностью.

В случае падения или получения других травм пациентам следует немедленно обратиться к врачу в связи с повышенным риском кровотечения.

Применение фибринолитических средств для лечения острого ишемического инсульта
Применение фибринолитических средств для лечения острого ишемического инсульта можно рассматривать, если у пациента показатели тромбинового времени, экаринового времени свертывания или активированного частичного тромбопластинового времени не превышают верхнюю границу нормы в соответствии с локальной системой измерения результатов.

Взаимодействие с индукторами Р-гликопротеина

Одновременного применения ПРАДАКСА с индукторами Р-гликопротеина (например, рифампицин, препараты зверобоя (*Hypericum perforatum*), карбамазепин или фенитоин) следует избегать, т.к. данные комбинации могут привести к снижению концентрации дабигатрана в плазме крови.

Хирургические операции и вмешательства

У пациентов, принимающих ПРАДАКСА после хирургической операции или инвазивных процедур, повышен риск развития кровотечения. В связи с этим может потребоваться временное прекращение приема ПРАДАКСА.

Пациенты могут продолжать прием ПРАДАКСА при проведении кардиоверсии. Данные о проведении катетерной абляции при фибрилляции предсердий у пациентов при режиме дозирования ПРАДАКСА 110 мг два раза в сутки отсутствуют.

Следует соблюдать осторожность при временном прекращении лечения в связи с оперативными вмешательствами, в таких случаях рекомендуется мониторинг антикоагулянтного лечения. Клиренс дабигатрана у пациентов с почечной недостаточностью может увеличиваться. Это следует заранее учитывать при назначении любых процедур. В таких случаях тест на коагуляцию (см. разделы «Меры предосторожности» и «Фармакодинамика») может помочь определить, есть ли нарушение гемостаза.

Экстренная хирургия или процедуры

Применение дабигатрана этексилата должно быть временно прекращено. При необходимости быстрого прекращения эффекта антикоагулянта для ПРАДАКСА существует специфический агент обратного действия (ПРАКСБАЙНД, идаруцизумаб).

Терапия, направленная на блокирование действия дабигатрана, подвергает пациентов тромботическому риску в связи с основным заболеванием.

Лечение ПРАДАКСА можно возобновить через 24 часа после введения ПРАКСБАЙНД (идаруцизумаб), если пациент клинически стабилен, и был достигнут адекватный гемостаз.

7397 - 2014

Неотложная хирургия/вмешательства

Применение дабигатрана этексилата должно быть временно прекращено.

Операция/вмешательство должно быть, по возможности, отложено минимально на 12 часов после приема последней дозы. Если оперативное вмешательство не может быть отложено, риск кровотечения может повышаться. Данный риск кровотечения следует соизмерять со срочностью вмешательства.

Плановая хирургия

По возможности, необходимо отменить ПРАДАКСА как минимум за 24 часа до инвазивной или хирургической процедуры. У пациентов с повышенным риском кровотечения или при серьезной операции, когда может потребоваться полный гемостаз, следует рассмотреть возможность прекращения приема ПРАДАКСА за 2-4 дня до операции. Клиренс дабигатрана у пациентов с почечной недостаточностью может потребовать больше времени, что следует учитывать заранее до каких-либо процедур.

Рекомендации по отмене приема ПРАДАКСА до инвазивных и хирургических процедур:

Почечная функция (КК в мл/мин.)	Предполагаемый период полувыведения (часы)	Прекращение приема дабигатрана до плановой операции	
		Высокий риск кровотечения или серьезная операция	Стандартный риск
≥80	~13	за 2 дня	за 24 часа
≥50 - <80	~15	за 2-3 дня	за 1-2 дня
≥30 - <50	~18	за 4 дня	за 2-3 дня (>48 часов)

Спинальная анестезия/эпидуральная анестезия/люмбальная пункция

Такая процедура, как спинальная анестезия, может потребовать адекватного гемостаза. Риск спинальной или эпидуральной гематомы может повышаться в случаях травматичной или повторной пункции, а также при длительном использовании эпидуральных катетеров. После удаления катетера прием первой дозы ПРАДАКСА следует отложить не менее чем на два часа. Такие пациенты требуют регулярного контроля неврологических симптомов возможного развития спинальной или эпидуральной гематомы.

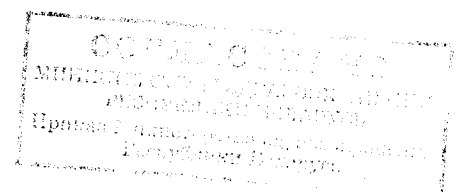
Послеоперационный период

После инвазивной процедуры или хирургического вмешательства следует как можно быстрее возобновить прием дабигатрана этексилата, если позволяет клиническая ситуация, и был достигнут адекватный гемостаз.

Назначать лекарственное средство пациентам с риском развития кровотечения или пациентам с риском повышенного эффекта дабигатрана, в особенности пациентам с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-50 мл/мин.) следует с осторожностью.

Пациенты с высоким риском летального исхода во время операции и наличием факторов риска тромбоэмболических осложнений

Данные по эффективности и безопасности дабигатрана для таких пациентов ограничены, ПРАДАКСА следует назначать с осторожностью.

Операция при переломе в области тазобедренного сустава

Данные о применении ПРАДАКСА пациентами, подвергавшихся хирургическому вмешательству при переломе в области тазобедренного сустава, отсутствуют. В таких случаях назначать ПРАДАКСА не рекомендуется.

Инфаркт миокарда

Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

В испытании RE-LY частота встречаемости инфаркта миокарда составила 0,82, 0,81 и 0,64%/год в группе дабигатрана этексилата 110 мг два раза в сутки, дабигатрана этексилата 150 мг два раза в сутки и варфарина соответственно; относительный риск для дабигатрана увеличивался на 29% и 27% по сравнению с варфарином. Независимо от терапии наибольший абсолютный риск инфаркта миокарда наблюдался в следующих подгруппах со схожим относительным риском: пациенты с предшествующим инфарктом миокарда, пациенты ≥ 65 лет с сахарным диабетом или ишемической болезнью сердца, пациенты с фракцией выброса левого желудочка $< 40\%$, а также пациенты с нарушением функции почек средней степени тяжести. Кроме того, более высокий риск инфаркта миокарда был выявлен у пациентов одновременно принимающих ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел или только клопидогрел.

Лечение тромбоза глубоких вен и легочной эмболии, профилактика рецидивирующих тромбоза глубоких вен и легочной эмболии у взрослых

В трех испытаниях с активным контролем у пациентов, принимавших дабигатрана этексилат, был выявлен более высокий риск ИМ по сравнению с пациентами, принимавшими варфарин: 0,4% в сравнении с 0,2% в непродолжительных испытаниях RE-COVER и RE-COVER II и 0,8% в сравнении с 0,1% в длительном испытании RE-MEDY. В данном испытании увеличение было статистически значимым ($p=0,022$). В испытании RE-SONATE, в котором проводилось сравнение дабигатрана этексилата и плацебо, риск ИМ составил 0,1% у пациентов, принимавших дабигатрана этексилат и 0,2% у пациентов, принимавших плацебо.

Пациенты с раком в активной форме (лечение тромбоза глубоких вен и легочной эмболии, профилактика рецидивирующих тромбоза глубоких вен и легочной эмболии у взрослых)

Эффективность и безопасность лекарственного средства при лечении тромбоза глубоких вен/легочной эмболии у пациентов с раком в активной форме не установлены.

Беременность и лактация

Женщинам репродуктивного возраста следует избегать беременности при приеме дабигатрана этексилата.

Беременность

Данные о применении дабигатрана этексилата во время беременности ограничены. Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность. Потенциальный риск для человека не установлен.

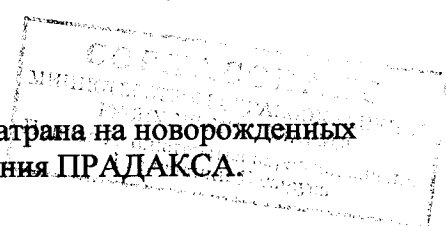
ПРАДАКСА не следует применять при беременности, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск.

Лактация

В связи с отсутствием клинических данных об эффекте дабигатрана на новорожденных грудное вскармливание следует прекратить во время применения ПРАДАКСА.

Фертильность

Клинические данные отсутствуют.



В исследованиях на животных влияние на фертильность самок проявлялось в форме уменьшения имплантаций и увеличения доимплантационной потери при введении дозы 70 мг/кг (что в 5 раз выше концентрации в плазме крови у пациентов). Других эффектов на фертильность самок не наблюдалось. Влияние на фертильность самцов не обнаружено. При токсичных дозах для самок (в 5-10 раз выше концентрации в плазме крови у пациентов) у крыс и кроликов наблюдалось уменьшение массы тела плода и снижение эмбриофетальной выживаемости, а так же увеличение изменчивости плодов. В исследовании в пренатальный и постнатальный периоды наблюдалось увеличение смертности плодов при дозах, которые были токсичны для самок (доза в 4 раза выше концентрации в плазме крови у пациентов).

Влияние на способность управлять автомобилем и механизмами

ПРАДАКСА не оказывает или оказывает незначительное воздействие на способность управлять автомобилем и механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Антикоагулянты и антиагреганты

Опыт применения ПРАДАКСА со следующими лекарственными средствами, повышающими риск кровотечения при одновременном применении с ПРАДАКСА, либо ограничен, либо отсутствует: антикоагулянты – нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины, производные гепарина (фондапаринукс, дезирудин), тромболитики, антагонисты витамина К, ривароксабан или другие пероральные антикоагулянты; антиагреганты – антагонисты рецепторов гликопротеина IIb/IIIa, тиклопидин, прасутрел, тикагрелор, декстран и сульфинпиразон.

Ограниченные данные, полученные в испытании фазы III RE-LY с участием пациентов с фибрилляцией предсердий, свидетельствуют, что одновременное применение других пероральных или парентеральных антикоагулянтов с дабигатрана этексилатом и с варфарином увеличивает количество клинически значимых кровотечений приблизительно в 2,5 раза. В основном это имеет отношение к случаям перехода от применения одного антикоагулянта к другому.

НФГ может применяться в дозах, необходимых для поддержания функционирования центрального венозного или артериального катетера.

Клопидогрел и ацетилсалициловая кислота

Согласно результатам испытания фазы III RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий наблюдалось увеличение количества случаев кровотечений почти в два раза при одновременном применении ацетилсалициловой кислоты или клопидогрела и дабигатрана этексилата или варфарина.

Клопидогрел

В испытании фазы I у молодых здоровых мужчин добровольцев совместный прием дабигатрана этексилата и клопидогрела не приводил к дальнейшему увеличению времени капиллярного кровотечения по сравнению с монотерапией клопидогрелом. Кроме того, $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ дабигатрана, параметры свертываемости крови в связи с эффектом дабигатрана или ингибирование агрегации тромбоцитов как степень действия клопидогрела оставались практически неизменными при сравнении комбинированного лечения с соответствующей монотерапией. При приеме ударных доз клопидогрела 300 или 600 мг $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ дабигатрана увеличивались примерно на 30-40%.

Ацетилсалициловая кислота

Эффект совместного приема дабигатрана этексилата и ацетилсалициловой кислоты на риск развития кровотечения изучался у пациентов с фибрилляцией предсердий в испытании фазы II, в котором ацетилсалициловая кислота принималась рандомизировано. Анализ продемонстрировал, что совместное введение

ацетилсалициловой кислоты и 150 мг дабигатрана этексилата два раза в сутки может увеличить риск любого кровотечения с 12% до 18% и 24% при приеме 81 мг и 325 мг ацетилсалициловой кислоты соответственно.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

НПВС, назначавшиеся для кратковременного применения для обезболивания до и после операции, не приводят к увеличению риска развития кровотечения при приеме в сочетании с дабигатрана этексилатом. При длительном применении в испытании RE-LY НПВС повышали риск кровотечения примерно на 50% при одновременном приеме как с дабигатраном, так и с варфарином. Таким образом, в связи с риском развития кровотечения, особенно при приеме НПВС с периодом полувыведения более 12 часов, рекомендуется тщательное наблюдение за признаками кровотечения.

Низкомолекулярные гепарины

Одновременное применение низкомолекулярных гепаринов, например, эноксапарина и дабигатрана этексилата специально не изучалось. При переходе с 3-дневного применения 40 мг эноксапарина один раз в сутки подкожно, через 24 часа после последней дозы эноксапарина экспозиция дабигатрана была немного ниже, чем после приема только дабигатрана этексилата (однократно 220 мг). После применения дабигатрана этексилата с предварительным введением эноксапарина наблюдалась более высокая анти-FXa/FIIa активность по сравнению с монотерапией дабигатрана этексилатом. Это может объясняться эффектом последствия применения эноксапарина, и не является клинически значимым. Другие связанные с применением дабигатрана антикоагуляционные тесты существенно не изменялись при предварительном введении эноксапарина.

Взаимодействия, связанные с метаболическим профилем дабигатрана этексилата и дабигатрана

Дабигатрана этексилат и дабигатран не метаболизируются с участием системы цитохрома P450 и не влияют *in vitro* на ферменты цитохрома P450 у человека. Поэтому при одновременном применении с дабигатраном лекарственного взаимодействия с другими препаратами не ожидается.

Взаимодействие с P-гликопротеином

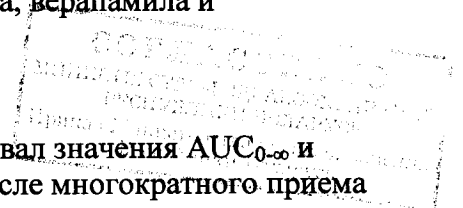
Ингибиторы P-гликопротеина

Дабигатрана этексилат является субстратом для эффлюкс-транспортеров P-гликопротеина. Одновременное применение ингибиторов P-гликопротеина (таких как амиодарон, верапамил, хинидин, кетоконазол, дронедазон, кларитромицин и тикагрелор) может привести к повышению концентрации дабигатрана в плазме крови. Если не указано иначе, требуется тщательное клиническое наблюдение (симптомов кровотечения или анемии) при одновременном применении дабигатрана и ингибиторов P-гликопротеина. Тест на коагуляцию помогает выявить пациентов с повышенным риском кровотечений из-за повышенной экспозиции дабигатрана (см. разделы «Способ применения и дозы», «Меры предосторожности» и «Фармакодинамика»).

Одновременный прием кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола и дронедазона противопоказан. Одновременное применение такролимуса не рекомендуется. Следует соблюдать осторожность при приеме других ингибиторов P-гликопротеина (например, амиодарона, позаконазола, хинидина, верапамила и тикагрелора).

Кетоконазол

Кетоконазол после приема однократной дозы в 400 мг увеличивал значения $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} общего дабигатрана на 138% и 135% соответственно, а после многократного приема кетоконазола в дозе 400 мг один раз в сутки – на 153% и 149% соответственно.



Кетоконазол не оказывал воздействия на время до достижения пиковой концентрации, период полувыведения и среднее время удержания дабигатрана в организме. Одновременный прием кетоконазола для системного применения противопоказан.

Дронедарон

При одновременном приеме дабигатрана этексилата и дронедарона многократно по 400 мг два раза в сутки значения $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} дабигатрана увеличивались в 2,4 и 2,3 раз (+136% и 125%) соответственно; после однократного приема 400 мг дронедарона – в 2,1 и 1,9 раз (+114% и 87%) соответственно. Дронедарон не оказывал влияния на конечный период полувыведения и почечный клиренс дабигатрана. При однократном и многократном приеме дронедарона через 2 часа после дабигатрана этексилата $AUC_{0-\infty}$ дабигатрана увеличивалась в 1,3 и 1,6 раз соответственно. Одновременное применение дронедарона противопоказано.

Амиодарон

При одновременном применении ПРАДАКСА и амиодарона однократно перорально в дозе 600 мг степень и скорость всасывания амиодарона и его активного метаболита существенно не изменялись. AUC и C_{max} дабигатрана увеличивались на 60% и 50% соответственно. Механизм данного взаимодействия до конца не выяснен. В связи с продолжительным периодом полувыведения амиодарона возможность взаимодействия между лекарственными средствами может сохраняться в течение нескольких недель после прекращения приема амиодарона.

Для пациентов, применяющих ПРАДАКСА для профилактики ВТЭ после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, дозу следует снизить до 150 мг/сутки (2 капсулы по 75 мг), если дабигатрана этексилат принимается одновременно с амиодароном. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение при приеме дабигатрана этексилата в комбинации с амиодароном, особенно при высоком риске кровотечений, в частности у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести.

Верапамил

При одновременном применении дабигатрана этексилата (150 мг) и верапамила перорально C_{max} и AUC дабигатрана увеличивались, однако степень данного изменения зависела от времени введения и лекарственной формы верапамила.

Наибольшее увеличение экспозиции дабигатрана наблюдалось при приеме первой дозы верапамила с немедленным высвобождением за час до приема дабигатрана этексилата (C_{max} и AUC дабигатрана увеличивались на 180% и 150% соответственно). Эффект постепенно уменьшался при приеме лекарственной формы замедленного высвобождения (C_{max} и AUC дабигатрана увеличивались на 90% и 70% соответственно) или приеме многократных доз верапамила (C_{max} и AUC дабигатрана увеличивались на 60% и 50% соответственно).

Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение (признаков кровотечения или анемии) при приеме дабигатрана этексилата в комбинации с верапамилем. Для пациентов с нормальной функцией почек после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, одновременно принимающих дабигатрана этексилат и верапамил, может потребоваться снижение дозы ПРАДАКСА до 150 мг/сутки (2 капсулы по 75 мг). Пациентам с нарушением функции почек средней степени тяжести, одновременно принимающим дабигатрана этексилат и верапамил, может потребоваться снижение дозы ПРАДАКСА до 75 мг/сутки.

Для пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, применяющих ПРАДАКСА для профилактики инсульта и системной эмболии, а также пациентов с тромбозом глубоких вен/легочной эмболией, в случае одновременного применения дабигатрана этексилата и верапамила дозу ПРАДАКСА следует снизить до 220 мг (по одной капсуле 110 мг два раза в сутки).

Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение при приеме дабигатрана этексилата в комбинации с верапамилом в особенности при высоком риске кровотечения, в частности у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести. Значимого взаимодействия не наблюдалось при приеме верапамила через 2 часа после дабигатрана этексилата (C_{max} и AUC дабигатрана увеличивались на 10% и 20% соответственно). Это объясняется тем, что всасывание дабигатрана завершается через 2 часа.

Хинидин

Хинидин принимался в дозе 200 мг каждые 2 часа до общей дозы в 1000 мг. Дабигатрана этексилат принимался два раза в сутки в течение 3 дней, на третий день с или без хинидина. При одновременном приеме с хинидином $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ дабигатрана увеличивались на 53% и 56% соответственно.

Для пациентов, применяющих ПРАДАКСА для профилактики ВТЭ после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, дозу следует снизить до 150 мг/сутки (2 капсулы по 75 мг), если дабигатрана этексилат принимается одновременно с хинидином. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение при приеме дабигатрана этексилата в комбинации с хинидином, особенно при высоком риске кровотечений, в частности у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести.

Кларитромицин

При одновременном применении дабигатрана этексилата и кларитромицина в дозе 500 мг два раза в сутки C_{max} увеличивалась примерно на 15%, AUC увеличивалась примерно на 19%.

Однако клинически значимое фармакокинетическое взаимодействие при приеме дабигатрана этексилата в комбинации с кларитромицином не может исключаться, поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение пациентов, особенно при высоком риске кровотечения, в частности у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести.

Тикагрелор

При одновременном применении дабигатрана этексилата однократно в дозе 75 мг и ударной дозы тикагрелора 180 мг, AUC и C_{max} дабигатрана увеличивались в 1,73 и 1,95 раз (+73% и 95%) соответственно. После многократного приема тикагрелора 90 мг два раза в сутки C_{max} и AUC дабигатрана увеличивались в 1,56 и 1,46 раз (+56% и 46%) соответственно.

При одновременном применении ударной дозы тикагрелора 180 мг и дабигатрана этексилата 110 мг (в стационарном состоянии) $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ дабигатрана увеличивались в 1,49 и 1,65 раз (+49% и 65%) соответственно по сравнению с монотерапией дабигатрана этексилатом. При приеме ударной дозы тикагрелора 180 мг через 2 часа после дабигатрана этексилата 110 мг (в стационарном состоянии) $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ дабигатрана были увеличены в меньшей степени: в 1,27 раза и 1,23 раза (+27% и 23%) соответственно по сравнению с монотерапией дабигатрана этексилатом.

Рекомендуется индивидуально подобранный отсроченный прием ударной дозы тикагрелора в случае обоснованной необходимости данной комбинации.

Одновременный прием тикагрелора 90 мг два раза в день (поддерживающая доза) и дабигатрана этексилата 110 мг увеличивал $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ дабигатрана в 1,26 и 1,29 раза соответственно по сравнению с монотерапией дабигатрана этексилатом.

Следующие ингибиторы Р-гликопротеина, применение которых с ПРАДАКСА противопоказано, клинически не изучались, однако согласно результатам, полученным *in vitro*, может ожидать эффект, схожий с кетоконазолом: итраконазол и циклоспорин.

Такролимус *in vitro* оказывает схожее ингибирующее действие на Р-гликопротеин, как и итраконазол, и циклоспорин. Применение дабигатрана этексилата с такролимусом

клинически не изучалось. Однако ограниченные клинические данные об опыте применения с другим субстратом Р-гликопротеина (эверолимусом) позволяют предположить, что ингибирование Р-гликопротеина такролимусом слабее по сравнению с сильными ингибиторами Р-гликопротеина. На основании этих данных одновременное лечение такролимусом не рекомендуется.

Позаконазол также в некоторой степени ингибирует Р-гликопротеин, однако его действие клинически не изучалось. Применять ПРАДАКСА одновременно с позаконазолом следует с осторожностью.

Индукторы Р-гликопротеина

Одновременного применения с индукторами Р-гликопротеина (например, рифампицин, препараты зверобоя (*Hypericum perforatum*), карбамазепин или фенитоин) следует избегать, т.к. данные комбинации могут привести к снижению концентрации дабигатрана в плазме крови.

Рифампицин

Предварительный прием рифампицина в дозе 600 мг один раз в сутки в течение 7 дней уменьшал C_{max} и АUC дабигатрана на 65,5% и 67% соответственно. На 7-й день после прекращения лечения рифампицином эффект индуктора уменьшался, а экспозиция дабигатрана восстанавливалась. Дальнейшее увеличение биодоступности через 7 дней не наблюдалось.

Другие лекарственные средства, влияющие на Р-гликопротеин

Ингибиторы протеазы, в т.ч. ритонавир и его комбинации с другими ингибиторами протеазы, оказывают воздействие на Р-гликопротеин (либо как ингибиторы, либо как индукторы). В связи с недостаточностью данных, их одновременное назначение с ПРАДАКСА не рекомендуется.

Субстрат Р-гликопротеина

Дигоксин

В испытании с участием 24 здоровых добровольцев при одновременном приеме ПРАДАКСА с дигоксином фармакокинетическое взаимодействие не наблюдалось.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН)

В испытании RE-LY во всех терапевтических группах (дабигатрана и варфарина) СИОЗС и СИОЗСиН увеличивали риск кровотечения.

Лекарственные средства, воздействующие на рН в желудке

Пантопразол

При совместном приеме ПРАДАКСА с пантопразолом наблюдалось снижение АUC дабигатрана приблизительно на 30%. В клинических испытаниях пантопразол или другие ингибиторы протонной помпы вводились совместно с ПРАДАКСА, при этом не наблюдалось уменьшение действия ПРАДАКСА.

Ранитидин

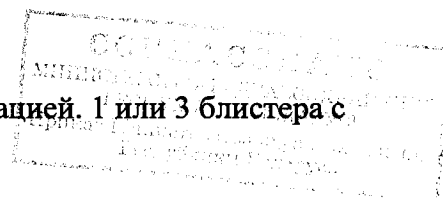
При одновременном приеме с ПРАДАКСА ранитидин не оказывал значимого влияния на степень всасывания дабигатрана.

Форма выпуска

Капсулы 75 мг

По 10 капсул в алюминиевую блистерную упаковку с перфорацией. 1 или 3 блистера с инструкцией по применению в картонную пачку.

Капсулы 110 мг



По 10 капсул в алюминиевую блистерную упаковку с перфорацией. 1, 3 или 6 блистеров с инструкцией по применению в картонную пачку.

НДРБ

7397 - 2014

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C в защищенном от влаги месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ и Ко.КГ, Германия.

Агентство в РБ

г. Минск, ул. В. Хоружей, 22-1402.

Тел.: (+375 17) 283 16 33, факс: (+375 17) 283 16 40.

