

Инструкция по медицинскому применению препарата

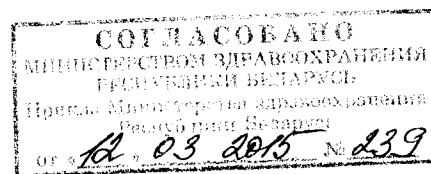
ПРАДАКСА®



Регистрационный номер:

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: каррагинан (E407), калия хлорид, титана диоксид (E171), индигокармин (E132), солнечный закат желтый (E110), 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. Крышка – непрозрачная, светло-синего цвета, корпус – почти белого цвета с желтовато-розовым оттенком. На крышке напечатан символ компании Берингер Ингельхайм, на корпусе – «R 75». Цвет надпечатки – черный.

Капсулы 110 мг

Продолговатые капсулы из гипромеллозы. Крышка – непрозрачная светло-синего цвета, корпус – почти белого цвета с желтовато-розовым оттенком. На крышке напечатан символ компании Берингер Ингельхайм, на корпусе – «R 110». 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 фибриноген 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 АЧТВ, ЭВС и ТВ.

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

Стандартизированный количественный анализ ТВ предоставляет оценку концентрации дабигатрана в плазме крови, которую можно сравнить с ожидаемыми концентрациями дабигатрана в плазме крови.

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 процентиля 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 процентиля). Среднее геометрическое минимальной концентрации дабигатрана при определении утром до приема очередной дозы (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 процентиля).

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 (см. разделы 4.4 и 4.9),
- 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 бедренного или коленного сустава в дозе 220 мг однократно в сутки.

СОГЛАСОВАНО

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

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УПРАВЛЕНИЕ РАЙОНА

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 утром до приема очередной дозы (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 по 150 мг два раза в сутки для предупреждения 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 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.

Предупреждение 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 день и 150 мг два раза в день) 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.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАН.
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
из Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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. Более высокая доза 150 мг два раза в сутки значительно снижает риск ишемического и геморрагического инсульта, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, внутричерепного кровотечения и общих 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; $p=0,0929$ и относительный риск 1,27; $p=0,1240$ соответственно). С улучшением контроля МНО преимущество дабигатрана этексилата перед варфарином уменьшилось.

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 рецидивирующий 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 пациента.

Продолжительность применения фиксированных доз дабигатрана 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).

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 дней). 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

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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 тромбоемболии 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, принимающих дабигатрана этексилат, наблюдалось большее количество случаев развития тромбоемболических осложнений (в основном инсульты и тромбозы искусственного клапана сердца, сопровождающиеся и несопровождающиеся клинической симптоматикой) и кровотечений по сравнению с группой пациентов, принимающих 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 фармакокинетический профиль дабигатрана в плазме крови здоровых добровольцев характеризуется быстрым увеличением концентрации с достижением C_{max} в пределах 0,5-2 часов. C_{max} и площадь под кривой концентрация-время (AUC) пропорциональны дозе. После достижения C_{max} плазменные концентрации дабигатрана снижаются биэкспоненциально, конечный период полувыведения в среднем составляет около 11 часов у здоровых пожилых пациентов. После приема многократных доз период полувыведения составляет около 12-14 часов. Период полувыведения не зависит от дозы, однако он увеличивается, если функция почек снижена, как показано в таблице ниже:

Скорость клубочковой фильтрации (клиренс креатинина)	Среднее геометрическое периода полувыведения (gCV%; диапазон)
(мл/мин)	(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)

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНИ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 из Министерства здравоохран
 Республики Беларусь

Прием пищи не влияет на биодоступность дабигатрана этексилата, однако время достижения пика плазменной концентрации замедляется на 2 часа.

Абсолютная биодоступность дабигатрана при приеме внутрь в капсулах составляет около 6,5%. Биодоступность при приеме внутрь гранул дабигатрана без капсульной оболочки может увеличиваться приблизительно на 75%. Следовательно, целостность капсулы при клиническом применении должна сохраняться, чтобы избежать случайного увеличения биодоступности дабигатрана этексилата. Пациентов следует предупреждать, что открывать капсулы и принимать гранулы отдельно нельзя.

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. 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.

Установлена низкая способность (34-35%) связывания дабигатрана с белками плазмы крови человека вне зависимости от концентрации лекарственного средства. Объем распределения дабигатрана составляет 60-70 л и превосходит объем общего содержания воды в организме, что указывает на умеренное распределение дабигатрана в тканях.

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.

После приема внутрь дабигатрана этексилат быстро и полностью превращается в дабигатран, являющийся активной формой в плазме крови. Основным путем метаболизма дабигатрана этексилата является гидролиз, катализируемый эстеразами, при этом происходит его превращение в активный метаболит дабигатран.

При конъюгации дабигатрана образуется 4 изомера фармакологически активных ацилглюкуронидов: 1-О, 2-О, 3-О, 4-О, каждый из которых составляет менее 10% от общего содержания дабигатрана в плазме крови. Следы других метаболитов обнаружены только при использовании высокочувствительных аналитических методов. Дабигатран выделяется 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.

При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина 10-30 мл/мин) экспозиция дабигатрана (AUC) и период полувыведения возрастали соответственно в 6 и 2 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

Клиренс дабигатрана исследовался у пациентов без фибрилляции предсердий на терминальной стадии почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе. Диализ

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Министерство здравоохранения

Республики Беларусь

проводился в течение 4-х часов при скорости диализата 700 мл/мин, кровотока – 200 мл/мин или 350-390 мл/мин, что привело к уменьшению на 50% и 60% концентрации дабигатрана соответственно. Количество препарата, удаляемого при диализе, пропорционально скорости кровотока. Антикоагулянтное действие дабигатрана уменьшалось при снижении его концентрации в плазме крови, однако на фармакокинетику/фармадинамику диализ влияния не оказывал.

Среднее 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 ≥ 80 мл/мин).

Среднее 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. Среднее 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 в испытаниях RE-MEDY и RE-SONATE.

Пожилые пациенты

По сравнению с молодыми людьми, у пожилых 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 повышенным уровнем печеночных ферментов >2 -х верхних границ 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 50 кг или менее 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.

Показания к применению

ПРАДАКСА капсулы 75 мг и 110 мг

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАН.
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Директор Министерства здравоохра-
нения Республики Беларусь

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

ПРАДАКСА капсулы 110 мг

Предупреждение инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с одним или несколькими из следующих факторов риска: предыдущий инсульт, транзиторная ишемическая атака, возраст ≥ 75 лет, сердечная недостаточность (≥ 2 -го класса согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)), сахарный диабет, гипертония.

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 запивать водой.

Капсулу нельзя вскрывать, т.к. это может увеличить риск кровотечения.

Рекомендации по извлечению капсул из блистера:

- 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 в течение последующих 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 в течение 28-35 дней.

Для следующих групп рекомендуемая суточная доза ПРАДАКСА составляет 150 мг (2 капсулы по 75 мг).

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 в течение 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).
- Пациенты, одновременно принимающие верапамил, амиодарон, хинидин.
- Пациенты в возрасте 75 лет и старше.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАН.
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Заместитель Министра
Республики Беларусь

Если гемостаз не достигнут, лечение следует отложить. Если лекарственное средство не принималось в день операции, терапию следует начинать с приема 2 капсул однократно в сутки.

Нарушение функции почек

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.

Во время лечения при определенных клинических ситуациях (гиповолемия, дегидратация, одновременный прием некоторых лекарственных средств) при подозрении на развитие почечной недостаточности, необходимо проводить оценку функции почек.

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

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

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

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

У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) дозировка ПРАДАКСА должна быть снижена до 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 повышенным уровнем печеночных ферментов >2-х верхних границ нормы не участвовали в клинических испытаниях. Опыт клинического применения лекарственного средства у данных пациентов отсутствует. ПРАДАКСА не рекомендуется для применения у пациентов с нарушениями функции печени. 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 коррективка режима дозирования не требуется, однако рекомендуется тщательное клиническое наблюдение таких пациентов.

Пол

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

Одновременное применение ПРАДАКСА и ингибиторов Р-гликопротеина, 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

Парентеральные антикоагулянты могут вводиться через 24 часа после приема последней дозы ПРАДАКСА.

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

Опыта применения детьми ПРАДАКСА по показанию «Первичная профилактика венозных тромбозов у взрослых пациентов после операций тотального эндопротезирования тазобедренного сустава или тотального эндопротезирования коленного сустава» нет. 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: предупреждение инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с одним или более фактором риска, лечение тромбоза глубоких вен и легочной эмболии, профилактика рецидивирующих тромбоза глубоких вен и легочной эмболии у взрослых

Предупреждение инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с одним или более фактором 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) назначается после применения парентеральных антикоагулянтов не менее 5 дней. Длительность терапии определяется индивидуально после тщательной оценки пользы лечения и риска кровотечений. Наличие транзиторных факторов риска (таких как недавнее хирургическое вмешательство, травма, иммобилизация) предполагает короткий курс терапии (минимально 3 месяца), возможность более продолжительного применения определяется на основании оценки постоянных факторов риска, идиопатического тромбоза глубоких вен, легочной эмболии.

Предупреждение инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с одним или более фактором риска, лечение тромбоза глубоких вен и легочной эмболии, профилактика рецидивирующего 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 тромбозэмболии 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 предупреждению инсульта и системной эмболии, ассоциированных с фибрилляцией предсердий, или для тромбоза глубоких вен/легочной эмболии.

Нарушение 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.
- Во время лечения при определенных клинических ситуациях (гиповолемия, дегидратация, одновременный прием некоторых лекарственных средств) при подозрении на развитие почечной недостаточности, необходимо проводить оценку функции почек.

Дополнительные требования у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью и у пациентов в возрасте старше 75 лет:

- В процессе лечения ПРАДАКСА функция почек должна контролироваться не реже одного раза в год и более часто при возникновении определенных клинических ситуаций, когда подозревается нарушение функции почек (например, гиповолемия, дегидратация, одновременный прием некоторых лекарственных средств).

Пациентам с нарушением функции почек легкой степени тяжести (клиренс креатинина $50 \leq 80$ мл/мин) коррективка 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 за пациентами 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 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 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. Выявить пациентов с повышенным риском кровотечения в связи с усилением эффекта лекарственного средства может помочь исследование коагулограммы. В случае повышенного риска кровотечения рекомендуется суточная 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 повышенным уровнем печеночных ферментов >2-х верхних границ нормы не участвовали в исследовании по предотвращению инсульта и системной эмболии, ассоциированных с фибрилляцией предсердий. В связи с отсутствием клинических данных для данной подгруппы пациентов применение ПРАДАКСА не рекомендуется. Применение лекарственного средства противопоказано при печеночной недостаточности или заболевании печени, которое может оказать влияние на выживаемость.

Масса тела

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

Пол

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

Одновременное применение ПРАДАКСА и ингибиторов P-гликопротеина, например, амиодарона, хинидина или верапамила

Коррективка 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

Парентеральные антикоагулянты могут вводиться через 12 часов после приема последней дозы ПРАДАКСА.

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.

Дети (предупреждение инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с одним или несколькими из следующих факторов риска)

Опыта применения ПРАДАКСА у детей по показанию «Предупреждение инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий» нет.

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 принимали 150 или 220 мг ПРАДАКСА в сутки.

В базовом испытании по предупреждению инсульта и системных эмболий 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, 2456 пациентов 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 предупреждению инсульта и системных эмболий (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 у приблизительно у 14% пациентов, проходящих краткосрочное лечение после плановой операции по эндопротезированию тазобедренного или коленного суставов, 16,5% пациентов с фибрилляцией предсердий, принимавших лекарственное средство для предупреждения инсульта и системных эмболий и 14,4% пациентов, принимавших лекарственное средство для лечения тромбоза глубоких вен/легочной эмболии. Более 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, испытаниях по предотвращению тромбоэмболического инсульта и системных эмболий 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 ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), либо неизвестно (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Системно-органный класс (СОК)/предпочитаемый	Первичная профилактика венозных	Предупреждение инсульта и системных эмболий	Лечение тромбоза глубоких вен/легочной
--	---------------------------------	---	--

термин	тромбоэмболий после операций эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава	у пациентов с фибрилляцией предсердий	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
ангионевротическ ий отек	редко	редко	редко
крапивница	редко	редко	редко
бронхоспазм	неизвестно	неизвестно	неизвестно
Нарушения со стороны нервной системы			
внутричерепное кровотечение	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
язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстн ой 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	нечасто	нечасто	нечасто
повышение АСТ	нечасто	нечасто	нечасто
повышение печеночных ферментов	нечасто	редко	нечасто
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	-	-
--------------------------	-------	---	---

Кровотечения

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)	27 (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 повторной операции

Для определения ретроперитонеального кровотечения требовался объективный анализ (ультразвуковой или компьютерная томография), так же как и для интракраниального и интраспинального кровотечения (компьютерная томография или магнитно-резонансная томография).

Предупреждение 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, подразделенных на большие кровотечения и другие кровотечения, полученные в базовом исследовании по предупреждению инсульта и системных эмболий 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	342 (2,87%)	399 (3,32%)	421 (3,57%)
Интракраниальное	27 (0,23%)	38 (0,32%)	90 (0,76%)

кровотечение			
Желудочно-кишечное кровотечение	134 (1,14%)	186 (1,57%)	125 (1,07%)
Кровотечение с летальным исходом	23 (0,19%)	28 (0,23%)	39 (0,33%)
Незначительное кровотечение	1566 (13,16%)	1787 (14,85%)	1931 (16,37%)
Другие кровотечения	1754 (14,74%)	1993 (16,56%)	2166 (18,37%)

Большие кровотечения соответствуют одному или более из следующих критериев: кровотечения, приводящие к снижению уровня гемоглобина по меньшей мере на 20 г/л или к необходимости переливания по меньшей мере 2 единиц крови или эритроцитарной массы.

Кровотечение, сопровождающееся клинической симптоматикой, в критических местах или органах: 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 как 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 0,80, $p = 0,0026$). 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 1,47 ($p = 0,0008$)). Данный эффект в основном наблюдался у пациентов ≥ 75 лет.

Клиническое преимущество дабигатрана в отношении предупреждения инсульта и системных эмболий 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 рецидивирующих 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 кровотечения/клинически значимые кровотечения	109 (4,4%)	189 (7,7%)	0,56 (0,45, 0,71)
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 оральной 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, приводящее к летальному исходу
- кровотечение, сопровождающееся клинической симптоматикой, в критических местах или органах: интракраниальное, интраспинальное, интраокулярное, ретроперитонияльное, внутрисуставное кровотечение или перикардияльное 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
- кровотечение, приводящее к снижению уровня гемоглобина по меньшей мере на 20 г/л (1,24 ммоль/л), или приводящее к необходимости переливания по меньшей мере 2 единиц крови или эритроцитарной массы.

В таблице ниже представлены данные по случаям кровотечений, полученных 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 значимые кровотечения	80 (5,6%)	145 (10,2%)	0,55 (0,41, 0,72)
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, полученных 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	2 (0,3%)	0	Не рассчитывается*

кровотечение			
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

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

В испытании RE-LY частота инфаркта миокарда 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.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к какому-либо из вспомогательных веществ.
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин).
- Продолжающееся клинически значимое кровотечение.
- Состояния с высоким риском большого кровотечения: имеющаяся или недавняя язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, 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, 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.

- Печеночная недостаточность или заболевание печени, которое может оказать влияние на выживаемость.
- Сопутствующее системное лечение кетоконазолом, циклоспорином, итраконазолом и дронедазоном.
- 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. Специфического антидота к дабигатрану нет. В случае развития кровотечения лечение должно быть остановлено для выяснения источника кровотечения. Учитывая, что основной путь выведения дабигатрана через почки, рекомендуется поддерживать адекватный диурез. Должно быть проведено соответствующее поддерживающее лечение, например, хирургический гемостаз и восполнение объема циркулирующей крови.

Могут использоваться активированные концентраты протромбинового комплекса (например, FEIBA), или рекомбинантный фактор VIIa, или концентраты факторов свертывания крови II, IX или X. 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 тромбоза 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 связи с низкой способностью связываться с белками плазмы крови, дабигатран выводится при диализе, однако опыт клинического применения диализа ограничен.

Меры предосторожности

Нарушение функции печени

Пациенты с повышенным уровнем печеночных ферментов >2-х верхних границ нормы не участвовали в основных испытаниях. 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.

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 Р-гликопротеина (например, амиодароном, хинидином или верапамилом).

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

В испытании по предупреждению 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 по 150 мг два раза в сутки пожилыми пациентами (≥ 75 лет). Применение ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела или 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 получавших селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН).

На протяжении периода лечения рекомендуется тщательное клиническое наблюдение пациентов, 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>	Существенные: • нарушение функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-50 мл/мин); • одновременное применение ингибиторов Р-гликопротеина (некоторые ингибиторы Р-гликопротеина противопоказаны, см. раздел «Противопоказания») Менее существенные: • Масса тела менее 50 кг
<i>Фармакодинамическое взаимодействие</i>	• Ацетилсалициловая кислота • НПВС • Клопидогрел • СИОЗС или СИОЗСиН • Другие лекарственные средства, влияющие на гемостаз
<i>Заболевания/процедуры с особым риском кровотечения</i>	• 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 определенных состояний, проведении инвазивных 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 мониторинга антикоагулянтного лечения. Однако определение антикоагулянтной активности, связанной с дабигатраном, может помочь избежать повышенного эффекта 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	
	Первичная профилактика ВТЭ после ортопедических операций	Предупреждение 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 или 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.

Операции и вмешательства

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

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 выяснить нарушен ли гемостаз, может помочь определение антикоагулянтной активности.

Предоперационный период

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
$\geq 50 - < 80$	~15	за 2-3 дня	за 1-2 дня
$\geq 30 - < 50$	~18	за 4 дня	за 2-3 дня (>48 часов)

Если есть острая необходимость вмешательства, прием ПРАДАКСА следует временно приостановить. Операцию/вмешательство, если возможно, следует отложить как минимум на 12 часов после приема последней дозы лекарственного средства. Если операцию нельзя отложить, риск кровотечения повышается. Следует соотнести риск кровотечений со срочностью вмешательства.

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 кровотечений 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 смертности после хирургического вмешательства 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, подвергавшимся хирургическому вмешательству при переломе в области тазобедренного сустава, отсутствуют. В таких случаях назначать ПРАДАКСА не рекомендуется.

*Инфаркт миокарда**Предупреждение 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 плюс клопидогрел или только клопидогрел.

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

В трех активно контролируемых испытаниях у пациентов, принимавших дабигатрана этексилат, был выявлен более высокий риск ИМ по сравнению с 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.

Вспомогательные вещества

Лекарственное средство содержит краситель солнечный закат желтый (Е 110), который может вызвать аллергические реакции.

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 кормление грудью 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 кровотечений 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, прасутгрел, 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.

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 и 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, $AUC_{t,ss}$ 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 $AUC_{t,ss}$ и $C_{max,ss}$ дабигатрана увеличивались примерно на 30-40%.

Ацетилсалициловая кислота

Риск кровотечений, как эффект совместного приема дабигатрана этексилата и ацетилсалициловой кислоты, 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 кровотечений 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, необходимо 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 эффект дабигатрана был 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 этексилата. 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 дабигатрана этексилатом и метаболическим профилем 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 Р-гликопротеином

Ингибиторы Р-гликопротеина

Дабигатрана этексилат является субстратом для эффлюкс-транспортеров Р-гликопротеина. Одновременное введение ингибиторов Р-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 Р-гликопротеина. Для определения пациентов с повышенным риском развития кровотечения может помочь определение антикоагулянтной активности.

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

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.

Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение при приеме дабигатрана этексилата в комбинации с амиодароном, особенно при высоком риске кровотечения, а также у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести.

Верапамил

При одновременном применении ПРАДАКСА (150 мг) и верапамила перорально $C_{\max}$ и AUC дабигатрана увеличивались, однако степень данного изменения зависела от способа введения и лекарственной формы верапамила. Наибольшее увеличение эффекта 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 при приеме дабигатрана этексилата в комбинации с верапамилем, особенно при высоком риске кровотечения, а также 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.

Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение при приеме дабигатрана этексилата в комбинации с хинидином, особенно при высоком риске кровотечения, а также 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, а также при нарушении функции почек легкой и средней степени тяжести.

Кетоконазол

Кетоконазол после приема однократной дозы в 400 мг увеличивал общие значения $AUC_{0-\infty}$ и $C_{\max}$ 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.

Дронедазон

При одновременном приеме дабигатрана этексилата и дронедазона 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 дронедазона – в 2,1 и 1,9 раз (+114% и 87%) соответственно. Дронедазон не оказывал влияния на конечный период полувыведения и почечный клиренс дабигатрана. При однократном и многократном приеме дронедазона через 2 часа после дабигатрана этексилата $AUC_{0-\infty}$ дабигатрана увеличивалась в 1,3 и 1,6 раз соответственно. Одновременное применение дронедазона противопоказано.

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 увеличились 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 увеличивало $AUC_{t,ss}$ 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 общий пик дабигатрана и общий эффект 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, изменений эффекта дигоксина или клинически существенных изменений экспозиции дабигатрана 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 pH в желудке

Пантопразол

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

Ранитидин

При одновременном приеме с дабигатрана этексилатом 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.

По 60 капсул во флакон из полипропилена, укупоренный пластиковой завинчивающейся крышкой с контролем вскрытия от детей, с влагопоглотителем. 1 флакон 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.

По 60 капсул во флакон из полипропилена, укупоренный пластиковой завинчивающейся крышкой с контролем вскрытия от детей, с влагопоглотителем. 1 флакон с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Блистеры: хранить при температуре не выше 25°C в защищенном от влаги месте.

Флакон: хранить при температуре не выше 25°C. Хранить флакон плотно закрытым для защиты от влаги. После вскрытия флакона препарат использовать в течение 4-х месяцев. 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.

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ
 Берлин, Германия
 Директор по продажам: ...
 ...
 ...