

## **Состав**

*действующее вещество:* дабигатрана этексилат;

1 капсула содержит 150 мг дабигатрана этексилат в виде мезилат;

*вспомогательные вещества:* акация, кислота винная, гипромеллоза, диметикон, тальк, гидроксипропилцеллюлоза;

*оболочка капсулы:* каррагинан (Е 407), калия хлорид, титана диоксид (Е 171), индиго (Е 132), гипромеллоза, вода очищенная

*надпись на капсуле чернилами черного цвета SW-9008:* шеллак, спирт бутиловый, спирт изопропиловый, железа оксид черный (Е172), вода очищенная, пропиленгликоль (Е 1520), спирт этиловый безводный, раствор аммония концентрированный, калия гидроксид.

## **Лекарственная форма**

Капсулы твердые.

*Основные физико-химические свойства:* капсулы из гидроксипропилметилцеллюлозы (0 размера) с непрозрачной светло-голубой крышечкой с символом компании Берингер Ингельхайм черного цвета и непрозрачным белым телом капсулы с символом черного цвета «R150», содержащий желтоватые пеллеты.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антитромботические агенты. Прямые ингибиторы тромбина.

Код АТХ В01А Е07.

## **Фармакодинамика**

Механизм действия. Дабигатрана этексилат относится к низкомолекулярных пролекарства, которые не проявляют фармакологической активности. После приема дабигатрана этексилат быстро всасывается и превращается в дабигатран путем катализируемая эстераз гидролиза в плазме и печени. Дабигатран является сильным конкурентным обратным прямым ингибитором тромбина и главной активным веществом в плазме.

Поскольку тромбин (сериновых протеазы) активирует превращение фибриногена в фибрин в системе свертывания крови, то его подавление предотвращает развитие тромба. Дабигатран также подавляет свободный тромбин, фибринозввязаний тромбин и вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов.

*Фармакодинамические влияния.* Существует четкая корреляция между концентрацией дабигатрана в плазме крови и степенью антикоагулянтного эффекта на основе исследований. Дабигатран удлиняет тромбиновое время (ТВ), время свертывания крови (ЧЗК) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).

Количественный тест на калиброванный разведенный тромбиновое время (pTЧ) показывает приблизительное значение концентрации дабигатрана в плазме, которое можно сравнить с ожидаемым. Если результат теста на pTЧ находится на грани количественного определения или ниже, следует рассмотреть дополнительные коагуляционные тесты (TЧ, ЧЗК и АЧТВ).

С помощью теста ЧЗК можно обеспечить непосредственное измерение активности прямых тромбинового ингибиторов.

Тест АЧТВ является широко распространенным и показывает примерный показатель антикоагулянтной интенсивности, достигается дабигатран. Однако тест АЧТВ имеет ограниченную чувствительность и не подходит для точного количественного определения антикоагулянтного действия, особенно при высоких плазменных концентрациях дабигатрана. Хотя высокие значения АЧТВ следует интерпретировать с осторожностью, они указывают на антикоагуляционный эффект у пациента.

*Клиническая эффективность и безопасность.*

*Этническое происхождение*

Никаких клинически значимых этнических различий среди пациентов, которые являются представителями народов Кавказа, афроамериканцев, латиноамериканцев, японцев или китайцев не наблюдалось.

В ходе клинических исследований показано, что дабигатрана этексилат в дозе 110 мг 2 раза в сутки не уступает варфарина при предотвращении инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НФП) с пониженным риском внутримозгового кровоизлияния, общей кровотечения или массивного кровотечения. Доза дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки значительно снижает риск ишемического и геморрагического инсульта, смерти от сосудистых заболеваний, внутримозгового кровоизлияния и общей кровотечения по сравнению с варфарином. Частота массивных

кровотечений в данных дозах была сравнима с варфарином. Частота инфарктов миокарда при применении дабигатрана этексилат в дозе 110 мг и 150 мг два раза в сутки по сравнению с варфарином практически не увеличивалась (отношение рисков 1,29;  $p = 0,0929$  и отношение рисков 1,27;  $p = 0,1240$  соответственно ). Суттевим положительным влиянием дабигатрана этексилат по сравнению с варфарином является улучшение мониторинга МНО.

*Пациенты с катетерной аблации фибрилляции смятение.* Проспективное открытое рандомизированное многоцентровое поисковое исследование со слепой центрально определенной конечной точкой оценки (RE-CIRCUIT) было проведено с участием 704 пациентов, получавших стабильную антикоагулянтную терапию. В исследовании сравнивали непрерывную терапию дабигатрана этексилат в дозе 150 мг дважды в сутки с непрерывной МНО-корректируемой терапией варфарином пациентов с катетерной аблации при пароксизмальной или постоянной фибрилляции предсердий. С 704 пациентов, принявших участие в исследовании, 317 перенесли катетерная аблация при фибрилляции смятение при непрерывной терапии дабигатран, а 318 - при непрерывной терапии варфарином. Все пациенты прошли трансэзофагиальну эхокардиографию (ТЭЕ) к катетерной аблации. Первичной конечной точки достигли (установленная массивное кровотечение по критериям ISTH) 5 (1,6%) пациентов в группе дабигатрана этексилат и 22 (6,9%) пациентов в группе варфарина (разница рисков -5,3%; 95% ДИ -8 , 4; 2,2;  $P = 0,0009$ ). В группе дабигатрана этексилат не было случаев инсульта/системной эмболии/ТИА, тогда как в группе варфарина был один случай ТИА с момента проведения аблации и до 8 недель после аблации. Это поисковое исследование показало, что применение дабигатрана этексилат связано со значительным снижением уровня массивных кровотечений по сравнению с МНО-корректируемой терапией варфарином при аблации.

#### Данные неинтервенционных исследований

В ходе неинтервенционных исследования (GLORIA-AF) проспективное (во время второй фазы) собирали данные по безопасности и эффективности у пациентов с впервые выявленной неклапанной фибрилляцией предсердий (НКФП), которые получали дабигатрана этексилат в условиях реальной жизни. Исследование включало 4859 пациентов, получавших дабигатрана этексилат (55% получали дозу 150 мг два раза в сутки, 43% - 110 мг два раза в сутки, 2% - 75 мг два раза в сутки). Пациенты наблюдали в течение 2 лет. Средние показатели CHADS2 и HAS-BLED составили 1,9 и 1,2 соответственно. Средний период наблюдения во время лечения равнялся 18,3 месяца. Большие кровотечения наблюдались в 0,97 случаев на 100 пациенто-лет. Угрожающие жизни кровотечения были зарегистрированы в 0,46 случаев на 100 пациенто-лет, внутричерепное кровотечение - в 0,17 случаев на 100 пациенто-лет и желудочно-кишечные

кровотечения - в 0,60 случаев на 100 пациенто-лет. Инсульт наблюдался в 0,65 случаев на 100 пациенто-лет.

Кроме того, во время неинтервенционных исследования [Graham DJ et al., Circulation. 2015; 131: 157-164] в более чем 134 000 пожилых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НФП) в США (эквивалент более чем 37 500 пациенто-лет наблюдений в ходе терапии) дабигатрана этексилат (84% пациентов, получавших 150 мг 2 р/д, 16% пациентов, получавших 75 мг 2 р/д) был связан с уменьшенным риском ишемического инсульта (отношение рисков 0,80, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,67 - 0,96), внутричерепного кровоизлияния (отношение рисков 0,34, ДИ 0,26 - 0,46) и смертности (отношение рисков 0,86, ДИ 0,77 - 0,96), а также повышенным риском желудочно-кишечного кровотечения (отношение рисков 1,28, ДИ 1,14 - 1,44) по сравнению с варфарином. При сравнении показателей риска массивного кровотечения ризнизи не было (отношение рисков 0,97, ДИ 0,88 - 1,07).

Эти наблюдения в условиях реальной жизни согласуются с профилем безопасности и эффективности дабигатрана этексилат, установленным в исследовании RE-LY при применении по указанным показаниям.

*Пациенты, перенесшие чрескожная коронарную ангиопластику(ЧКА) со стентированием*

Проспективное рандомизированное открытое исследование (фаза IIIb) с маскировкой конечных точек (PROBE), целью которого было оценка двойной терапии с использованием дабигатрана этексилат (в дозе 110 мг или 150 мг два раза в сутки) плюс клопидогрел или тикагрелор (антагонист P2Y<sub>12</sub>) по сравнению с тройной терапией варфарином (с коррективкой в МНО 2,0-3,0) плюс клопидогрел или тикагрелор и аспирин, было проведено с участием 2725 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, перенесших чка со стентированием (RE-DUAL PCI). Пациенты были рандомизированы в группы двойной терапии с применением дабигатрана этексилат в дозе 110 мг два раза в сутки, группы двойной терапии с применением дабигатрана этексилат в дозе 150 мг два раза в сутки или тройной терапии варфарином. Пациенты пожилого возраста за пределами Соединенных Штатов (в возрасте от 80 лет для всех стран и от 70 лет для Японии) были рандомизированы для получения двойной терапии с применением дабигатрана этексилат в дозе 110 мг или терапии варфарином. Первичной конечной точкой была комбинированная конечная точка больших кровотечений на основе определения ISTH (Международного общества тромбоза и гемостаза) или клинически значимых небольших кровотечений.

Частота достижения первичной конечной точки составила 15,4% (151 пациент) в группе двойной терапии с применением дабигатрана этексилат в дозе 110 мг по

сравнению с 26,9% (264 пациента) в группе тройной терапии варфарином (ВР 0,52; 95% - ный ДИ 0,42, 0,63,  $P < 0,0001$  для не меньшего эффективности и  $P < 0,0001$  для высокой эффективности) и 20,2% (154 пациента) в группе двойной терапии с применением дабигатрана этексилат в дозе 150 мг по сравнению с 25,7% (196 пациентов) в соответствующей группе тройной терапии варфарином (ВР 0,72; 95% -ный ДИ 0,58, 0,88,  $P < 0,0001$  для не меньшего эффективности и  $P = 0,002$  для высшей эффективности). По результатам описательного анализа частота больших кровотечений по шкале TIMI (тромболизис при инфаркте миокарда) была ниже в обеих группах двойной терапии с применением дабигатрана этексилат, чем в группе тройной терапии варфарином: 14 явлений (1,4%) в группе двойной терапии с применением дабигатрана этексилат в дозе 110 мг по сравнению с 37 явлениями (3,8%) в группе тройной терапии варфарином (ВР 0,37; 95% -ный ДИ 0,20, 0,68;  $P = 0,002$ ) и 16 явлений (2,1 %) в группе двойной терапии с применением дабигатрана этексилат в дозе 150 мг по сравнению с 30 явлениями (3,9%) в соответствующей группе тройной терапии варфарином (ВР 0,51; 95% -ный ДИ 0,28, 0,93,  $P = 0,03$ ). В обеих группах двойной терапии с применением дабигатрана этексилат было отмечено более низкую частоту внутричерепного кровоизлияния, чем в соответствующей группе тройной терапии варфарином: 3 явления (0,3%) в группе двойной терапии с применением дабигатрана этексилат в дозе 110 мг по сравнению с 10 явлениями (1 0%) в группе тройной терапии варфарином (ВР 0,30; 95% -ный ДИ 0,08, 1,07;  $P = 0,06$ ) и 1 явление (0,1%) в группе двойной терапии с применением дабигатрана этексилат в дозе 150 мг по сравнению с 8 явлениями (1,0%) в соответствующей группе тройной терапии варфарином (ВР 0,12; 95% -ный ДИ 0,02, 0,98;  $P = 0,047$ ). По частоте достижения комбинированной конечной точки эффективности по случаям смерти, тромбоэмболических явлений (инфаркта миокарда, инсульта и системной эмболии) или неплановой реваскуляризации обе группы двойной терапии с применением дабигатрана этексилат совокупно не уступали группе тройной терапии варфарином (13,7% против 13,4% соответственно; ВР 1,04; 95% -ный ДИ: 0,84, 1,29;  $P = 0,0047$  для не меньшего эффективности). Не было отмечено статистических различий в отдельных компонентах конечных точек эффективности между любой из групп двойной терапии с использованием дабигатрана этексилат и группой тройной терапии варфарином.

#### *Клинические исследования по предотвращению тромбоэмболии у пациентов с механическим клапаном сердца*

В ходе клинических исследований у пациентов, недавно перенесших операции по замене механического клапана сердца (например, во время стационарного лечения) и пациентов, перенесших операцию по замене механического клапана сердца более 3 месяца назад было обнаружено увеличение тромбоэмболических

осложнений (главным образом инсульты и тромбозы искусственного клапана с клиническими проявлениями и/или бессимптомные) и больше случаев кровотечений при лечении дабигатрана этексилат по сравнению с варфарином. У пациентов в раннем послеоперационном периоде массивные кровотечения проявляются в основном в виде геморрагического экссудата в полости перикарда, особенно у пациентов, которые начинали применения дабигатрана этексилат (например, на 3 день) после операции по замене клапана сердца (см. Раздел «Противопоказания»).

## **Фармакокинетика**

После перорального применения дабигатрана этексилат быстро и полностью превращается в дабигатран, который является активной формой в плазме. Преобразование лекарственных средств дабигатрана этексилат путем катализируемая эстераз гидролиза на активное вещество дабигатран является доминантной метаболической реакцией. Биодоступность дабигатрана после приема дабигатрана этексилат составляла примерно 6,5%.

После приема дабигатрана этексилат фармакокинетический профиль дабигатрана в плазме характеризуется быстрым увеличением концентрации с достижением  $C_{max}$  через 0,5-2 часа после применения.

*Всасывания.* Оценено в исследовании постоперационный всасывания дабигатрана этексилат через 1-3 часа после хирургической операции было относительно низким по сравнению с абсорбцией у здоровых добровольцев, показывая плавный профиль AUC без высоких максимальных концентраций в плазме. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 6 часов после применения в послеоперационный период в связи с сопутствующими факторами, такими как анестезия, желудочно-кишечный парез и хирургическое вмешательство, независимо от пероральной формы препарата. В дополнительном исследовании было показано, что медленное и пролонгированное всасывание обычно присутствует только в день хирургической операции. В последующие дни всасывания дабигатрана является быстрым, а максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2 часа после применения препарата.

Пища не влияет на биодоступность дабигатрана этексилат, но задерживает время достижения максимальной концентрации в плазме на 2 часа.

$C_{max}$  и AUC были пропорциональны дозе.

Пероральная биодоступность может увеличиться на 75% после применения одной дозы и на 37% при стабильном состоянии по сравнению с препаратом в

виде капсул с оболочкой без гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), содержащих пеллеты. Поэтому следует всегда сохранять целостность ГПМЦ-капсул при клиническом применении для предотвращения непреднамеренного повышения биодоступности дабигатрана этексилат (например, высыпать в пищу или в напитки) (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

*Распределение.* Наблюдалось низкое (34-35%), независимое от концентрации связывания дабигатрана с белками плазмы. Объем распределения дабигатрана 60-70 л превышал объем общей жидкости организма указывает на умеренный распределение дабигатрана в тканях.

*Метаболизм.* Метаболизм и выведение дабигатрана изучали после введения однократной дозы радиоактивно меченого дабигатрана здоровым мужчинам. После введения радиоактивный дабигатран главным образом выводился с мочой (85%). Вывод с фекалиями составил 6% введенной дозы. Восстановление исходной радиоактивности до уровня 88-94% происходило через 168 часов после приема дабигатрана. Дабигатран конъюгируется, образуя фармакологически активные ацилглюкуронида. Существуют четыре позиционные изомеры, 1-О, 2-О, 3-О, 4-О-ацилглюкуронида, каждый из которых составляет менее 10% общего дабигатрана в плазме. Следы других метаболитов можно выявить только с помощью высокочувствительных аналитических методов. Дабигатран главным образом выводится в неизмененном виде с мочой со скоростью примерно 100 мл/мин, что соответствует скорости клубочковой фильтрации.

## Вывод

Концентрация дабигатрана в плазме снижается биекспоненциально со средним конечным периодом полувыведения 11 часов у здоровых добровольцев пожилого возраста. После многократных доз конечный период полувыведения составляет приблизительно 12-14 часов. Период полувыведения не зависит от дозы. Период полувыведения удлиняется при снижении функции почек (см. Таблицу 1).

## *Особые группы пациентов.*

*Почечная недостаточность.* В фазе II исследований распределение (AUC) дабигатрана после перорального применения приблизительно в 2,7 раза выше у добровольцев с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) по сравнению с таковым у добровольцев без почечной недостаточности. У небольшого числа добровольцев с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 10-30 мл/мин) AUC дабигатрана приблизительно в 6 раз выше и период полувыведения - примерно в 2 раза длиннее по сравнению с таковыми у добровольцев без почечной недостаточности (см. Разделы «Способ применения и дозы », « Противопоказания » и «

Особенности применения »).

Таблица 1. Период полувыведения дабигатрана в зависимости от функции почек

| <b>Уровень клубочковой фильтрации<br/>(клиренс креатинина), мл/мин</b> | <b>Период полувыведения, ч<br/>(GCV%; интервал)</b> |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| ≥ 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)                            |

Кроме того, экспозиция дабигатрана (в точке минимума и пика) оценивалась в проспективном открытом рандомизированном Фармакокинетические исследования с участием пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина (CrCl) 15-30 мл/мин), получавших дабигатрана этексилат 75 мг дважды в день.

В результате этого режима применения средняя геометрическая концентрация в точке минимума, измеренная непосредственно перед приемом следующей дозы, составляла 155 нг/мл (ГКВ 76,9%), а средняя геометрическая максимальная концентрация, измеренная через 2 часа после приема последней дозы, равнялась 202 нг/мл (ГКВ 70,6%).

Клиренс дабигатрана при гемодиализе исследовался с участием 7 пациентов с терминальной стадией болезни почек без фибрилляции предсердий. Диализ продолжительностью 4 часов проводился со скоростью диализата 700 мл/мин и скоростью кровотока или 200 мл/мин, или 350-390 мл/мин. Это приводило к снижению концентрации дабигатрана на 50-60% соответственно. Количество вещества, выводится с помощью диализа, пропорциональна скорости кровотока 300 мл/мин. Антикоагулянты активность дабигатрана снижается со снижением концентрации в плазме крови и не влияла на взаимоотношения фармакодинамика/фармакокинетики.

*Пациенты пожилого возраста.* В фазе II специального фармакокинетического исследования у пациентов пожилого возраста наблюдалось увеличение AUC на 40-60% и C<sub>max</sub> более чем на 25% по сравнению с молодыми пациентами. Влияние возраста на распределение дабигатрана подтвержден в RE-LY исследовании: примерно на 31% выше концентрация у пациентов в возрасте ≥ 75 лет и примерно на 22% ниже у пациентов в возрасте <65 лет по сравнению с пациентами в возрасте от 65 до 75 лет (см. Разделы « способ применения и дозы

»и« Особенности применения »).

*Печеночная недостаточность.* Не наблюдалось изменений в распределении дабигатрана у 12 пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (классификация Чайлда-Пью, класс В) по сравнению с 12 контрольными пациентами (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

*Масса тела.* Концентрация дабигатрана была примерно на 20% ниже у пациентов с массой тела > 100 кг по сравнению с таковой у пациентов с массой тела 50-100 кг. Большинство (80,8%) добровольцев были в категории  $\geq 50$  кг и <100 кг без выявления четкой разницы (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»). Данные по категории пациентов с массой тела <50 кг ограничены.

*Пол.* Пациенты женского пола с фибрилляцией предсердий имели в среднем на 30% выше концентрации во время и после применения. Коррекции дозы не требует (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

*Расовая принадлежность.* В фармакокинетики и фармакодинамики дабигатрана нет клинически значимой разницы между пациентами европеоидной и негроидной рас, латиноамериканского, японского или китайского происхождения.

*Фармакокинетические взаимодействия.* Исследование взаимодействия in vitro не показали угнетение или индуцирования главных изоэнзимов цитохрома Р450. Это было подтверждено исследованиями in vitro с участием здоровых добровольцев, у которых не наблюдалось никаких взаимодействий при лечении дабигатрана этексилат и такими действующими веществами: аторвастатин (CYP3A4), дигоксин (взаимодействие транспортера Р-gp) и диклофенак (CYP2C9).

## **Показания**

Предотвращение инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НФП) с одним или более факторов риска, таких как: перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА), возраст  $\geq 75$  лет, сердечная недостаточность (Нью-Йоркская Ассоциация кардиологов (НАК), класс  $\geq II$ ), сахарный диабет или артериальная гипертензия.

Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и легочной эмболии (ЛЭ) и предотвращения рецидивирующем ТГВ и ЛЭ у взрослых.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к дабигатрана или дабигатрана этексилат, или к любому из ингредиентов препарата.
- Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин).
- Активные клинически значимые кровотечения.
- Повреждение или состояние, которое рассматривается как существенный фактор риска значительных кровотечений, в том числе текущая или недавняя желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, хирургическая операция на спинном мозге или офтальмологическая хирургическая операция, недавняя внутримозговая кровоизлияние, известное или подозреваемое эзофагеальное варикозное расширение сосудов, артериовенозные мальформации, сосудистые аневризмы или значительные интраспинальные или интрацеребральные сосудистые патологии.
- Одновременное применение любого антикоагулянтного лекарственного средства, такого как нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, дальтепарин и др.), Производные гепарина (фондапаринукс и др.), Пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.) , за исключением специфических условий, в частности случаев перехода из или на антикоагулянтную терапию (см. раздел «Способ применения и дозы»), когда НФГ применяют в дозах, необходимых для поддержания открытого центрального венозного или артериального катетера, или когда НФГ применяют в течение катетерной абляции при фибрилляции предсердий (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- Нарушение функции печени или заболевания печени, которые могут влиять на выживание.
- Одновременное применение со следующими сильными ингибиторами P-gp: системный кетоконазол, циклоспорин, итраконазол, дронедазон и комбинация с фиксированной дозой глекапревир/пибрентасвир (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
- Искусственный клапан сердца, что требует терапии антикоагулянтами.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

### Взаимодействия транспортера.

Дабигатрана этексилат является субстратом для транспортера P-гр. Одновременное применение ингибиторов P-гр (см. Таблицу 2) ожидаемо приведет к повышению концентрации дабигатрана в плазме крови.

Если не указано иное, рекомендуется тщательное клиническое наблюдение (относительно признаков кровотечения или анемии) при одновременном применении дабигатрана и сильных ингибиторов P-гр. Возможно уменьшение дозы дабигатрана при применении в комбинации с некоторыми ингибиторами P-гр (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания», «Особенности применения» и «Фармакологические»).

Таблица 2. Взаимодействия транспортера

| Ингибиторы P-гр                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Одновременное применение противопоказано (см. «Противопоказания») |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Кетоконазол                                                       | Кетоконазол повышает общее значение AUC <sub>0-∞</sub> и C <sub>max</sub> дабигатрана в 2,38 раза и 2,35 раза соответственно после приема дозы 400 мг и в 2,53 раза и 2,49 раза соответственно после многократного перорального приема 400 мг кетоконазола 1 раз в сутки.                                                          |
| Дронедазон                                                        | При одновременном применении дабигатрана этексилат и дронедазона общие значения AUC <sub>0-∞</sub> и C <sub>max</sub> дабигатрана повышались примерно в 2,4 раза и в 2,3 раза соответственно после многократных доз 400 мг дронедазона дважды в сутки и примерно в 2,1 раза и в 1,9 раза соответственно после разовой дозы 400 мг. |
| Итраконазол, циклоспорин                                          | Учитывая результаты in vitro может ожидать эффект, подобный таковому при применении кетоконазола.                                                                                                                                                                                                                                  |
| Глекапревир/пибрентасвир                                          | Одновременное применение дабигатрана этексилат с комбинацией фиксированной дозы ингибиторов P-гр глекапревиру/пибрентасвиру увеличивает влияние дабигатрана и может повысить риск кровотечения.                                                                                                                                    |
| Одновременное применение не рекомендуется                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Такролимус                                                                                                                                                     | <p>Выяснено in vitro, что такролимус имеет такой же уровень ингибирующего эффекта на P-гр, как и итраконазол и циклоспорин. Не было клинически исследовано применение дабигатрана этексилат с такролимусом. Однако ограниченные клинические данные по применению с другим P-гр субстратом (эверолимус) позволяют предположить, что ингибирование P-гр такролимусом слабее, чем с сильными ингибиторами P-гр.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p><i>Предостережения, которыми следует пользоваться при одновременном применении (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).</i></p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Верапамил                                                                                                                                                      | <p>При одновременном применении дабигатрана этексилат (150 мг) и верапамила для перорального применения C<sub>max</sub> и AUC дабигатрана увеличивались в зависимости от времени приема и лекарственной формы верапамила (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).</p> <p>Сильная действие дабигатрана наблюдалась при приеме первой дозы верапамила с немедленным высвобождением, что применялась за час до приема дабигатрана этексилат (увеличение C<sub>max</sub> примерно в 2,8 раза и AUC примерно 2,5 раза). Эффект постепенно уменьшался при приеме верапамила с длительным высвобождением (увеличение C<sub>max</sub> примерно в 1,9 раза и AUC примерно в 1,7 раза) или введении многократных доз верапамила (увеличение C<sub>max</sub> примерно в 1,6 раза и AUC примерно в 1,5 раза) .</p> <p>Значимого взаимодействия не наблюдалось при приеме верапамила через 2 часа после приема дабигатрана этексилат (увеличение C<sub>max</sub> примерно в 1,1 раза и AUC примерно в 1,2 раза). Это объясняется полным всасыванием дабигатрана через 2 часа.</p> |

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Амиодарон     | <p>При одновременном применении дабигатрана этексилат с разовой дозой амиодарона 600 мг объем и скорость всасывания амиодарона и его активного метаболита диэтаноламина (DEA) не изменялись существенно. Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) и C<sub>max</sub> увеличились примерно в 1,6 раза и 1,5 раза соответственно. Учитывая длительный период полувыведения амиодарона возможность взаимодействия может существовать несколько недель после отмены амиодарона (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).</p> |
| Хинидин       | <p>Хинидин применяли в дозе 200 мг каждые 2 часа до общей дозы 1000 мг. Дабигатрана этексилат применяли 2 раза в день в течение 3 дней, на 3-й день - с или без хинидина. AUC<sub>0-12</sub>, ss и C<sub>max</sub>, ss дабигатрана увеличились в целом в 1,53 раза и 1,56 раза соответственно при одновременном применении хинидина (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).</p>                                                                                                                                            |
| Кларитромицин | <p>При одновременном применении кларитромицина (500 мг 2 раза в день) с дабигатрана этексилат здоровыми добровольцами наблюдалось увеличение AUC - примерно в 1,19 раза и C<sub>max</sub> примерно в 1,15 раза.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Тикагрелор                                 | <p>При одновременном применении одной дозы дабигатрана этексилат (75 мг) с высокой начальной дозой тикагрелору (180 мг) AUC и C<sub>max</sub> дабигатрана повышались в 1,73 раза и 1,95 раза соответственно. После многократной дозы тикагрелору (90 мг дважды в день) экспозиция дабигатрана повышалась в 1,56 раза и 1,46 раза для AUC и C<sub>max</sub> соответственно.</p> <p>Одновременное применение высшей начальной дозы тикагрелору 180 мг и дабигатрана этексилат 110 мг (в равновесной концентрации) увеличивает AUC и C<sub>max</sub> дабигатрана в 1,49 раза и 1,65 раза соответственно по сравнению с таковыми в случае применения только дабигатрана этексилат. Когда высшую начальную дозу 180 мг тикагрелору применяли через 2 часа после применения 110 мг дабигатрана этексилат (в равновесной концентрации), повышение AUC<sub>т</sub>, ss и C<sub>max</sub>, ss дабигатрана было уменьшено до 1,27 раза и 1,23 раза соответственно по сравнению с таковыми в случае применения только дабигатрана этексилат. Такое смешанное применение рекомендуется для начала применения тикагрелору в самой начальной дозе.</p> <p>Одновременное применение 90 мг тикагрелору два раза в сутки (поддерживающая доза) с 110 мг дабигатрана этексилат увеличивает AUC<sub>т</sub>, ss и C<sub>max</sub>, ss дабигатрана в 1,26 раза и 1,29 раза соответственно по сравнению с таковыми в случае применения только дабигатрана.</p> |
| Посаконазол                                | Посаконазол также ингибирует Р-gp в определенной степени, но не был клинически исследован. Следует проявлять осторожность, когда Прадаксу принимают совместно с посаконазолом.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Индукторы Р-gp                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Следует избегать одновременного применения |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Рифампицин, экстракт зверобоя (Зверобой продырявленный), карбамазепин или фенитоин | Следует избегать одновременного применения из-за возможного снижения концентраций дабигатрана.<br><br>Передозировка рифампицина в дозе 600 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней снижает общую C <sub>max</sub> дабигатрана и общее распределение на 65,5 и 67% соответственно. Индуцирующее влияние снизилось, что привело к распределению дабигатрана, близкого к стандартному, на 7-й день после прекращения терапии рифампицином. Дальнейшее увеличение биодоступности не наблюдалось после следующих 7 дней. |
| <i>Ингибиторы протеазы, такие как ритонавир</i>                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Одновременное применение не рекомендуется</i>                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Ритонавир и его комбинации с другими ингибиторами протеазы                         | Влияют на P-gp (и как ингибиторы, и как индукторы). Они не исследовались и поэтому не рекомендуются для одновременного применения с Прадаксой.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>P-gp субстрат</i>                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Дигоксин                                                                           | В ходе исследования, проведенного с участием 24 здоровых добровольцев при одновременном применении Прадаксы и дигоксина не наблюдалось никаких изменений относительно дигоксина и клинически значимых изменений в распределении дабигатрана.                                                                                                                                                                                                                                                                  |

#### Антикоагулянты и лекарственные средства, противодействующих агрегации тромбоцитов.

Лекарственные средства, терапия которыми не исследовалась или опыт применения которых ограничен, и лекарственные средства, которые могут повысить риск кровотечений при одновременном применении с препаратом Прадакса: антикоагулянты, такие как нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) и производные гепарина (фондапаринукс, дезирудин), тромболитиков и антагонисты витамина К, ривароксабан и другие пероральные антикоагулянты (см. раздел «Противопоказания»), лекарственные средства, противодействующих агрегации тромбоцитов, такие как антагонисты рецепторов GPIIb/IIIa, тиклопидин, празугрель, тикагрелор, декстран и сульфинпразон (см. раздел «Особенности применения»).

Согласно ограниченным данными исследования RE-LY, у пациентов с фибрилляцией предсердий одновременное применение других пероральных или парентеральных антикоагулянтов с дабигатрана этексилатом и с варфарином повышает количество случаев значительных кровотечений примерно в 2,5 раза, главным образом при переходе с одной антикоагулянта на другой (см . раздел «Противопоказания»).

НФГ можно применять в дозах, необходимых для поддержания открытого центрального венозного или артериального катетера, или в течение катетерной абляции при фибрилляции предсердий (см. Раздел «Противопоказания»).

Таблица 3. Взаимодействие с антикоагулянтами и лекарственными средствами, противодействующих агрегации тромбоцитов

|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) | Применение НПВП в течение короткого времени для периоперационной аналгезии не было связано с повышением риска кровотечения при одновременном применении с дабигатрана этексилат. При длительном применении в ходе исследования НПВП с дабигатрана этексилат и варфарином повышается риск кровотечения примерно на 50%. |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Клопидогрел               | <p>В исследовании у молодых здоровых добровольцев мужского пола одновременное применение дабигатрана этексилат и клопидогреля не вызывало пролонгации времени капиллярного кровотечения по сравнению с таковым при монотерапии клопидогрелем. Кроме того, показатели AUC<sub>т</sub>, ss и C<sub>max</sub>, ss дабигатрана и влияние дабигатрана на подавление агрегации тромбоцитов оставались неизмененными по сравнению с таковыми при комбинированной терапии и соответствующей монотерапии.</p> <p>При дозировке 300 мг или 600 мг клопидогреля AUC<sub>т</sub>, ss и C<sub>max</sub>, ss дабигатрана увеличивались примерно на 30-40% (см. Раздел «Особенности применения»).</p> |
| Ацетилсалициловая кислота | <p>Данные исследований показывают, что одновременное применение 81 мг и 325 мг ацетилсалициловой кислоты (АСК) с дабигатрана этексилат в дозах 150 мг 2 раза в сутки может повысить риск массивных кровотечений с 12% до 18% и 24% соответственно (см. Раздел «Особенности применения »).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Низкомолекулярные гепарины | <p>Одновременное применение низкомолекулярных гепаринов, таких как эноксапарин и дабигатрана этексилат, не исследовался. После перехода с 3-дневной терапии эноксапарином в дозе 40 мг 1 раз в сутки через 24 часа после приема последней дозы эноксапарина экспозиция дабигатрана была немного ниже, чем после применения только дабигатрана этексилат (разовая доза 220 мг). Выше анти-FXa/FIIa активность наблюдалась после применения дабигатрана этексилат с претерапией эноксапарином по сравнению с лечением только дабигатрана этексилат. Это происходит вследствие предыдущего лечения эноксапарином и не является клинически значимым. Претерапия эноксапарином не влияла на другие антикоагуляционные тесты дабигатрана.</p> |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Таблица 4. Другие взаимодействия

|                                                                                                                                    |                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИЗЗН)</i> |                                                                                         |
| Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИЗЗН)        | СИОЗС и СИЗЗН повышали риск кровотечения во время исследования во всех группах лечения. |
| <i>Вещества, влияющие на желудочный pH</i>                                                                                         |                                                                                         |

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пантопразол | При одновременном применении Прадаксы и пантопразола наблюдалось снижение AUC дабигатрана на 30%. Пантопразол и другие ингибиторы протонной помпы (ИПП) одновременно применялись с Прадаксой в клинических исследованиях. Одновременное применение ИПП не снижал эффективности препарата Прадакса. |
| Ранитидин   | Одновременное применение ранитидина и Прадаксы не имело клинически важного влияния на объем всасывания дабигатрана.                                                                                                                                                                                |

Взаимодействия, связанные с метаболическим профилем дабигатрана этексилат и дабигатрана.

Дабигатрана этексилат и дабигатран НЕ метаболизируются системой цитохрома P450 и не имеют in vitro никакого влияния на ферменты цитохрома P450. Поэтому ожидается взаимодействия дабигатрана этексилат или дабигатрана с лекарственными средствами, которые метаболизируются системой цитохрома P450.

### **Особенности применения**

*Риск кровотечения.* Прадаксу следует с осторожностью применять в случае высокого риска кровотечения или одновременного применения с лекарственными средствами, влияющими на гемостаз путем подавления агрегации тромбоцитов. Кровотечение может возникнуть в любом месте во время лечения Прадакса. При снижении уровня гемоглобина и/или гематокрита по невыясненным причинам или снижении артериального давления следует исследовать наличие кровотечений.

При возникновении угрозы для жизни или при неконтролируемой кровотечения, когда необходимо быстрое устранение антикоагулянтного эффекта, специфический препарат обратной силы ПРАКСБАЙНД (идаруцизумаб) может быть назначен.

В исследовании применения препарата Прадакса ассоциировалось с высоким уровнем массивных желудочно-кишечных кровотечений. Повышенный риск наблюдался у пациентов пожилого возраста ( $\geq 75$  лет) при применении дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки. Дополнительные факторы риска (см. Также таблицу 5) включают одновременное применение с ингибиторами агрегации тромбоцитов, такими как клопидогрел и ацетилсалициловая кислота (АСК), или с нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами (НПВП),

как и присутствие эзофагита, гастрита или гастроэзофагеального рефлюкса.

### Факторы риска

Таблица 5. Факторы, которые могут повысить риск кровотечения

| <b>Фармакодинамические и кинетические факторы</b>                                                                                 | <b>Возраст <math>\geq 75</math> лет</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Факторы повышения уровня дабигатрана в плазме крови                                                                               | <p><u>Значительные:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Умеренная почечная недостаточность (клиренс креатинина 30-50 мл / мин).</li><li>• Сильные ингибиторы Р-гр (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).</li><li>• Одновременное применение с ингибиторами Р-гр от слабых до умеренных (такими как амиодарон, Посаконазол, хинидин, верапамил и тикагрелор) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)</li></ul> <p><u>Незначительные:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Низкая масса тела (&lt;50 кг).</li></ul> |
| Фармакодинамические взаимодействия (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий») | <ul style="list-style-type: none"><li>• Ацетилсалициловая кислота и другие ингибиторы агрегации тромбоцитов, такие как клопидогрель</li><li>• НПВП</li><li>• СИОЗС или СИЗЗН.</li><li>• Другие лекарственные средства, которые могут ухудшать гемостаз.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Заболевания / процедуры с риском кровотечений | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Врожденные или приобретенные нарушения свертываемости крови.</li> <li>• Тромбоцитопения или функциональные дефекты тромбоцитов.</li> <li>• Недавнее биопсия или массивная травма.</li> <li>• Бактериальный эндокардит.</li> <li>• Эзофагит, гастрит или гастроэзофагеальный рефлюкс.</li> </ul> |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Данные по категории пациентов с массой тела <50 кг ограничены (см. Раздел «Фармакокинетика»).

#### *Предупредительные мероприятия и управления рисками кровотечений*

По лечению геморрагических осложнений см. раздел «Передозировка».

#### *Оценка преимуществ и рисков*

Повреждения, состояния, процедуры и/или фармакологическая терапия (например НПВП, антиагрегационными препаратами, СИОЗС и СИЗЗН см. Раздел «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), повышающие риск значительных кровотечений, требуют тщательной оценки преимуществ и рисков. Прадакса следует применять только в случае, когда преимущества преобладают риски кровотечений.

#### *Тщательное клиническое наблюдение*

Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение о возникновении признаков кровотечения или анемии в течение лечебного периода, особенно при сочетании факторов риска (см. Таблицу 5 выше). Следует проявлять особую бдительность при одновременном применении Прадакса с верапамилом, амиодароном, хинидином или кларитромицином (ингибиторы P-gp) и при возникновении кровотечения, особенно у пациентов с легкой и умеренной повреждением почек (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Тщательное наблюдение о возникновении признаков кровотечений рекомендуется пациентам, которые одновременно лечатся нестероидными противовоспалительными препаратами (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды

взаимодействий»).

### *Отмена Прадакса*

Пациенты, у которых развилась острая почечная недостаточность, должны прекратить применение Прадаксы (см. Раздел «Противопоказания»).

При возникновении тяжелого кровотечения следует прекратить лечение и исследовать источник кровотечения, а также можно рассмотреть применение специфического препарата обратной силы ПРАКСБАЙНД (идаруцизумаб) (см. Раздел «Передозировка»: Управление геморрагическими осложнениями).

### *Снижение дозы*

Может быть рассмотрена целесообразность или рекомендовано снижение дозы, как указано в разделе «Способ применения и дозы».

### *Применение ингибиторов протонной помпы*

Для предотвращения желудочно-кишечным кровотечениям можно рассмотреть целесообразность применения ингибиторов протонной помпы.

### *Лабораторные параметры свертывания*

Хотя Прадакса в целом не требует антикоагулянтного мониторинга, однако определение антикоагулянтного действия, связанного с дабигатран, может быть полезным для выявления чрезмерно высокого распределения дабигатрана при наличии дополнительных факторов риска. Такие показатели, как разведенный тромбиновое время (рТЧ), время свертывания крови (ЧЗК) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), могут быть полезными, но результаты следует интерпретировать с осторожностью из-за различия между тестами (см. Раздел «Фармакологические»). Тест МНО (международное нормализованное отношение) является недостоверным у пациентов, применяющих Прадаксу: наблюдались ложноположительные повышение МНО. Поэтому тест МНО не следует проводить. В таблице 6 приведены пороговые нижние значения коагуляционного теста, которые могут быть связаны с повышенным риском кровотечений (см. Раздел «Фармакологические»).

Таблица 6. Пороговые значения коагуляционного теста, которые могут быть связаны с повышенным риском кровотечений

| Тест | Показания    |
|------|--------------|
|      | ИНФП, ТГВ/ЛЕ |

|                                        |                    |
|----------------------------------------|--------------------|
| рТЧ [нг/мл]                            | > 200              |
| ЧЗК [х-кратная верхняя граница нормы]  | > 3                |
| АЧТЧ [х-кратная верхняя граница нормы] | > 2                |
| МНВ                                    | не нужно проводить |

*Применение фибринолитических средств для лечения острого ишемического инсульта.*

Применение фибринолитических средств для лечения острого ишемического инсульта может быть рассмотрено, если результаты анализа рТЧ, ЭСТ или АЧТВ не превышают ВМН.

*Хирургическое и оперативное вмешательство.* Пациенты, применяющие препарат Прадакса и переносят хирургические или инвазивные процедуры, имеют повышенный риск кровотечения. Поэтому хирургическое вмешательство может потребовать временного прекращения применения препарата Прадакса.

Пациенты могут применять препарат Прадакса при кардиоверсии. Лечение препаратом Прадакса (150 мг 2 раза в сутки) не нужно прерывать пациентам с фибрилляцией предсердий при катетерной абляции (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

При временном прекращении лечения в связи с хирургическим вмешательством следует обеспечить мониторинг антикоагуляции. Клиренс дабигатрана у пациентов с почечной недостаточностью может занять больше времени (см. Раздел «Фармакокинетика»). Следует соблюдать осторожность при любых процедурах. В таких случаях тест на коагуляцию (см. Разделы «Противопоказания» и «Фармакологические») может помочь определить, есть ли нарушения гемостаза.

*Неотложная хирургия или срочные процедуры.* Применение препарата Прадакса нужно временно прекратить. Когда необходимо быстрое устранение антикоагулянтного эффекта, специфический препарат обратной силы ПРАКСБАЙНД (идаруцизумаб) может быть назначен.

Обратное действие к терапии дабигатран вызывает тромботический риск у пациентов. Применение Прадаксы можно восстановить через 24 часа после введения ПРАКСБАЙНДУ (идаруцизумабу), если пациент клинически стабильным и было достигнуто адекватного гемостаза.

*Хирургическое и оперативное вмешательство при подострых состояниях.* Применение препарата Прадакса нужно временно прекратить. Хирургическое

или оперативное вмешательство нужно отложить минимум на 12 часов после последнего приема дабигатрана, если это возможно. Если хирургическое вмешательство нельзя отложить, риск кровотечения может быть увеличен. Нужно взвесить риск кровотечения и срочность вмешательства перед применением препарата.

*Плановая операция.* Если возможно, применение Прадаксы нужно прекратить не менее чем за 24 часа до инвазивных или хирургических процедур. Для пациентов с повышенным риском кровотечения или в случае серьезной операции, когда может потребоваться проведение гемостаза, необходимо рассмотреть возможность отмены Прадаксы за 2-4 дня до операции.

Таблица 7. Правила отмены перед инвазивными или хирургическими процедурами

| <b>Почечная функция (клиренс креатинина, мл/мин)</b> | <b>Предполагаемый период полувыведения (ч)</b> | <b>Применение препарата Прадакса следует прекратить до планового хирургического вмешательства</b> |                          |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|                                                      |                                                | <b>Высокий риск кровотечения или значительного оперативного вмешательства</b>                     | <b>Стандартный риск</b>  |
| ≥ 80                                                 | ~ 13                                           | за 2 суток                                                                                        | за 24 часа               |
| ≥ 50-< 80                                            | ~ 15                                           | за 2-3 суток                                                                                      | за 1-2 суток             |
| ≥ 30-< 50                                            | ~ 18                                           | за 4 суток                                                                                        | за 2-3 суток( >48 часов) |

*Спинномозговая анестезия/эпидуральная анестезия/люмбальная пункция.* Процедуры, такие как спинномозговая анестезия, могут потребовать полного функционирования системы гемостаза.

Риск появления спинномозговой или эпидуральной гематомы может повыситься в случае травматического или повторной пункции и удлиненного послеоперационного применения эпидуральных катетеров. После извлечения катетера следует подождать не менее 2 часов до приема первой дозы Прадаксы. Такие пациенты нуждаются в тщательном наблюдении по неврологических симптомов и симптомов спинномозговой или эпидуральной гематомы.

*Послеоперационная фаза.* Применение дабигатрана этексилат следует восстановить после инвазивных процедур или хирургического вмешательства, как только позволит клиническая ситуация и будет достигнуто достаточного уровня гемостаза.

Пациентам с риском кровотечения или пациентам с риском чрезмерного воздействия, особенно с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-50 мл/мин), следует проводить терапию с осторожностью (см. Разделы «Противопоказания» и «Фармакологические»).

*Пациенты с высоким риском смертности вследствие оперативного вмешательства и с наследственными факторами риска тромбоэмболических осложнений.* Данные по эффективности и безопасности применения Прадаксы для этой группы пациентов ограничены, поэтому терапию следует проводить с осторожностью.

*Нарушение функции печени.* Пациенты с повышенным уровнем печеночных ферментов, что более чем в 2 раза превышал ВМН, были исключены из клинических исследований по предотвращению венозным тромбоэмболических осложнений после обширной ортопедической операции по замене тазобедренного сустава или коленного сустава. Из-за отсутствия опыта лечения прием дабигатрана этексилат не рекомендуется для этой группы пациентов.

Пациентам с печеночной недостаточностью или заболеванием печени, которые могут влиять на выживание, применение препарата противопоказано (см. «Противопоказания»).

#### Взаимодействие с индукторами Р-гр.

Следует избегать одновременного применения индукторов Р-гр-за возможного снижения концентраций дабигатрана (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакокинетика»).

#### Пациенты с антифосфолипидным синдромом

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), включая дабигатрана этексилат, не рекомендованы пациентам с тромбозом в анамнезе, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром. В частности, у пациентов с тройной положительной реакцией (на волчаночный антикоагулянт, антитела к антикардиолипиновым и антитела анти-бета-2-гликопротеина I) лечение ПОАК может быть связано с увеличением частоты рецидивирующих тромботических явлений по сравнению с терапией антагонистами витамина К.

## *Инфаркт миокарда (ИМ).*

Согласно данным клинического исследования RE-LY (ИНФП см. Раздел «Фармакологические») (дабигатрана этексилат - 110 мг 2 раза в сутки, дабигатрана этексилат 150 мг - 2 раза в сутки и варфарин) самый высокий абсолютный риск ИМ наблюдался в таких подгруппах с подобным относительным риском: пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе, пациенты в возрасте  $\geq 65$  лет с диабетом или заболеванием коронарной артерии, пациенты с фракцией выброса левого желудочка  $<40\%$  и пациенты с умеренной почечной недостаточностью. Кроме того, повышенный риск инфаркта миокарда наблюдался у пациентов, одновременно принимающих ацетилсалициловую кислоту с клопидогрелем или только клопидогрел.

Согласно данным исследований ТГВ/ЛЭ, высокий уровень инфаркта миокарда наблюдался у пациентов, получавших дабигатрана этексилат, чем у тех, кто получал варфарин: 0,4% и 0,2% соответственно в краткосрочных исследованиях и 0,8% и 0,1% в длительных исследованиях.

Согласно данным другого исследования, в котором сравнивали дабигатрана этексилат и плацебо, уровень инфаркта миокарда был 0,1% у пациентов, получавших дабигатрана этексилат, и 0,2% для пациентов, получавших плацебо.

## *Больные раком (ТГВ/ЛЭ)*

Эффективность и безопасность применения Прадаксы для данной группы пациентов не исследовались.

*Особые предостережения относительно применения.* Вынимая капсулы Прадакса из блистера, следует соблюдать следующие правила: отделить один отдельный блистер от другого блистера вдоль перфорированной линии; получать твердую капсулу из блистера непосредственно перед приемом; снять фольгу из блистера, а не продавливая фольгу капсулой.

## **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Прадакса не имеет или имеет незначительное влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

*Женщины репродуктивного возраста.* Женщинам репродуктивного возраста следует избегать беременности во время лечения Прадаксой.

*Беременность.* Нет соответствующих данных по применению препарата Прадакса беременным женщинам.

*Кормления грудью.* Нет клинических данных о влиянии дабигатрана на младенцев, которых кормят грудью. Как предостережение следует прекратить кормление грудью.

*Фертильность.* Нет данных о влиянии на фертильность.

## **Способ применения и дозы**

*Дозировка.*

Предотвращение инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с одним или несколькими факторами риска (предотвращение ИНФП).

Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и легочной эмболии (ЛЭ) и предотвращения рецидивирующего ТГВ и ЛЭ у взрослых.

Таблица 8. Рекомендуемые дозы при ИНФП, ТГВ и ЛЭ

|                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                               | <i>Рекомендуемая доза</i>                                                                                                                             |
| Предотвращение инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с одним или более фактором риска (предотвращение ИНФП) | Рекомендуемая доза Прадакса составляет 300 мг по 1 капсуле 150 мг 2 раза в сутки                                                                      |
| Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и легочной эмболии (ЛЭ) и предотвращения рецидивирующем ТГВ и ЛЭ у взрослых                                               | Рекомендуемая доза Прадакса Прадаксы составляет 300 мг по 1 капсуле 150 мг 2 раза в сутки - после пятидневной терапии парентеральным антикоагулянтом. |
| <i>Рекомендовано снижение дозы</i>                                                                                                                            |                                                                                                                                                       |
| Пациенты в возрасте от 80 лет                                                                                                                                 | суточная доза Прадаксы составляет 220 мг - по 1 капсуле 110 мг 2 раза в сутки                                                                         |
| Пациенты, одновременно применяют верапамил                                                                                                                    |                                                                                                                                                       |
| <i>Рассмотреть уменьшение дозы</i>                                                                                                                            |                                                                                                                                                       |
| Пациенты в возрасте 75-80 лет                                                                                                                                 | суточную дозу Прадаксы 300 мг или 220 мг определяют на основе индивидуальной оценки тромбоэмболического риска и риска кровотечения                    |
| Пациенты с умеренной почечной недостаточностью (CrCL 30 - 50 мл/мин)                                                                                          |                                                                                                                                                       |

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| Пациенты с гастритом, эзофагитом или гастроэзофагеальным рефлюксом |
| Другие пациенты с повышенным риском кровотечения                   |

В случае ТГВ/ЛЭ рекомендуется применять 220 мг Прадаксы по 1 капсуле 110 мг 2 раза в сутки. Данная доза базируется на фармакокинетические и фармакодинамические анализе и не исследовались в клинических условиях.

См. информацию, приведенную ниже, и разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Фармакологические» и «Фармакокинетика».

В случае непереносимости дабигатрана пациенты должны быть проинструктированы о необходимости немедленной консультации с врачом о переходе на альтернативную приемлемую терапию для предупреждения инсульта и системной эмболии, связанной с фибрилляцией предсердий, и для лечения тромбоза глубоких вен и легочной эмболии.

#### Оценка функции почек до и во время лечения Прадаксой

У всех пациентов и особенно у пожилых людей (> 75 лет), так как почечная недостаточность может быть часто у пациентов этой возрастной группы:

- Перед началом терапии препаратом Прадакса функцию почек следует оценить путем расчета клиренса креатинина для исключения тяжелой почечной недостаточности (CrCL <30 мл/мин) (см. Разделы «Противопоказания», «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

- Следует контролировать функцию почек, если есть подозрение на ухудшение функции почек при терапии (например, при гиповолемии, дегидратации и совместном применении с определенными лекарственными средствами).

Дополнительные требования к пациентам с легкой и умеренной почечной недостаточностью и пациентов в возрасте от 75 лет:

- Во время терапии препаратом Прадакса следует оценивать функцию почек минимум 1 раз в год или чаще при необходимости в определенных клинических ситуациях, если ожидается, что функцию почек снижаться или ухудшаться (например, при гиповолемии, дегидратации, совместном применении с определенными лекарственными средствами и т.д.).

Метод, который использовался для оценки функции почек (CrCL в мл/мин) - это метод Кокрофта - Голта.

### Продолжительность лечения

Таблица 9. Продолжительность лечения при ИНФП, ТГВ и ЛЭ

| Показания | Продолжительность лечения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ИНФП      | Применение препарата должно быть долговременным                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| ТГВ та ЛЭ | Продолжительность лечения определяют индивидуально после тщательной оценки пользы лечения и риска кровотечения (см. Раздел «Особенности применения»).<br><br>Кратковременное лечение (не менее 3 месяцев) должно базироваться на временных факторах риска (таких как недавняя операция, травма, иммобилизация), а длительное лечение должно базироваться на постоянных факторах риска или идиопатическом ТГВ или ЛЭ. |

### Пропущенная доза

Пропущенную дозу дабигатрана этексилат можно принять за 6 часов до установленного времени применения следующей дозы. Если к применению следующей дозы меньше 6 часов, пропущенную дозу принимать не следует.

Не следует принимать двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенные индивидуальные дозы.

### Прекращение приема Прадакса

Лечение Прадаксой нельзя прекращать без консультации с врачом. Пациенты должны быть предупреждены о необходимости связи с врачом в случае возникновения желудочно-кишечных симптомов, таких как диспепсия (см. Раздел «Побочные реакции»).

#### Переход по применению препарата Прадакса на парентеральный антикоагулянт.

Перед переходом по применению дабигатрана этексилат на парентеральный антикоагулянт рекомендуется подождать 12 часов после приема последней дозы (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### Переход по применению парентеральных антикоагулянтов на препарат Прадакса.

После отмены парентерального антикоагулянта дабигатрана этексилат начинают принимать за 0-2 часа до времени предполагаемого применения следующей дозы парентерального антикоагулянта или в момент прекращения лечения парентеральным антикоагулянтом во время непрерывного лечения (например, внутривенный нефракционированный гепарин (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »)).

#### Переход по применению препарата Прадакса на антагонисты витамина К (ABK).

Условия перехода на применение ABK на основе CrCl (КК):

CrCl  $\geq$  50 мл/мин, начало применения ABK - за 3 дня до отмены Прадаксы;  
CrCl  $\geq$  30 - <50 мл/мин, начало применения ABK - за 2 дня до отмены Прадаксы.

Поскольку Прадакса может повысить международное нормализованное отношение (МНО), то МНО будет лучше отражать эффект ABK только через 2 дня после отмены ПРАДАКСЫ. К этому времени показатель МНО следует рассматривать с оговоркой.

#### Переход по применению антагонистов витамина К (ABK) на препарат Прадакса.

Применение антагонистов витамина К следует прекратить. Прадаксу можно применять, как только международное нормализованное отношение (МНО) составляет <2,0.

#### Кардиоверсия.

Пациенты могут применять Прадакса при кардиоверсии.

### Катетерная абляция при фибрилляции предсердий (предотвращение ИНФП).

Катетерная абляция может быть проведена у пациентов, получающих препарат Прадакса в дозе 150 мг 2 раза в сутки. Лечение препаратом Прадакса не нужно прерывать (см. Раздел «Фармакологические свойства. Фармакологические»).

### Чрескожная коронарная ангиопластика (чка) со стентированием (ИНФП)

Пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, перенесших чка со стентированием, можно лечить с помощью Прадаксы в комбинации с антитромбоцитарных средств после достижения гемостаза (см. Раздел «Фармакологические»).

### Особые группы пациентов

#### *Пациенты пожилого возраста.*

Об особенностях подбора дозы для этой категории пациентов см. таблицу 8 выше.

#### *Пациенты с риском кровотечения.*

Пациентов с повышенным риском кровотечения (см. Разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Фармакокинетика») следует тщательно контролировать клинически (по признаков кровотечения или анемии). Коррекция дозы возможна по решению врача после оценки потенциальных преимуществ и рисков для каждого пациента (см. Таблицу 8 выше). Тест на коагуляцию (см. Раздел «Особенности применения») может помочь выявить пациентов с повышенным риском кровотечения, вызванного чрезмерной экспозицией дабигатрана. Если обнаружено чрезмерное экспозицию дабигатрана у пациентов с высоким риском кровотечения, рекомендуется уменьшена доза (220 мг) по 1 капсуле 110 мг 2 раза в сутки. В случае клинически значимого кровотечения лечение следует прекратить.

Пациентам с гастритом, эзофагитом или гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью может быть назначено уменьшение дозы за повышенного риска массивных желудочно-кишечных кровотечений (см. Таблицу 8 выше и раздел «Особенности применения»).

#### *Нарушение функции почек.*

Лечение пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина  $<30$  мл/мин) препаратом Прадакса противопоказано (см. «Противопоказания»).

Пациентам с легкими нарушениями функции почек (клиренс креатинина  $50 - \leq 80$  мл/мин) коррекция дозы не требуется. Для пациентов с умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина  $30-50$  мл/мин) рекомендуемая доза составляет  $300$  мг - по 1 капсуле  $150$  мг 2 раза в сутки. Однако для пациентов с высоким риском кровотечений возможно снижение дозы Прадаксы до  $220$  мг - по 1 капсуле  $110$  мг 2 раза в сутки (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»). Для пациентов с нарушением функции почек рекомендуется тщательное клиническое наблюдение.

*Одновременное применение препарата Прадакса с ингибиторами Р-гликопротеина от слабых до умеренных, например с амиодароном, хинидином или верапамилем.*

Не нужно корректировать дозу при одновременном применении с амиодароном или хинидином (см. Разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Фармакокинетика»).

Пациентам, принимающим одновременно верапамил, рекомендуется снижение дозы (см. Таблицу 8 выше и разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). В этом случае Прадакса и верапамил следует применять в одно и то же время.

*Масса тела.*

Коррекция дозы не требуется (см. Раздел «Фармакокинетика»), но пациентов с массой тела  $<50$  кг рекомендуется тщательный клинический контроль (см. Раздел «Особенности применения»).

*Пол.*

Коррекция дозы не требуется (см. Раздел «Фармакокинетика»).

*Способ применения.*

Капсулу можно принимать независимо от приема пищи. Капсулу проглатывать целиком, запивая стаканом воды для облегчения попадания в желудок.

Пациентов следует предупредить о том, что нельзя открывать капсулу, поскольку это может повысить риск кровотечения (см. Раздел «Фармакокинетика»).

## **Дети**

Отсутствует обоснование применения Прадаксы педиатрическим пациентам по показаниям: предотвращение инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и легочной эмболии (ЛЭ).

## **Передозировка**

Дозы Прадаксы, превышающие рекомендуемые, приводят к повышению риска кровотечения.

В случае подозрения на передозировку тест на коагуляцию может помочь определить риск кровотечения (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакологические свойства»). Калиброванный количественный тест или повторное определение разбавленного тромбинового теста дает возможность предсказать время, когда заданные уровни дабигатрана будут достигнуты (см. Раздел «Фармакологические свойства»), также как дополнительная мера можно начать диализ.

Чрезмерная противодействие свертыванию может потребовать прекращения лечения Прадакса. Поскольку дабигатран выводится почками, то следует поддерживать адекватный диурез.

Поскольку связывание с белками плазмы низкое, дабигатран может выводиться с помощью диализа; клинический опыт применения диализа ограничен (см. раздел «Фармакокинетика»).

## **Управление геморрагическими осложнениями**

В случае геморрагических осложнений лечения следует прекратить и выяснить источник кровотечения. Следует рассмотреть необходимость проведения соответствующего лечения в зависимости от клинической ситуации, например хирургического гемостаза или восстановления объема циркулирующей крови.

При возникновении угрозы для жизни или при неконтролируемой кровотечении, когда необходимо быстрое устранение антикоагулянтного эффекта, специфический препарат обратной силы ПРАКСБАЙНД (идаруцизумаб) с антагонистическим эффектом на фармакодинамический влияние Прадаксы доступен для назначения.

Можно рассмотреть целесообразность применения концентратов коагуляционных факторов (активированных или неактивированных). Существуют некоторые экспериментальные данные о роли указанных агентов в

реверсировании антикоагулянтного эффекта дабигатрана, но данные по их пользы в клинических проявлениях, а также возможного риска восстановления симптомов тромбоза очень ограничены. Коагуляционные тесты могут быть недостоверными после применения предложенных концентратов коагуляционных факторов. Следует проявлять осторожность при толковании этих тестов. Также следует соблюдать осторожность при применении концентратов тромбоцитов, если имеется тромбоцитопения или применялись антитромбоцитарные лекарственные средства пролонгированного действия. Симптоматическое лечение проводят по рекомендациям врача.

Консультация эксперта по коагуляции может быть рассмотрена в случае значительного кровотечения (при наличии такого эксперта).

## Побочные реакции

### Резюме профиля безопасности

Безопасность препарата Прадакса было оценено в основном исследовании по предотвращению инсульта и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий, в двух активно контролируемых исследованиях лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и легочной эмболии (ЛЭ) и одному активно контролируемому исследованию по предупреждению тромбоза глубоких вен (ТГВ) и легочной эмболии (ЛЭ). В этих четырех исследованиях III фазы 16709 пациентов принимали Прадаксу (см. Таблицу 10).

Таблица 10. Количество исследованных пациентов, принимавших максимальную дозу Прадаксы в фазе III исследований

| <b>Показания</b>                                                                              | <b>Количество пациентов, которые лечились Прадаксой</b> | <b>Максимальная суточная доза</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Предотвращение инсульта и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий             | 6059<br>5983                                            | 300 мг<br>220 мг                  |
| <u>Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и легочной эмболии (ЛЭ)</u><br>(RE-COVER, RE-COVER II) | 2553                                                    | 300 мг                            |

|                                                                                                                                         |      |        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------|
| <u>Предупреждение</u><br><u>тромбоза глубоких вен</u><br><u>(ТГВ) и легочной эмболии</u><br><u>(ЛЭ) (RE-MEDY, RE-</u><br><u>SONATE)</u> | 2114 | 300 мг |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------|

В общем у 22% пациентов с фибрилляцией предсердий, получавших препарат для предотвращения инсульта и системной эмболии (длительное применение более 3 лет), 14% пациентов, лечили тромбоз глубоких вен и легочной эмболии, и 15% пациентов, получавших препарат для предотвращения ТГВ и ЛЭ, наблюдались побочные реакции.

Наиболее частой побочной реакцией было кровотечение, наблюдавшаяся приблизительно в 16,6% пациентов с фибрилляцией предсердий, которые длительное время лечились для предотвращения инсульта и системной эмболии, и в 14,4% пациентов, лечили ТГВ/ЛЭ. Поскольку группы пациентов, лечившихся по трем показаниям, не является сопоставимыми и случаи кровотечений распределены по системам органов, краткая характеристика массивных и любых кровотечений разделена по показаниям и приведена в таблицах 12-15.

Хотя в клинических исследованиях частота была низкой, массивные или тяжелые кровотечения могут возникать и в зависимости от локализации, вызвать потерю работоспособности, угрожающие жизни состояния или иметь летальный исход.

В таблице 11 приведены побочные реакции выявлены при исследованиях и постмаркетинговых данных при предотвращения инсульта и системной эмболии и лечения и предотвращения тромбоза глубоких вен и легочной эмболии, по системам органов и частотой. Частота определяется как: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100 - <1/10$ ), нечастые ( $\geq 1/1000 - <1/100$ ), редкие ( $\geq 1/10000 - <1/1000$ ), редкие ( $<1/10000$ ), неизвестные (нельзя установить по имеющимся данным).

Таблица 11

| Класс систем<br>органов/побочная<br>реакция             | Частота                                                                                       |                                                                          |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|                                                         | Предотвращение<br>инсульта и системной<br>эмболии у пациентов с<br>фибрилляцией<br>предсердий | Лечения и<br>предотвращения<br>тромбоза глубоких<br>вен/легочной эмболии |
| <u>Со стороны системы крови и лимфатической системы</u> |                                                                                               |                                                                          |

|                             |            |            |
|-----------------------------|------------|------------|
| анемия                      | часто      | нечасто    |
| снижение уровня гемоглобина | нечасто    | неизвестно |
| тромбоцитопения             | нечасто    | редко      |
| снижение гематокрита        | редко      | неизвестно |
| нейтропения                 | неизвестно | неизвестно |
| агранулоцитоз               | неизвестно | неизвестно |

#### Со стороны иммунной системы

|                          |            |            |
|--------------------------|------------|------------|
| гиперчувствительность    | нечасто    | нечасто    |
| высыпания                | нечасто    | нечасто    |
| зуд                      | нечасто    | нечасто    |
| анафилактические реакции | редко      | редко      |
| ангионевротический отек  | редко      | редко      |
| крапивница               | редко      | редко      |
| бронхоспазм              | неизвестно | неизвестно |

#### Со стороны нервной системы

|                              |         |       |
|------------------------------|---------|-------|
| внутричерепное кровоизлияние | нечасто | редко |
|------------------------------|---------|-------|

#### Со стороны сосудистой системы

|               |         |         |
|---------------|---------|---------|
| гематома      | нечасто | нечасто |
| кровоизлияние | нечасто | нечасто |

#### Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

|                      |         |         |
|----------------------|---------|---------|
| носовое кровотечение | часто   | часто   |
| кровохарканье        | нечасто | нечасто |

#### Со стороны пищеварительной системы

|                                 |         |         |
|---------------------------------|---------|---------|
| желудочно-кишечное кровотечение | часто   | часто   |
| боль в животе                   | часто   | нечасто |
| диарея                          | часто   | нечасто |
| диспепсия                       | часто   | часто   |
| тошнота                         | часто   | нечасто |
| ректальное кровотечение         | нечасто | часто   |
| геморроидальное кровотечение    | нечасто | нечасто |
| желудочно-кишечная язва         | нечасто | нечасто |
| гастроезофагит                  | нечасто | нечасто |

|                                                                      |            |            |
|----------------------------------------------------------------------|------------|------------|
| гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь                               | нечасто    | нечасто    |
| рвота                                                                | нечасто    | нечасто    |
| дисфагия                                                             | нечасто    | редко      |
| <u>Гепатобилиарная система</u>                                       |            |            |
| нарушение функции печени/отклонения от нормы теста                   | нечасто    | нечасто    |
| повышение уровня аланинаминотрансферазы                              | нечасто    | нечасто    |
| повышение уровня аспартатаминотрансферазы                            | нечасто    | нечасто    |
| повышение уровня печеночных ферментов                                | редко      | нечасто    |
| гипербилирубинемия                                                   | редко      | неизвестно |
| <u>Со стороны кожи и подкожной клетчатки</u>                         |            |            |
| кровотечение на коже                                                 | часто      | часто      |
| алопеция                                                             | неизвестно | неизвестно |
| <u>Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани</u> |            |            |
| гемартроз                                                            | редко      | нечасто    |
| <u>Со стороны мочевыделительной системы</u>                          |            |            |
| мочеполовое кровотечение, включая гематурию                          | часто      | часто      |
| <u>Общие расстройства</u>                                            |            |            |
| кровотечение в месте инъекции                                        | редко      | редко      |
| кровотечение в месте введения катетера                               | редко      | редко      |
| <u>Повреждения и осложнения при проведении процедур</u>              |            |            |

|                                  |       |         |
|----------------------------------|-------|---------|
| травматическое<br>кровоизлияние  | редко | нечасто |
| кровоизлияние в месте<br>разреза | редко | редко   |

### Описание отдельных побочных реакций

#### *Кровотечения*

Согласно фармакологическим режимом действия, применение Прадаксы может быть ассоциировано с повышенным риском скрытой или явной кровотечения, которое может возникнуть в любых тканях или органах. Симптомы и тяжесть (включая фатальные последствия) зависят от локализации и степени или распространение кровотечения и/или анемии. В ходе клинических исследований кровотечения слизистых оболочек (например желудочно-кишечные, мочеполовые) наблюдались чаще при более длительном лечении Прадаксой по сравнению с лечением АВК (антагонисты витамина К). Таким образом, в дополнение к достаточного клинического наблюдения, лабораторные проверки показаний гемоглобина/гематокрита важны для выявления скрытых кровотечений. Риск кровотечений может расти в определенных групп пациентов, например у пациентов с умеренными нарушениями функции почек и/или у пациентов с сопутствующей терапией, которая влияет на гемостаз, или сильными ингибиторами P-гр (см. Раздел «Особенности применения»: риск кровотечения). На геморрагические осложнения могут указывать слабость, бледность, головокружение, головная боль или непонятные отеки, одышка и шок по невыясненным причинам.

Сообщалось об осложнениях вследствие кровотечений, такие как компартмент-синдром и острая почечная недостаточность из-за гипоперфузию, при применении Прадаксы. Поэтому вероятность кровотечения следует учитывать при оценке состояния любого пациента, получающего антикоагулянты. Специфический препарат обратного действия для дабигатрана - идаруцизумаб - можно применять в случае возникновения неконтролируемой кровотечения (см. Раздел «Передозировка»).

### Предотвращение инсульта и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий с одним или несколькими факторами риска.

В таблице 12 приведены данные о случаях кровотечений от массивных к любым в базовых исследованиях предотвращения инсульта и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Таблица 12

|                                              | <b>Дабигатрана<br/>этексилат, 110<br/>мг 2 раза в день</b> | <b>Дабигатрана<br/>этексилат, 150 мг<br/>2 раза в день</b> | <b>Варфарин</b> |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------|
| Количество<br>рандомизированных<br>пациентов | 6015                                                       | 6076                                                       | 6022            |
| Массивное<br>кровотечение                    | 347 (2.92 %)                                               | 409 (3.40 %)                                               | 426 (3.61 %)    |
| внутричерепное<br>кровотечение               | 27 (0,23 %)                                                | 39 (0.32 %)                                                | 91 (0.77 %)     |
| желудочно-<br>кишечное<br>кровотечение       | 134 (1.13 %)                                               | 192 (1.60 %)                                               | 128 (1.09 %)    |
| летальное<br>кровотечение                    | 26 (0.22 %)                                                | 30 (0.25 %)                                                | 42 (0.36 %)     |
| Незначительное<br>кровотечение               | 1566 (13,16 %)                                             | 1787 (14,85 %)                                             | 1931 (16,37 %)  |
| Любое<br>кровотечение                        | 1759 (14.78 %)                                             | 1997 (16.60 %)                                             | 2169 (18.39 %)  |

Клинические преимущества дабигатрана относительно предотвращения инсульта и системной эмболии и снижения риска внутримозговой кровотечения по сравнению с таковыми при применении варфарина зафиксированы в индивидуальных субгруппах, например, почечной недостаточностью, возрасту, одновременным применением других лекарственных средств, таких как антитромбоцитарные средства или ингибиторы P-гр. Конечно субгруппа пациентов имеет повышенный риск массивного кровотечения при применении антикоагулянтов, следовательно чрезмерный риск кровотечения в связи с применением дабигатрана возможен вследствие желудочно-кишечного кровотечения, которое может возникнуть в течение 3-6 месяцев после начала терапии Прадаксой.

Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и легочной эмболии (ЛЭ) и предотвращения рецидивирующем ТГВ и ЛЭ у взрослых (ТГВ/ЛЭ).

В таблице 13 приведены данные о случаях кровотечений, которые наблюдались в ходе объединенных основных исследований по лечению ТГВ/ЛЭ. В объединенных исследованиях начальные конечные точки безопасности массивных кровотечений, массивных или клинически значимых кровотечений и любых кровотечений были значимо ниже по сравнению с таковыми при применении

варфарина при номинальном уровне альфа 5%.

Таблица 13

|                                                               | <b>Прадакса<br/>150 мг 2 раза в<br/>день</b> | <b>Варфарин</b> | <b>Отношение<br/>риска<br/>дабигатрана по<br/>сравнению с<br/>варфарином<br/>(95%<br/>доверительного<br/>интервала)</b> |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Количество пациентов,<br>включенных в анализ<br>безопасности  | 2456                                         | 2462            |                                                                                                                         |
| Массивные кровотечения                                        | 24 (1,0 %)                                   | 40 (1,6 %)      | 0,60 (0,36; 0,99)                                                                                                       |
| внутричерепное<br>кровотечение                                | 10 (0,4 %)                                   | 4 (0,2 %)       | 0,50 (0,09; 2,74)                                                                                                       |
| массивное желудочно-<br>кишечное кровотечение                 | 10 (0,4 %)                                   | 12 (0,5 %)      | 0,83 (0,36; 1,93)                                                                                                       |
| кровотечение, опасное<br>для жизни                            | 4 (0,2 %)                                    | 6 (0,2 %)       | 0,66 (0,19; 2,36)                                                                                                       |
| Массивное<br>кровотечение/клинически<br>значимое кровотечение | 109 (4,4 %)                                  | 189 (7,7 %)     | 0,56 (0,45; 0,71)                                                                                                       |
| Любое кровотечение                                            | 374 (14,4 %)                                 | 503 (20,4 %)    | 0,67 (0,59; 0,77)                                                                                                       |
| Любое желудочно-<br>кишечное кровотечение                     | 70 (2,9 %)                                   | 55 (2,2 %)      | 1,27 (0,90; 1,82)                                                                                                       |

Кровотечения для обоих методов лечения были оценены после первого применения Прадаксы или варфарина после окончания парентеральной терапии (только период перорального лечения). Приведенные данные включают все случаи кровотечений, которые наблюдались в течение применения Прадаксы. Для варфарина были включены все случаи кровотечений, за исключением тех, которые наблюдались в течение переходного периода с парентеральной терапии на варфарин.

В таблице 14 приведены данные о случаях кровотечений, которые наблюдались в ходе объединенных основных исследований предотвращения ТГВ/ЛЭ. Некоторые кровотечения были значимо ниже по сравнению с таковыми при применении

варфарина при номинальном уровне альфа 5%.

Таблица 14

\* Отношение риска не оценивали, поскольку не обнаружено случаев ни в одной из групп пациентов.

В таблице 15 приведены данные о случаях кровотечений, которые наблюдались в ходе основного исследования по предотвращению ТГВ/ЛЭ. Уровень комбинации массивных кровотечений/клинически значимых кровотечений и уровень любых кровотечений были значимо ниже при номинальном уровне альфа 5% по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, и пациентов, получавших Прадаксу.

Таблица 15

|                                                               | <b>Прадакса<br/>150 мг 2 раза в<br/>день</b> | <b>Плацебо</b> | <b>Отношение<br/>риска<br/>дабигатрана по<br/>сравнению с<br/>варфарином<br/>(95%<br/>доверительного<br/>интервала)</b> |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Количество пациентов,<br>включенных в анализ<br>безопасности  | 684                                          | 659            |                                                                                                                         |
| Массивные кровотечения                                        | 2 (0,3%)                                     | 0              | Не рассчитано*                                                                                                          |
| внутричерепное<br>кровотечение                                | 0                                            | 0              | Не рассчитано*                                                                                                          |
| массивное желудочно-<br>кишечное кровотечение                 | 2 (0,3%)                                     | 0              | Не рассчитано*                                                                                                          |
| кровотечение, опасное<br>для жизни                            | 0                                            | 0              | Не рассчитано*                                                                                                          |
| Массивное<br>кровотечение/клинически<br>значимое кровотечение | 36 (5,3 %)                                   | 13 (2,0 %)     | 2,69 (1,43; 5,07)                                                                                                       |
| Любое кровотечение                                            | 72 (10,5 %)                                  | 40 (6,1 %)     | 1,77 (1,20; 2,61)                                                                                                       |

|                                       |           |           |                    |
|---------------------------------------|-----------|-----------|--------------------|
| Любое желудочно-кишечное кровотечение | 5 (0,7 %) | 2 (0,3 %) | 2,38 (0,46; 12,27) |
|---------------------------------------|-----------|-----------|--------------------|

\* Отношение риска не оценивали, поскольку не обнаружено случаев ни в одной из групп пациентов.

### Агранулоцитоз и нейтропения

Очень редко сообщалось о агранулоцитоз и нейтропения при применении лекарственного средства Прадакса. Поскольку о побочных реакциях сообщалось при постмаркетинговом исследовании населения с неизвестной количеством, достоверно определить их частоту невозможно. Коэффициент отчетности оценивали как 7 явлений на 1000000 пациенто-лет при агранулоцитозе и как 5 явлений на 1000000 пациенто-лет при нейтропении.

### Сообщение о подозреваемых побочных реакции

Сообщение о подозреваемых побочных реакции после регистрации лекарственного средства важны. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения польза/риск применения лекарственного средства. Работники учреждений здравоохранения обязаны сообщать о любых подозреваемые побочные реакции в соответствии с действующим законодательством.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре не выше 25 °C.

### **Упаковка**

По 10 капсул в блистере, по 6 блистеров в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия/Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Germany.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм на Рейне, Германия/Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).