

Состав

действующее вещество: дабигатрана этексилат;

1 капсула содержит дабигатрана этексилат (в виде мезилата) 110 мг;

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: продолговатые капсулы с гидроксипропилметилцеллюлозы (размер 1) с непрозрачной крышечкой светло-голубого цвета с символом компании Берингер Ингельхайм черного цвета и непрозрачным светло-голубого цвета телом капсулы с символом черного цвета «R110», которые содержат 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 (серин-протеазы) активирует превращение фибриногена в фибрин в системе свертывания крови, то его подавление предотвращает развитие тромба. Дабигатран ингибирует свободный тромбин, фибринозввязаний

тромбин и вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов.

Фармакодинамические влияния. Существует четкая корреляция между концентрацией дабигатрана в плазме крови и степенью антикоагулянтного эффекта согласно II фазы исследований. Дабигатран удлиняет тромбиновое время (ТВ), ЧЗК и АЧТВ.

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

ЧЗК может обеспечить непосредственное измерение активности прямых тромбинового ингибиторов.

Тест АЧТВ является широко распространенным и обеспечивает 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 антикоагулянтный эффект у пациента.

Клиническая эффективность и безопасность. 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 при данных дозировках была сравнима с таковой при применении варфарина. Частота инфарктов миокарда при применении дабигатрана этексилат в дозе 110 мг и 150 мг два раза в сутки по сравнению с таковой при применении варфарина 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.

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.

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

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 разницы не было (отношение рисков 0,97; ДИ 0,88-1,07).

Пациенты, перенесшие чрескожная коронарную ангиопластику (чка) со стентированием

Проспективное рандомизированное открытое исследование (фаза IIIb) с маскировкой конечных точек (PROBE), целью которого была оценка двойной терапии с использованием дабигатрана этексилат (в дозе 110 мг или 150 мг два раза в сутки) плюс клопидогрел или тикагрелор (антагонист P2Y12) 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 (BP 0,52; 95% 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 (BP 0,72; 95% ДИ 0,58, 0,88, $P < 0,0001$ для не меньшего эффективности и $P = 0,002$ для высокой 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 (BP 0,37; 95% 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 (BP 0,51; 95% 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 (BP 0,30; 95% 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 (BP 0,12; 95% 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% 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 перорального применения 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 ходе исследования постоперационный всасывания дабигатрана этексилат через 1-3 часа после хирургической операции было относительно низким по сравнению с абсорбцией у здоровых добровольцев и показало ровный профиль AUC без высоких пиковых концентраций в плазме. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 6 часов после применения в послеоперационный период вследствие сопутствующих факторов, таких как анестезия, желудочно-кишечный парез и хирургическое

вмешательство, независимо от пероральной формы препарата. Дополнительное исследование показало, что медленное и отсроченное всасывания обычно наблюдается только в день хирургической операции. В последующие дни всасывания дабигатрана является быстрым, с пиковой концентрацией в плазме, что 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.

Биодоступность при пероральном применении может быть увеличена на 75% после применения одной дозы и на 37% при стабильном состоянии по сравнению с таковой при применении лекарственной формы в виде капсул, когда пеллеты применялись без гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) в составе оболочки капсулы. Поэтому следует всегда сохранять целостность ГПМЦ-капсул при клиническом применении для предотвращения непреднамеренного повышению биодоступности дабигатрана этексилат (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, указывая на умеренный распределение дабигатрана в тканях.

Метаболизм. Метаболизм и выведение дабигатрана изучали после введения однократной дозы радиомеченого дабигатрана здоровым добровольцам мужского пола. 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, формируя фармакологически активные ацилглюкуронида. Существуют четыре позиционные изомеры, 1-О, 2-О, 3-О, 4-О-ацилглюкуронида, каждый составляет менее 10% общего дабигатрана в плазме. Следы других метаболитов можно было обнаружить 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 крови снижается биэкспоненциальной со средним конечным периодом полувыведения 11 часов у здоровых добровольцев пожилого возраста. После многократных доз терминальный период

полувыведения составлял около 12-14 часов. Период полувыведения не зависел 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 (CrCl) 30-50 мл/мин) по сравнению с таковыми у добровольцев без почечной недостаточности. У небольшого числа добровольцев с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (CrCl) 10-30 мл/мин) распределение (AUC) дабигатрана приблизительно в 6 раз выше и период полувыведения примерно в 2 раза длиннее по сравнению с таковым 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

Уровень клубочковой фильтрации (клиренс креатинина), мл/мин	Период полувыведения, часы (gCV %; интервал)
≥ 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 (ТСХН) без фибрилляции предсердий. Диализ проводился со скоростью диализата 700 мл/мин в течение 4 часов и со

скоростью кровотока или 200 мл/мин, или 350-390 мл/мин. Это приводило к снижению концентрации дабигатрана на 50% и 60% соответственно. Количество вещества, выводится с помощью диализа, пропорциональна скорости кровотока 300 мл/мин. Антикоагулянтная активность дабигатрана снижается со снижением концентрации в плазме крови. Процедура не влияла на взаимоотношения фармакодинамика/фармакокинетики.

Пациенты пожилого возраста. В фазе II специального фармакокинетического исследования у пациентов пожилого возраста наблюдалось увеличение AUC с 40% до 60% и C_{max} более чем на 25% по сравнению с таковым у молодых пациентов. Влияние возраста на распределение дабигатрана подтвержден в ходе RE-LY исследования: примерно на 31% выше концентрация у пациентов ≥ 75 лет и примерно на 22% ниже у пациентов <65 лет по сравнению с такими показателями у пациентов 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 B) 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 ≥ 50 кг и <100 кг без выявления четкой разницы в концентрации дабигатрана (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»). Ограниченные данные по категории пациентов с массой тела <50 кг.

Пол. Распределение активного вещества в ходе исследований по предотвращению венозным тромбоэмболических осложнений был на 40% -50% выше у пациентов женского пола; коррекция дозы не рекомендуется. Пациенты женского пола с фибрилляцией предсердий имели в среднем на 30% выше концентрации во время и после применения. Коррекция дозы не рекомендуется (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Расовая принадлежность. В фармакокинетики и фармакодинамики дабигатрана нет клинически значимой межэтнической разницы у пациентов европеоидной, негроидной рас, латиноамериканского, японского или китайского происхождения.

Фармакокинетические взаимодействия. Исследование взаимодействия in vitro не показали угнетение или индуцирования главных изоэнзимов цитохрома P450.

Это было подтверждено исследованиями *in vitro* с участием здоровых добровольцев, у которых не наблюдалось никаких взаимодействий между дабигатраном и такими активными веществами, как аторвастатин (CYP3A4), дигоксин (взаимодействие P-gp транспортера) и диклофенак (CYP2C9).

Показания

Первичное предотвращение венозным тромбоэмболических осложнений у пациентов, перенесших обширную ортопедическую операцию по замене тазобедренного сустава или коленного сустава.

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 ≥ 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 дабигатрану 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 фибрилляции предсердий (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

- Нарушение функции печени или заболевания печени, может повлиять на выживание.
- Одновременное лечение с такими сильными ингибиторами P-гр: системный кетоконазол, циклоспорин, итраконазол, дронедарон и комбинация с фиксированной дозой глекапревир/пибрентасвир (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
- Искусственный клапан сердца, что требует антикоагулянтной терапии.

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

<i>Ингибиторы P-гр</i>	
<i>Одновременное применение противопоказано (см. «Противопоказания»)</i>	
Кетоконазол	Кетоконазол повышает общее значение AUC _{0-∞} и C _{max} 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 _{0-∞} и C _{max} 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 и циклоспорин	Учитывая результаты in vitro может ожидатьсся 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.
<i>Одновременное применение не рекомендуется</i>	
Такролимус	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 сильными ингибиторами P-гр.
<i>Необходима осторожность при одновременном применении (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»)</i>	

Верапамил	При одновременном применении дабигатрана этексилат (150 мг) и верапамила для перорального применения C_{max} и AUC дабигатрана увеличивались в зависимости от времени приема и лекарственной формы верапамила (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»). Сильная действие дабигатрана наблюдалась при приеме первой дозы верапамила с немедленным высвобождением, что применялась за час до приема дабигатрана этексилат (увеличение C_{max} примерно в 2,8 раза и AUC примерно 2,5 раза). Эффект постепенно уменьшался при приеме верапамила с длительным высвобождением (увеличение C_{max} примерно в 1,9 раза и AUC - примерно в 1,7 раза) или введении многократных доз верапамила (увеличение C_{max} примерно в 1,6 раза и AUC примерно в 1,5 раза). Значимого взаимодействия не наблюдалось при приеме верапамила через 2 часа после приема дабигатрана этексилат (увеличение C_{max} примерно в 1,1 раза и AUC примерно в 1,2 раза). Это объясняется полным всасыванием дабигатрана через 2 часа.
Амиодарон	При одновременном применении дабигатрана этексилат с разовой дозой амиодарона 600 мг объем и скорость всасывания амиодарона и его активного метаболита диэтанолamina (DEA) не изменялись существенно. Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) и C_{max} 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»).

Хинидин	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 _т , ss и C _{max} , 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»).
Кларитромицин	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 _{max} примерно в 1,15 раза.

Тикагрелор	При одновременном применении одной дозы дабигатрана этексилат 75 мг с высокой начальной дозой тикагрелору 180 мг AUC и C_{max} 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_{max} соответственно. Одновременное применение высшей начальной дозы тикагрелору 180 мг и дабигатрана этексилат 110 мг (в равновесной концентрации) увеличивает AUC и C_{max} 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_т, ss и C_{max}, 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. Одновременное применение 90 мг тикагрелору два раза в сутки (поддерживающая доза) с 110 мг дабигатрана этексилат увеличивает AUC_т, ss и C_{max}, ss дабигатрана в 1,26 раза и 1,29 раза соответственно по сравнению с таковыми в случае применения только дабигатрана.
Посаконазол	Посаконазол также ингибирует P-gp в определенной степени, но не был клинически исследован. Следует проявлять осторожность, когда Прадаксу принимают совместно с посаконазолом.
Индукторы P-gp	
Следует избегать одновременного применения	

Рифампицин, экстракт зверобоя (зверобой продырявленный), карбамазепин или фенитоин	При одновременном применении возможно снижение концентраций дабигатрана. Передозировка рифампицина дозой 600 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней снижает общую C_{max} дабигатрана и общее распределение на 65,5 и 67% соответственно. Индуцирующее влияние снизилось, что привело к распределению дабигатрана, близкого к стандартному, на 7 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 показателей 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 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 сульфипиразон (см. раздел «Особенности применения »).

Согласно ограниченными данными исследования RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий одновременное применение других пероральных или парентеральных антикоагулянтов с дабигатрана этексилат 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	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. К тому же AUC _{т, ss} и C _{max, ss} дабигатрана и влияние дабигатрана на подавление агрегации тромбоцитов остаются неизменными по сравнению с таковыми при комбинированной терапии и соответствующей монотерапии. При применении 300 мг или 600 мг клопидогреля AUC _{т, ss} и C _{max, ss} дабигатрана увеличивались примерно на 30-40% (см. Раздел «Особенности применения»).
Ацетилсалициловая кислота	Данные исследований показывают, что одновременное применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) с дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 раза в сутки может повысить риск массивных кровотечений с 12% до 18% или 24% (в дозе АСК 81 мг 325 мг соответственно) (см. раздел «Особенности применения»).

Низкомолекулярные гепарины	Одновременное применение низкомолекулярных гепаринов, таких как эноксапарин, и дабигатрана этексилат не исследовался. После перехода с 3-дневной терапии эноксапарином 40 мг 1 раз в сутки через 24 часа после приема последней дозы эноксапарина распределение дабигатрана был несколько 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 таковой при лечении только дабигатрана этексилат. Это происходит вследствие остатка эффекта лечения эноксапарином и не является клинически значимым. Претерапия эноксапарином не влияла на другие антикоагулянтные тесты дабигатрана.
----------------------------	--

Таблица 4. Другие взаимодействия

<i>Одновременное применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) или селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина (СИЗЗН).</i>	
СИОЗС и СИЗЗН	СИОЗС и СИЗЗН повышают риск кровотечения во время исследования во всех группах лечения.
<u>Вещества, влияющие на желудочный pH</u>	
Пантопразол	При одновременном применении Прадаксы в комбинации с пантопразолом наблюдалось уменьшение AUC дабигатрана примерно на 30%. В ходе клинических испытаний пантопразол и другие ингибиторы протонной помпы (ИПП) принимали сопутствующее с Прадаксой. 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 соответствующими лекарственными средствами.

Особенности применения

Риск кровотечения. Препарат Прадакса следует с осторожностью применять при состояниях с высоким риском кровотечения или в случае одновременного применения лекарственных средств, влияющих на гемостаз путем подавления агрегации тромбоцитов. Кровотечение может возникнуть в любом месте во время лечения Прадакса. При снижении уровня гемоглобина по невыясненным причинам и/или гематокрита или снижении артериального давления нужно исследовать наличие кровотечений.

При возникновении угрозы для жизни или при неконтролируемой кровотечения, когда необходимо быстрое прекращение антикоагулянтного эффекта, специфический препарат обратной силы ПРАКСБАЙНД (идаруцизумаб) доступен для назначения.

В ходе клинических исследований применения Прадаксы ассоциировалось с высоким уровнем массивных желудочно-кишечных кровотечений. Повышенный риск наблюдался у пациентов пожилого возраста (≥ 75 лет) при применении препарата 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

Фармакодинамические и кинетические факторы	Возраст ≥ 75 лет
--	-----------------------

Факторы повышения уровня дабигатрана в плазме крови	<u>Значительные</u> • Умеренная почечная недостаточность (клиренс креатинина 30-50 мл/мин). • Сильные ингибиторы P-gp (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). • Одновременное применение от легких до умеренных ингибиторов P-gp (таких как амиодарон, верапамил, хинидин и тикагрелор см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). <u>Незначительные</u> • Низкая масса тела (<50 кг).
Фармакодинамические взаимодействия (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)	• Ацетилсалициловая кислота и другие ингибиторы агрегации тромбоцитов, такие как клопидогрель. • Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). • СИОЗС или СИЗЗН. • Другие лекарственные средства, которые могут ухудшать гемостаз.
Заболевания/процедуры с риском кровотечений	• Врожденные или приобретенные нарушения свертываемости крови. • Тромбоцитопения или функциональные дефекты тромбоцитов. • Недавнее биопсия или массивная травма. • Бактериальный эндокардит. • Эзофагит, гастрит или гастроэзофагеальный рефлюкс.

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

Предупредительные мероприятия и управления рисками кровотечений

По предупреждению развития геморрагических осложнений см. раздел «Передозировка».

Оценка преимуществ и рисков

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

Тщательное наблюдение

Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение о возникновении признаков кровотечения или анемии во время лечения, особенно при сочетании факторов риска (см. Таблицу 5 выше).

Следует проявлять осторожность при одновременном применении с верапамилом, амиодароном, хинидином или кларитромицином (ингибиторы P-gp) и в случае появления кровотечения, в частности у пациентов со средней и умеренной почечной недостаточностью (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение о возникновении признаков кровотечения при одновременном лечении нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Отмены препарата Прадакса

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

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

Снижение дозы

Следует рассмотреть или рекомендовать снижение дозы, как указано в разделе «Способ применения и дозы».

Применение ингибиторов протонной помпы (ИПП)

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

Лабораторные коагуляции

Хотя Прадакса в целом не требует антикоагулянтного мониторинга, определения антикоагулянтного действия, связанного с дабигатран, может быть полезным для выявления чрезмерно высокого распределения дабигатрана при наличии дополнительных факторов риска.

Разведенный тромбиновое время (pTЧ), время свертывания крови (ЧЗК) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) могут предоставить полезную информацию, но результаты следует интерпретировать с осторожностью по причине межтестовых колебаний (см. Раздел «Фармакологические»). В таблице 6 приведены пороговые нижние значения коагуляционного теста, которые могут быть связаны с повышенным риском кровотечений (см. Раздел «Фармакологические»). Тест МНО (международное нормализованное отношение) является недостоверным у пациентов, применяющих Прадаксу: наблюдались ложноположительные повышение МНО. Поэтому тест МНО не следует проводить.

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

Тест	Показания	
	первичное предотвращения ВТЭ в ортопедической хирургии	предотвращения ИНФП, ТГВ/ЛЭ
pTЧ [нг/мл]	> 67	> 200
ЧЗК [х-кратная верхняя граница нормы]	данные отсутствуют	> 3
АЧТВ [х-кратная верхняя граница нормы]	> 1,3	> 2
МНО	не нужно проводить	не нужно проводить

Применение фибринолитических препаратов 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 верхнюю границу нормы (ВГН) в соответствии с местными референтных значений.

Хирургическое и оперативное вмешательство. Пациенты, применяющие Прадаксу и проходят хирургические или инвазивные процедуры, имеют повышенный риск кровотечения. Поэтому хирургическое вмешательство может потребовать временного прекращения применения Прадаксы.

Пациенты могут применять препарат Прадакса при кардиоверсии. Данные о применении препарата Прадакса 110 мг 2 раза в сутки пациентам с фибрилляцией предсердий при катетерной абляции отсутствуют (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Следует проявлять внимание при временном прекращении лечения для хирургического вмешательства и обеспечить мониторинг антикоагуляции. Клиренс дабигатрана у пациентов с почечной недостаточностью может длиться дольше (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 Прадаксы нужно временно прекратить. Когда необходимо быстрое прекращение антикоагулянтного эффекта, специфический препарат обратной силы ПРАКСБАЙНД (идаруцизумаб) доступен для назначения.

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 Прадаксы 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.

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 прекращения лечения перед инвазивными или хирургическими процедурами

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

Спинномозговая анестезия/эпидуральная анестезия/люмбальная пункция.

Процедуры, такие как спинномозговая анестезия, могут потребовать полной гемостатической функции. 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 Прадаксы 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 в случае оперативного вмешательства и наследственными факторами риска тромбоэмболических осложнений.

Данные по эффективности и безопасности применения Прадаксы для этой группы пациентов ограничены, поэтому терапию следует проводить с осторожностью.

Хирургическое вмешательство по перелому костей тазобедренного сустава.

Нет данных по применению препарата Прадакса пациентам, которые перенесли обширную ортопедическую операцию по перелому костей тазобедренного сустава, поэтому лечение не рекомендуется.

Нарушение функции печени.

Пациенты с повышенным уровнем печеночных ферментов, что более чем в 2 раза превышал ВМН, были исключены из исследований. Из-за отсутствия опыта применения прием препарата Прадакса не рекомендуется для этой группы пациентов.

Взаимодействие с индукторами P-гр.

Одновременное применение индукторов P-гр ожидаемо приведет к снижению уровня дабигатрана в плазме крови, поэтому следует избегать одновременного применения с указанной группой лекарственных средств (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 ≥ 65 лет с сахарным 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 показатель частоты случаев 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, показатель частоты случаев 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 этой 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 и работе с 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. Исследования на животных показали репродуктивной токсичности. Беременным не следует применять дабигатрана этексилат, кроме случая, когда ожидаемая польза для женщины будет

превышать потенциальный риск для плода.

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

Первичное предотвращения венозном тромбоемболизму в ортопедической хирургии.

Рекомендуемые дозы препарата ПРАДАКСА и продолжительность лечения для первичного предотвращения венозном тромбоемболизму в ортопедической хирургии приведены в таблице 8

Таблица 8. Рекомендуемые дозы и продолжительность лечения для первичного предотвращения венозном тромбоемболизму в ортопедической хирургии

Группы пациентов	Начало лечения в день операции, 1-4 часа после завершения операции	Поддерживающая доза, начиная с первого дня после операции	Продолжительность применения поддерживающей дозы
Пациенты после хирургической операции по замене коленного сустава	по 1 капсуле (по 110 мг) ПРАДАКСА	220 мг ПРАДАКСА 1 раз в сутки: 2 капсулы по 110 мг	10 дней
Пациенты после хирургической операции по замене тазобедренного сустава			28-35 дней
Рекомендовано снижение дозы			

Пациенты с умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина CrCL 30-50 мл/мин)	по 1 капсуле по 75 мг ПРАДАКСА	150 мг ПРАДАКСА 1 раз в сутки: 2 капсулы по 75 мг	10 дней (операции по замене коленного сустава) или 28-35 дней (операции по замене тазобедренного сустава)
Пациенты, одновременно применяют верапамил *, амиодарон, хинидин			
Пациенты в возрасте от 75 лет			

* Для пациентов с умеренными нарушениями функции почек, одновременно применяют верапамил см. Особые группы пациентов.

Для обеих хирургических операций: если не состоялся гемостаз в области раневой поверхности, то начало лечения следует отложить. Если лечение не началось в день операции, тогда следует начать с 2 капсул в день.

Оценка функции почек до и во время лечения препаратом ПРАДАКСА

Для всех пациентов и особенно больных пожилого возраста (> 75 лет), поскольку нарушениями функции почек могут быть частые в этой возрастной группе:

- Перед началом терапии препаратом ПРАДАКСА функцию почек следует оценить путем расчета клиренса креатинина для исключения пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (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).

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

Пропущенная доза

Рекомендуется продолжить применение суточной дозы препарата ПРАДАКСА в то же время на следующий день.

Не следует применять двойную дозу для компенсации пропущенной дозы.

Прекращение приема ПРАДАКСА

Лечение ПРАДАКСОЮ 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 с приема препарата ПРАДАКСА на прием парентерального антикоагулянта

Перед переходом по приему дабигатрана этексилат на парентеральный антикоагулянт рекомендуется подождать 24 часа после приема последней дозы (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Переход по лечению парентеральными антикоагулянтами на прием ПРАДАКСЫ

Прекращают прием парентерального антикоагулянта и принимают дабигатрана этексилат за 0-2 часа до времени предполагаемого применения альтернативной терапии или в момент прекращения лечения, если требуется продолжение терапии (например, внутривенный нефракционированный гепарин (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)).

Особые группы пациентов.

Пациенты с нарушениями функции почек.

Пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) лечение препаратом ПРАДАКСА противопоказано (см. «Противопоказания»).

Пациентам с умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) рекомендуется уменьшение дозы (см. Таблицу 8 выше и разделы «Особенности применения» и «Фармакологические»).

Одновременное применение препарата ПРАДАКСА с ингибиторами P-гликопротеина от легких до умеренных, например с амиодароном, хинидином или верапамилем

Дозу необходимо уменьшить, как указано в таблице 8 (см. Также разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). В этом случае препарат ПРАДАКСА и указанные лекарственные средства следует применять в одно и то же время.

Пациентам с умеренной почечной недостаточностью, применяют верапамил, следует снизить дозу препарата ПРАДАКСА до 75 мг в сутки (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Пациенты пожилого возраста.

Пациентам пожилого возраста (> 75 лет) дозу рекомендуется уменьшить (см. Таблицу 8 выше и разделы «Особенности применения» и «Фармакологические»).

Масса тела

Клинический опыт применения у пациентов с массой тела <50 кг или > 110 кг при рекомендуемом режиме дозирования ограничен. Учитывая имеющиеся клинические и кинетические данные коррекция дозы не требуется (см. Раздел «Фармакокинетика»), но рекомендуется тщательный клинический контроль (см. Раздел «Особенности применения»).

Пол.

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

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 рецидивирующем ТГВ и ЛЭ у взрослых.

Таблица 9. Рекомендуемые дозы при ИНФП, ТГВ и ЛЭ

Рекомендуемая доза	
Предотвращение инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с одним или несколькими факторами 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 составляет 300 мг по 1 капсуле 150 мг 2 раза в сутки после пятидневной терапии парентеральным антикоагулянтом
Рекомендовано снижение дозы	
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	
Рассмотреть уменьшение дозы	
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 гастроэзофагеальных 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 ПРАДАКСОЮ

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.

Таблица 10. Продолжительность лечения при ИНФП, ТГВ и ЛЭ

Показания	Продолжительность лечения
ИНФП	Применение препарата должно быть долговременным
ТГВ и ЛЭ	Продолжительность лечения определяют индивидуально после тщательной оценки пользы лечения и риска кровотечения (см. Раздел «Особенности применения»). 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.

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 препарата ПРАДАКСА

Лечение ПРАДАКСОЮ нельзя прекращать без медицинской консультации. Пациентов нужно предупредить, что в случае возникновения желудочно-кишечных симптомов, таких как диспепсия, они должны связаться с врачом (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 (АВК).

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

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

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

Переход по применению антагонистов витамина К (АВК) 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 ПРАДАКСУ при кардиоверсии.

Катетерная абляция при фибрилляции предсердий (предотвращение ИНФП).

Данные о применении препарата ПРАДАКСА 110 мг 2 раза в сутки пациентам с катетерной абляции отсутствуют.

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 9 выше.

Пациенты с риском кровотечения.

Пациентов с повышенным риском кровотечения (см. Разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Фармакологические свойства») следует тщательно контролировать клинически (по признаков кровотечения или анемии).

Индивидуальная коррекция дозы возможна по решению врача после оценки потенциальных преимуществ и рисков для каждого пациента (см. Таблицу 9 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 можно рассмотреть уменьшение дозы за повышенного риска массивных желудочно-кишечных кровотечений (см. Таблицу 9 выше и раздел «Особенности применения»).

Нарушение функции почек

Лечение пациентов с тяжелым нарушением 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 легких 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, применяющим одновременно верапамил, следует снизить дозу (см. таблицу 9 выше и разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). В этом случае ПРАДАКСУ и верапамил следует применять в одно и то же время.

Масса тела

Коррекция дозы не требуется (см. Раздел «Фармакокинетика»), но пациентам 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 препарата Прадакса детям по показаниям:

- предотвращения венозным тромбозомболических осложнений у пациентов, перенесших обширную ортопедическую операцию по замене тазобедренного сустава или коленного сустава;
- предотвращения инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий;
- лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и легочной эмболии (ЛЭ).

Передозировка

Дозы Прадаксы, превышающих 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 рТЧ тест или повторное измерение рТЧ дает возможность предсказать, когда определенные 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 Прадаксой 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 прекращение 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 тромбоэмболии очень ограничены. Коагуляционные тесты могут стать недостоверными после применения предложенных концентратов коагуляционных факторов. Следует проявлять осторожность при толковании этих тестов. Также следует соблюдать осторожность при применении концентратов тромбоцитов в случаях, когда присутствует 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 данного эксперта).

Побочные реакции

Безопасность препарата Прадакса была оценена в десяти клинических исследованиях, в III фазе, с участием 23 393 пациентов, принимавших Прадаксу(см. Таблицу 11).

Таблица 11. Количество исследованных пациентов, принимавших максимальную дозу Прадаксы в фазе III исследований

Показания	Количество пациентов, которые лечились препаратом Прадакса	Максимальная суточная доза
Первичное предотвращение венозного тромбоемболизму в ортопедической хирургии	6684	220 мг
Предотвращение инсульта и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий	6059	300 мг
	5983	220 мг
Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и легочной эмболии (ЛЭ) (RE-COVER, RE-COVER II)	2553	300 мг

Предупреждение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и легочной эмболии (ЛЭ) (RE-MEDY, RE-SONATE)	2114	300 мг
---	------	--------

Всего в 9% пациентов, перенесших обширную ортопедическую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава (краткосрочное лечение до 42 дней), 22% пациентов с фибрилляцией предсердий, которые лечились для предотвращения инсульта и системной эмболии (длительное лечение более 3 лет), 14% пациентов, лечили ТГВ/ЛЭ, и 15% пациентов, лечившихся для предотвращения ТГВ и ЛЭ, наблюдались побочные реакции.

Наиболее частой побочной реакцией было кровотечение, наблюдавшаяся приблизительно у 14% пациентов с кратковременным лечением по поводу замены тазобедренного или коленного сустава, у 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 13-16.

Хотя в ходе клинических исследований частота была низкой, массивные или тяжелые кровотечения могут возникать и в зависимости от локализации, вызывать потерю работоспособности, угрожать жизни или даже приводить к летальному исходу.

В таблице 12 приведены побочные реакции, выявленные в ходе исследований и постмаркетинговых данных по показаниям первичного предотвращения венозной тромбоэмболии после обширной ортопедической операции по замене тазобедренного или коленного сустава, предотвращения инсульта и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий и лечения и предотвращения тромбоза глубоких вен и легочной эмболии, по системе органов и частотой. Частота определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ - $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ - $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ - $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), неизвестно (нельзя установить по имеющимся данным).

Таблица 12. Побочные реакции

Класс систем органов/побочная реакция	Показания/Частота		
	Первичное предотвращение ВТЭ после обширной ортопедической операции по замене тазобедренного или коленного сустава	Предотвращение инсульта и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий	Лечения и предотвращения тромбоза глубоких вен/легочной эмболии
<i>Со стороны системы крови и лимфатической системы</i>			
анемия	нечасто	часто	нечасто
снижение уровня гемоглобина	часто	нечасто	неизвестно
тромбоцитопения	редко	нечасто	редко
снижение гематокрита	нечасто	редко	неизвестно
нейтропения	неизвестно	неизвестно	неизвестно
агранулоцитоз	неизвестно	неизвестно	неизвестно
<i>Со стороны иммунной системы</i>			
гиперчувствительность	нечасто	нечасто	нечасто
высыпания	редко	нечасто	нечасто
зуд	редко	нечасто	нечасто
анафилактические реакции	редко	редко	редко
ангионевротический отек	редко	редко	редко
крапивница	редко	редко	редко
бронхоспазм	неизвестно	неизвестно	неизвестно
<i>Со стороны нервной системы</i>			
внутричерепное кровоизлияние	редко	нечасто	редко
<i>Со стороны сосудистой системы</i>			
гематома	нечасто	нечасто	нечасто
кровоизлияние	редко	нечасто	нечасто

кровотечение из раны	нечасто		
<i>Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>			
носовое кровотечение	нечасто	часто	часто
отхаркивание кровью	редко	нечасто	нечасто
<i>Со стороны пищеварительной системы</i>			
желудочно-кишечное кровотечение	нечасто	часто	часто
боль в животе	редко	часто	нечасто
диарея	нечасто	часто	нечасто
диспепсия	редко	часто	часто
тошнота	нечасто	часто	нечасто
ректальное кровотечение	нечасто	нечасто	часто
геморроидальное кровотечение	нечасто	нечасто	нечасто
желудочно-кишечное язва, включая язву пищевода	редко	нечасто	нечасто
гастроезофагит	редко	нечасто	нечасто
гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	редко	нечасто	нечасто
рвота	нечасто	нечасто	нечасто
дисфагия	редко	нечасто	редко
<i>Гепатобилиарная система</i>			
нарушение функции печени/отклонения от нормы теста функции печени	часто	нечасто	нечасто
повышение уровня аспартатаминотрансферазы	нечасто	нечасто	нечасто
повышение уровня аспартатаминотрансферазы		нечасто	нечасто
повышение уровня печеночных ферментов	нечасто	редко	нечасто
гипербилирубинемия	нечасто	редко	неизвестно
<i>Со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>			
кровоизлияние на коже	нечасто	часто	часто
алопеция	неизвестно	неизвестно	неизвестно
<i>Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани</i>			

гемартроз	нечасто	редко	нечасто
<i>Со стороны мочевыделительной системы</i>			
мочеполовая кровотечение, включая гематурию	нечасто	часто	часто
<i>Общие расстройства</i>			
кровоизлияние в месте инъекции	редко	редко	редко
кровоизлияние в месте введения катетера	редко	редко	редко
кровянистые выделения	редко		
<i>Повреждения и осложнения при проведении процедур</i>			
травматическое кровоизлияние	нечасто	редко	нечасто
кровоизлияние в месте разреза	редко	редко	редко
постпроцедурная гематома	нечасто		
постпроцедурное кровоизлияние	нечасто		
постоперационная анемия	редко		
постпроцедурные выделения	нечасто		
выделение в ране	нечасто		
<i>Хирургические и медицинские процедуры</i>			
дренаж раны	редко		
постпроцедурный дренаж раны	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 летальный исход) 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 ПРАДАКСОЮ 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 припухлость по невыясненной причине, одышка и шок по невыясненной причине.

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 у любого пациента, получающего антикоагулянтную терапию. Специфический препарат обратного действия для дабигатрана - идаруцизумаб - можно применять в случае возникновения неконтролируемой кровотечения (см. Раздел «Передозировка»).

Первичное предотвращения венозной тромбоэмболии в ортопедической хирургии.

В таблице 13 приведены данные по количеству (%) пациентов, участвовавших в двух основных исследованиях предотвращения системной эмболии.

Таблица 13

Лекарственное средство	Прадакса, 150 мг N(%)	Прадакса, 220 мг N(%)	Эноксапарин N(%)
Количество пациентов	1866 (100,0)	1825 (100,0)	1848 (100,0)

Массивное кровотечение	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Любое кровотечение	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

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

В таблице 14 приведены данные о случаях кровотечений от массивных к любым кровотечениям, которые наблюдались в ходе провитальных исследований предотвращения инсульта и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Таблица 14

Лекарственное средство	Прадакса, 150 мг N (%)	Прадакса, 220 мг N (%)	Эноксапарин N (%)
Количество рандомизированных пациентов	6015	6076	6022
Массивное кровотечение	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
внутричерепное кровотечение	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
желудочно-кишечное кровотечение	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
летальное кровотечение	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Незначительное кровотечение	1566 (13,16 %)	1787 (14,85 %)	1931 (16,37 %)
Любое кровотечение	1759 (14,78 %)	1997 (16,60 %)	2169 (18,39 %)

Клинические преимущества дабигатрана по предотвращению инсульта и системной эмболии и снижен риск внутримозгового 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 Р-гр. Тогда как определенная субгруппа пациентов имеет повышенный риск массивного кровотечения при применении антикоагулянтов, чрезмерный риск кровотечения для дабигатрана возможен вследствие желудочно-кишечного кровотечения, типичной 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 (лечение ТГВ/ЛЭ).

В таблице 15 приведены данные о случаях кровотечений, которые наблюдались в ходе объединенных основных исследований лечения 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 15

Данные исследований	Прадакса, 150 мг 2 раза в день	Варфарин	Отношение рисков по сравнению с применением варфарина (95% доверительного интервала)
Количество пациентов, включенных в анализ безопасности	2456	2462	
массивные кровотечения	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36; 0,99)
внутричерепное кровотечение	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09; 2,74)
массивное желудочно- кишечное кровотечение	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36; 1,93)
кровотечение, опасное для жизни	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19; 2,36)
Массивное кровотечение/клинически значимое кровотечение	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45; 0,71)
Любое кровотечение	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59; 0,77)

Любое желудочно-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). Включает 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 16 приведены данные о случаях кровотечений, которые наблюдались в ходе объединенных основных исследований профилактики ТГВ/ЛЭ. Некоторые кровотечения были значимо ниже по сравнению с таковыми при применении варфарина при номинальном уровне альфа 5%.

Таблица 16

Данные исследований	Прадакса, 150 мг 2 раза в день	Варфарин	Отношение риска по сравнению с применением варфарина (95% доверительного интервала)
Количество пациентов, включенных в анализ безопасности	1430	1426	
массивные кровотечения	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25; 1,16)
внутричерепное кровотечение	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Не рассчитано*
массивное желудочно-кишечное кровотечение	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Не рассчитано*
кровотечение, опасное для жизни	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Не рассчитано*
Массивное кровотечение/клинически значимое кровотечение	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41; 0,72)
Любое кровотечение	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61; 0,83)
Любое желудочно-кишечное кровотечение	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87; 2,20)

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

В таблице 17 приведены данные о случаях кровотечений, которые наблюдались в ходе основного исследования по профилактике 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 17

Случаи кровотечений в исследовании RE-SONATE, которое было направлено на предупреждение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и легочной эмболии (ЛЭ)

Данные исследований	Прадакса, 150 мг 2 раза в день	Плацебо	Отношение риска по сравнению с применением варфарина (95% доверительного интервала)
Количество пациентов, включенных в анализ безопасности	684	659	
массивные кровотечения	2 (0,3 %)	0	Не рассчитано*
внутричерепное кровотечение	0	0	Не рассчитано*
массивное желудочно- кишечное кровотечение	2 (0,3 %)	0	Не рассчитано*
кровотечение, опасное для жизни	0	0	Не рассчитано*
Массивное кровотечение/клинически 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 в течение постмаркетингового исследования населения неизвестной численности, достоверно определить частоту их возникновения невозможно. Коэффициент отчетности оценивали как 7 явлений на 1000000 пациенто-лет по агранулоцитоза и как 5 явлений на 1000000 пациенто-лет по нейтропении.

Сообщение о подозреваемых побочные реакции

Сообщение о подозреваемых побочные 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 оригинальной упаковке для защиты от влаги при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте!

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](#).