

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

### **Прадакса®**

*Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать прием этого препарата.*

- *Сохраните инструкцию, она может потребоваться вновь*
- *Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу*

*Это лекарство назначено лично Вам и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред, даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас*

**Регистрационный номер:** ЛСР-007065/09

**Торговое название:** ПРАДАКСА

**Международное непатентованное название:** дабигатрана этексилат

**Химическое название:**

N-[[2-[[[4-[[[(гексилокси)карбонил]амино]иминометил]фенил]амино]метил]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил-]-N-пиридинил-β-аланина этилового эфира метансульфонат

**Лекарственная форма:** капсулы

**Состав:**

Одна капсула содержит 86,48 мг, 126,83 мг или 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата.

Вспомогательные вещества:

Содержимое капсул: акации камедь 4,43 мг, 6,50 мг или 8,86 мг; винная кислота, крупнозернистая 22,14 мг, 32,48 мг или 44,28 мг; винная кислота, порошок 29,52 мг, 43,30 мг или 59,05 мг; винная кислота, кристаллическая 36,90 мг, 54,12 мг или 73,81 мг; гипромеллоза 2,23 мг, 3,27 мг или 4,46 мг; диметикон 0,04 мг, 0,06 мг или 0,08 мг; тальк 17,16 мг, 25,16 мг или 34,31 мг; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 17,30 мг, 25,37 мг или 34,59 мг.

Состав капсульной оболочки: капсула из гипромеллозы (НРМС) с надпечаткой черными чернилами 60\*мг, 70\*мг или 90\*мг.

Состав НРМС капсул: каррагинан (Е407) 0,2 мг, 0,22 мг или 0,285 мг; калия хлорид 0,27 мг, 0,31 мг или 0,4 мг; титана диоксид (Е171) 3,6 мг, 4,2 мг или 5,4 мг; индигокармин (Е132) 0,036 мг, 0,042 мг или 0,054 мг; краситель солнечный закат желтый (Е110) 0,002 мг,

0,003 мг или 0,004 мг; гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 52,9 мг, 61,71 мг или 79,35 мг, вода очищенная 3,0 мг, 3,5 мг или 4,5 мг.

Состав чернил черных (% , масс.): шеллак 24 – 27%, бутанол 1 – 3%, изопропанол 1 – 3%, краситель железа оксид черный (E172) 24 – 28%, вода очищенная 15 – 18%, пропиленгликоль 3 – 7%, этанол 23 – 26%, аммиак водный 1 – 2%, калия гидроксид 0,05 – 0,1%.

\*Приблизительная масса капсулы составляет 60, 70 или 90 мг.

### **Описание:**

#### *Капсулы 75 мг*

Продолговатые капсулы из гипромеллозы (гидроксипропилметилцеллюлозы). Крышка – непрозрачная, светло-синего цвета, корпус – непрозрачный кремового цвета. На крышке напечатан символ компании Берингер Ингельхайм, на корпусе – «R 75». Цвет надпечатки – черный.

#### *Капсулы 110 мг*

Продолговатые капсулы из гипромеллозы (гидроксипропилметилцеллюлозы). Крышка – непрозрачная светло-синего цвета, корпус – непрозрачный кремового цвета. На крышке напечатан символ компании Берингер Ингельхайм, на корпусе – «R 110». Цвет надпечатки – черный.

#### *Капсулы 150 мг*

Продолговатые капсулы из гипромеллозы (гидроксипропилметилцеллюлозы), размер 0. Крышка – непрозрачная светло-синего цвета, корпус – непрозрачный кремового цвета. На крышке напечатан символ компании Берингер Ингельхайм, на корпусе – «R 150». Цвет надпечатки – черный.

Содержимое капсул - желтоватые пеллеты.

**Фармакотерапевтическая группа:** прямой ингибитор тромбина

**Код АТХ:** B01AE07

### **Фармакологические свойства:**

#### **Фармакодинамика:**

Дабигатрана этексилат является низкомолекулярным, не обладающим фармакологической активностью предшественником активной формы дабигатрана. После приема внутрь дабигатрана этексилат быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и, путем

гидролиза, катализируемого эстеразами, в печени и плазме крови превращается в дабигатран. Дабигатран является мощным конкурентным обратимым прямым ингибитором тромбина и основным активным веществом в плазме крови.

Так как тромбин (сериновая протеаза) в процессе коагуляции превращает фибриноген в фибрин, угнетение активности тромбина препятствует образованию тромба. Дабигатран оказывает ингибирующее воздействие на свободный тромбин, тромбин, связанный с фибриновым сгустком, и вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов.

В экспериментальных исследованиях на различных моделях тромбоза *in vivo* и *ex vivo* подтверждено антитромботическое действие и антикоагулянтная активность дабигатрана после внутривенного введения и дабигатрана этексилата - после приема внутрь.

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

#### *Профилактика венозных тромбозов (ВТЭ) после эндопротезирования крупных суставов*

Результаты клинических исследований у пациентов, перенесших ортопедические операции - эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов, - подтвердили сохранение параметров гемостаза и эквивалентность применения 75 мг или 110 мг дабигатрана этексилата через 1-4 часа после операции и последующей поддерживающей дозы 150 или 220 мг один раз в сутки в течение 6-10 дней (при операции на коленном суставе) и 28-35 дней (на тазобедренном суставе), по сравнению с эноксапарином в дозе 40 мг 1 раз в сутки, который применяли накануне и после операции.

Показана эквивалентность антитромботического эффекта дабигатрана этексилата при применении 150 мг или 220 мг по сравнению с эноксапарином в дозе 40 мг в сутки при оценке основной конечной точки, которая включает все случаи венозных тромбозов и смертность от любых причин.

#### *Профилактика инсульта и системных тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий*

При длительном, в среднем около 20 месяцев, применении у пациентов с фибрилляцией предсердий и с умеренным или высоким риском инсульта или системных тромбозов было показано, что дабигатрана этексилат в дозе 110 мг, назначенный 2 раза в день, не уступал варфарину по эффективности предотвращения инсульта и системных тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий; так же в группе дабигатрана

было отмечено снижение риска внутричерепных кровотечений и общей частоты кровотечений. Применение более высокой дозы препарата (150 мг 2 раза в день) достоверно снижало риск ишемического и геморрагического инсультов, сердечно-сосудистой смертности, внутричерепных кровотечений и общей частоты кровотечений по сравнению с варфарином. Меньшая доза дабигатрана характеризовалась существенно более низким риском больших кровотечений по сравнению с варфарином.

Чистый клинический эффект оценивался путем определения комбинированной конечной точки, включавшей частоту инсульта, системных тромбоэмболий, легочных тромбоэмболий, острого инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смертности и больших кровотечений.

Ежегодная частота перечисленных событий у пациентов, получавших дабигатрана этексилат, была ниже, чем у пациентов, получавших варфарин.

Изменения в лабораторных показателях функции печени у пациентов, получавших дабигатрана этексилат, отмечались со сравнимой или меньшей частотой по сравнению с пациентами, получавшими варфарин.

#### *Профилактика тромбоэмболий у пациентов с протезированными клапанами сердца*

В ходе клинических исследований фазы II применения дабигатрана и варфарина у пациентов, перенесших операцию по замене клапана сердца механическим протезом (недавно проведенные операции и операции, проведенные более 3-х месяцев назад), было выявлено повышение частоты тромбоэмболий и общего числа кровотечений (преимущественно за счет малых кровотечений) у пациентов, получавших дабигатрана этексилат. В раннем послеоперационном периоде большие кровотечения в основном характеризовались геморрагическим выпотом в перикард, особенно у пациентов, которым дабигатран этексилат был назначен в раннем периоде (на 3 день) после хирургической замены клапанов сердца.

#### *Лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями*

Результаты клинических исследований у пациентов с наличием острого ТГВ и/или ТЭЛА, которые первоначально получали парентеральную терапию в течение, как минимум, 5 дней, подтвердили, что дабигатрана этексилат в дозе 150 мг, назначенный 2 раза в день, не уступал варфарину по эффективности в отношении снижения частоты рецидивирующего симптоматического ТГВ и/или ТЭЛА и случаев смерти, обусловленных этими заболеваниями, на протяжении 6-месячного периода лечения. У пациентов, получавших

дабигатрана этексилат, кровотечения отмечались значительно реже, чем у пациентов, получавших варфарин.

Частота развития инфаркта миокарда во всех проводимых исследованиях при ВТЭ, во всех лечебных группах была низкой.

#### *Показатели функции печени*

В исследованиях с применением активных препаратов сравнения возможные изменения показателей функции печени возникали у пациентов, получавших дабигатрана этексилат, со сравнимой или меньшей частотой, чем у пациентов, получавших варфарин. В исследовании с плацебо существенного различия в отношении изменений показателей функции печени, возможно имеющих клиническое значение, между группами с применением дабигатрана и плацебо не отмечалось.

#### *Профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями*

Результаты клинического исследования у пациентов с рецидивирующим ТГВ и ТЭЛА, уже получавших в течение от 3 до 12 месяцев антикоагулянтную терапию и нуждавшихся в ее продолжении, подтвердили, что лечение дабигатрана этексилатом в дозе 150 мг два раза в день не уступало лечебному эффекту варфарина ( $p=0,0135$ ). У пациентов, получавших дабигатрана этексилат, кровотечения отмечались значительно реже, чем у пациентов, получавших варфарин.

В исследовании сравнения дабигатрана этексилата с плацебо у пациентов, уже получавших в течение от 6 до 18 месяцев антагонисты витамина К, было установлено, что дабигатран превосходил плацебо в отношении профилактики рецидивирующего симптоматического ТГВ/ТЭЛА, включая случаи смерти от неустановленной причины; снижение риска за период лечения составило 92% ( $p<0,0001$ ).

Частота развития инфаркта миокарда во всех проводимых исследованиях при ВТЭ во всех лечебных группах была низкой.

#### *Показатели функции печени*

В исследованиях с применением активных препаратов сравнения возможные изменения показателей функции печени возникали у пациентов, получавших дабигатрана этексилат, со сравнимой или меньшей частотой, чем у пациентов, получавших варфарин. В исследовании с плацебо существенного различия в отношении изменений показателей функции печени, возможно имеющих клиническое значение, между группами с применением дабигатрана и плацебо не отмечалось.

#### **Фармакокинетика:**

После перорального введения дабигатрана этексилата отмечается быстрое дозозависимое увеличение его концентрации в плазме крови и площади под кривой «концентрация-время» (AUC). Максимальная концентрация дабигатрана этексилата ( $C_{\max}$ ) достигается в течение 0,5-2 ч.

После достижения  $C_{\max}$  плазменные концентрации дабигатрана снижаются биэкспоненциально, конечный период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) в среднем составляет около 11 ч (у людей пожилого возраста). Конечный  $T_{1/2}$  после многократного применения препарата составлял около 12-14 ч.  $T_{1/2}$  не зависит от дозы. Однако в случае нарушений функции почек  $T_{1/2}$  удлиняется.

Абсолютная биодоступность дабигатрана после приема дабигатрана этексилата внутрь в капсулах, покрытых оболочкой из гипромеллозы, составляет около 6,5%.

Прием пищи не влияет на биодоступность дабигатрана этексилата, однако время достижения  $C_{\max}$  возрастает на 2 ч.

При использовании дабигатрана этексилата без специальной капсульной оболочки, изготовленной из гипромеллозы, биодоступность дабигатрана при применении без капсульной оболочки по сравнению с лекарственной формой в капсулах может увеличиваться примерно на 75% (в 1,8 раза) при однократном приеме и примерно на 37% (в 1,4 раза) в равновесном состоянии. Поэтому следует сохранять целостность капсул, изготовленных из гипромеллозы, учитывая риск повышения биодоступности дабигатрана этексилата, и не рекомендуется вскрывать капсулы и применять их содержимое в чистом виде (например, добавляя в пищу или напитки) (см. раздел «Способ применения и дозы»).

При применении дабигатрана этексилата через 1-3 ч у пациентов после оперативного лечения отмечается снижение скорости всасывания препарата по сравнению со здоровыми добровольцами. AUC характеризуется постепенным повышением амплитуды без появления высокого пика концентрации в плазме.  $C_{\max}$  в плазме крови отмечается через 6 ч после применения дабигатрана этексилата или через 7-9 ч после операции. Следует отметить, что такие факторы, как анестезия, парез ЖКТ и хирургическая операция могут иметь значение в замедлении всасывания, независимо от лекарственной формы препарата. Снижение скорости всасывания препарата отмечается обычно только в день операции. В последующие дни всасывание дабигатрана происходит быстро, с достижением  $C_{\max}$  через 2 ч после его приема внутрь.

### **Метаболизм**

После приема внутрь в процессе гидролиза под влиянием эстеразы дабигатрана этексилат быстро и полностью превращается в дабигатран, который является основным активным

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

### ***Распределение***

Объем распределения дабигатрана составляет 60-70 л и превосходит объем общего содержания воды в организме, что указывает на умеренное распределение дабигатрана в тканях.

### ***Выведение***

Дабигатран выводится в неизменном виде, преимущественно почками (85%), и только 6% - через ЖКТ. Установлено, что через 168 ч после введения меченного радиоактивного препарата 88-94% его дозы выводится из организма.

Дабигатран обладает низкой способностью связывания с белками плазмы крови (34-35%), она не зависит от концентрации препарата.

### ***Особые группы пациентов***

#### ***Пожилые пациенты***

У лиц пожилого возраста значение AUC выше, чем у молодых лиц, в 1,4-1,6 раза (на 40-60%), а  $C_{max}$  - более чем в 1,25 раза (на 25%).

Наблюдаемые изменения коррелировали с возрастным снижением клиренса креатинина (КК).

У женщин пожилого возраста (старше 65 лет) величины  $AUC_{\tau,ss}$  и  $C_{max,ss}$  были примерно в 1,9 раза и в 1,6 раза выше, чем у женщин молодого возраста (18-40 лет), а у мужчин пожилого возраста - в 2,2 и 2,0 раза выше, чем у мужчин молодого возраста. В исследовании у пациентов с фибрилляцией предсердий подтверждено влияние возраста на экспозицию дабигатрана: исходные концентрации дабигатрана у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет были примерно в 1,3 раза (на 31%) выше, а у пациентов в возрасте  $< 65$  лет - примерно на 22% ниже, чем у пациентов в возрасте 65-75 лет.

#### ***Нарушение функции почек***

У добровольцев с умеренным нарушением функции почек (КК - 30-50 мл/мин) значение AUC дабигатрана после приема внутрь было приблизительно в 3 раза больше, чем у лиц с неизменной функцией почек.

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК - 10-30 мл/мин) значения AUC дабигатрана этексилата и  $T_{1/2}$  возрастали соответственно в 6 и 2 раза, по сравнению с аналогичными показателями у лиц без нарушений функции почек.

У пациентов с фибрилляцией предсердий и умеренной почечной недостаточностью (КК 30-50 мл/мин) концентрации дабигатрана до и после применения препарата были в среднем в 2,29 и в 1,81 раза выше, чем у пациентов без нарушений функции почек. При лечении острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями у пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности (КК 30-50 мл/мин), базальная концентрация дабигатрана в период устойчивого состояния фармакокинетики были в среднем в 1,7 и в 3,4 раза выше, чем у пациентов с КК > 80 мл/мин.

При использовании гемодиализа у пациентов без фибрилляции предсердий было установлено, что количество выведившегося препарата пропорционально скорости тока крови. Длительность диализа, со скоростью тока диализата 700 мл/мин, составляла 4 часа, а скорость тока крови - 200 мл/мин или 350-390 мл/мин. Это приводило к удалению соответственно 50% и 60% концентраций свободного и общего дабигатрана. Антикоагулянтная активность дабигатрана снижалась по мере уменьшения концентраций в плазме, взаимосвязь ФК и ФД не менялась.

#### *Нарушение функции печени*

У пациентов с умеренным нарушением функции печени (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) не было выявлено изменений концентрации дабигатрана в плазме крови по сравнению с пациентами без нарушения функции печени.

#### *Масса тела*

В исследованиях базальные концентрации дабигатрана у пациентов с массой тела >100 кг были примерно на 20% ниже, чем у пациентов с массой тела 50-100 кг. Масса тела у большинства (80,8%) пациентов составляла  $\geq 50$  - <100 кг, в пределах этого диапазона явных различий концентраций дабигатрана не установлено. Данные в отношении пациентов с массой тела  $\leq 50$  кг ограничены.

#### *Пол*

В основных исследованиях по профилактике развития ВТЭ установлено, что воздействие препарата у женщин было примерно в 1,4-1,5 раза (на 40-50%) выше. У пациенток с фибрилляцией предсердий базальные концентрации и концентрации после применения препарата были в среднем в 1,3 (на 30%) выше. Установленные различия не имели клинического значения.



### *Этнические группы*

В сравнительном исследовании фармакокинетики дабигатрана у европейцев и японцев после однократного и повторного приема препарата в исследуемых этнических группах не было выявлено клинически значимых различий. Фармакокинетические исследования у пациентов негроидной расы ограничены, однако имеющиеся данные указывают на отсутствие значимых различий.

### **Показания**

- Профилактика венозных тромбоэмболий у пациентов после ортопедических операций;
- Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий;
- Лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями;
- Профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями.

### **Противопоказания**

- Известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ;
- Тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин);
- Активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза;
- Поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии;
- Существенный риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно-расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты,

сосудистые аневризмы или большие внутрипозвоночные или внутримозговые сосудистые нарушения;

- Одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе, нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, дальтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера;
- Одновременное назначение кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронедарона;
- Нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость;
- Наличие протезированного клапана сердца;
- Возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют).

### **С осторожностью**

При состояниях, повышающих риск кровотечения:

- Возраст 75 лет и старше;
- Умеренное снижение функции почек (КК 30 – 50 мл/мин);
- Одновременное применение ингибиторов Р-гликопротеина (за исключением указанных в разделе «Противопоказания»);
- Масса тела меньше 50 кг;
- Одновременный прием ацетилсалициловой кислоты, НПВП, клопидогрела, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина, а также других препаратов, применение которых может нарушать гемостаз;
- Врожденные или приобретенные заболевания свертывающей системы крови;
- Тромбоцитопения или функциональные дефекты тромбоцитов;
- Недавно проведенная биопсия или перенесенная обширная травма;
- Бактериальный эндокардит;
- Эзофагит, гастрит или гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

### **Способ применения и дозы**

Капсулы следует принимать внутрь, 1 или 2 раза в день независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу.

*Особые указания при изъятии капсул из блистера:*

- оторвите один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации;
- выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу;
- не выдавливайте капсулы через фольгу.

***Применение у взрослых:***

*Профилактика венозных тромбозов (ВТЭ) у пациентов после ортопедических операций:* рекомендованная доза составляет 220 мг 1 раз в сутки (2 капсулы по 110 мг).

*У пациентов с умеренным нарушением функции почек в связи с риском кровотечений* рекомендованная доза составляет 150 мг 1 раз в сутки (2 капсулы по 75 мг).

*Профилактика ВТЭ после эндопротезирования коленного сустава:* применение препарата ПРАДАКСА следует начинать через 1-4 ч после завершения операции с приема 1 капсулы (110 мг) с последующим увеличением дозы до 2 капсул (220 мг) однократно в сутки в течение последующих 10 дней. Если гемостаз не достигнут, лечение следует отложить. Если лечение не началось в день операции, терапию следует начинать с приема 2 капсул (220 мг) однократно в сутки.

*Профилактика ВТЭ после эндопротезирования тазобедренного сустава:* применение препарата ПРАДАКСА следует начинать через 1-4 ч после завершения операции с приема 1 капсулы (110 мг) с последующим увеличением дозы до 2 капсул (220 мг) однократно в сутки в течение последующих 28-35 дней. Если гемостаз не достигнут, лечение следует отложить. Если лечение не началось в день операции, терапию следует начинать с приема 2 капсул (220 мг) однократно в сутки.

*Профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий:* рекомендуется применение препарата ПРАДАКСА в суточной дозе 300 мг (1 капсула по 150 мг 2 раза в день). Терапия должна продолжаться пожизненно.

*Лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями:* рекомендуется применение препарата ПРАДАКСА в суточной дозе 300 мг (1 капсула по 150 мг 2 раза в день) после парентерального лечения антикоагулянтами, проводящимся в течение, как минимум, 5 дней. Терапия должна продолжаться до 6 месяцев.

*Профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями:* рекомендуется применение препарата ПРАДАКСА в суточной дозе 300 мг (1 капсула по 150 мг 2 раза в день). Терапия может продолжаться пожизненно, в зависимости от индивидуальных факторов риска.

### **Применение в особых группах пациентов**

#### ***Применение у детей***

У пациентов до 18 лет эффективность и безопасность препарата ПРАДАКСА не изучали, поэтому применение у детей не рекомендуется (см. раздел «Противопоказания»).

#### ***Нарушение функции почек***

Перед терапией, во избежание назначения препарата пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин), необходимо предварительно оценить клиренс креатинина. В связи с отсутствием данных по применению препарата у пациентов с *тяжелыми* нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин) применение препарата ПРАДАКСА противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Функция почек должна оцениваться в процессе лечения, когда возникает подозрение о возможном снижении или ухудшении функции почек (например, при гиповолемии, дегидратации, одновременном применении определенных лекарственных препаратов и т.п.).

В ходе клинической разработки препарата ПРАДАКСА в качестве метода оценки функции почек использовался расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта (Cocroft-Gault method).

Дабигатран выводится при гемодиализе; однако клинический опыт применения у пациентов, которым проводится гемодиализ, ограничен.

При применении препарата ПРАДАКСА с целью *профилактики венозных тромбоэмболий у пациентов после ортопедических операций* при умеренных нарушениях функции почек (КК 30 - 50 мл/мин) суточная доза препарата должна быть снижена до 150 мг (2 капсулы по 75 мг 1 раз в день).

При применении препарата ПРАДАКСА с целью *профилактики инсульта, системных тромбоэмболий и снижения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий* при умеренных нарушениях функции почек (КК 30 - 50 мл/мин) коррекции дозы не требуется. Рекомендуется применение препарата в суточной дозе 300 мг (по 1 капсуле 150 мг 2 раза в день). Функция почек должна оцениваться как минимум один раз в год.

При применении препарата ПРАДАКСА с целью лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями при КК > 30 мл/мин коррекции дозы не требуется. Рекомендуется применение препарата в суточной дозе 300 мг (по 1 капсуле 150 мг 2 раза в день).

При применении препарата ПРАДАКСА с целью профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями, при умеренных нарушениях функции почек (КК 30-50 мл/мин) коррекции дозы не требуется. Рекомендуется применение препарата в суточной дозе 300 мг (по 1 капсуле 150 мг 2 раза в день). Функция почек должна оцениваться как минимум один раз в год.

#### ***Применение у пожилых пациентов***

В связи с тем, что повышение экспозиции препарата у пожилых пациентов (старше 75 лет) часто обусловлено снижением функции почек, перед назначением препарата необходимо оценить функцию почек. Почечная функция должна оцениваться как минимум один раз в год или чаще, в зависимости от клинической ситуации. Коррекцию дозы препарата следует проводить в зависимости от тяжести нарушений функции почек (см. «Нарушение функции почек»).

*Профилактика венозных тромбоэмболий у пожилых пациентов (старше 75 лет) после ортопедических операций:* опыт применения ограничен. Рекомендуемая доза - 150 мг (2 капсулы по 75 мг однократно).

При применении препарата ПРАДАКСА у пожилых пациентов старше 80 лет с целью профилактики инсульта, системных тромбоэмболий и снижения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий препарат ПРАДАКСА следует принимать в суточной дозе 220 мг (1 капсула по 110 мг 2 раза в сутки).

*Лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями, у пациентов старше 75 лет:* коррекции дозы не требуется. Рекомендуется применение препарата в суточной дозе 300 мг (по 1 капсуле 150 мг 2 раза в день).

*Профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями, у*

*пациентов старше 75 лет:* коррекции дозы не требуется. Рекомендуется применение препарата в суточной дозе 300 мг (по 1 капсуле 150 мг 2 раза в день).

#### ***Влияние массы тела***

*Профилактика венозных тромбозов (ВТЭ) у пациентов после ортопедических операций:* у пациентов с массой тела менее 50 кг и более 110 кг опыт применения ограничен. В соответствии с фармакокинетическими и клиническими данными коррекции дозы не требуется. Однако, за такими пациентами рекомендуется наблюдать.

*Профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий:* в соответствии с фармакокинетическими и клиническими данными коррекции дозы не требуется. Однако, за пациентами с массой тела менее 50 кг рекомендуется наблюдать.

*Лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями:* не требуется коррекции дозы в зависимости от массы тела.

*Профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями:* не требуется коррекции дозы в зависимости от массы тела.

#### ***Одновременное применение препарата ПРАДАКСА с активными ингибиторами Р-гликопротеина (амиодарон, хинидин, верапамил) с целью профилактики венозных тромбозов у пациентов после ортопедических операций:***

При одновременном применении с амиодароном, хинидином или верапамилом, дозу препарата ПРАДАКСА следует уменьшить до 150 мг 1 раз в день (2 капсулы по 75 мг) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациентам, принимающим препарат ПРАДАКСА после ортопедических операций, не рекомендуется одновременно начинать применение верапамила и подключать его к терапии в дальнейшем.

*Профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий:* коррекции дозы не требуется, пациентам рекомендуется применение препарата в суточной дозе 300 мг (1 капсула по 150 мг 2 раза в день).

*Лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями:* коррекции дозы не требуется. Рекомендуется применение препарата в суточной дозе 300 мг (по 1 капсуле 150 мг 2 раза в день).

*Профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями:* коррекции дозы не требуется. Рекомендуется применение препарата в суточной дозе 300 мг (по 1 капсуле 150 мг 2 раза в день).

***Применение у пациентов с повышенным риском кровотечений***

*Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий:* присутствие таких факторов как возраст 75 лет или старше, умеренное снижение функции почек (КК 30-50 мл/мин), одновременное применение ингибиторов Р-гликопротеина, антиагрегантов или указание на желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе могут повышать риск кровотечения (см. «Особые указания»). У пациентов с одним или более указанных факторов риска, по усмотрению врача, возможно снижение суточной дозы препарата ПРАДАКСА до 220 мг (прием 1 капсулы 110 мг 2 раза в сутки).

*Лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями:* присутствие таких факторов как возраст 75 лет или старше, умеренное снижение функции почек (КК 30-50 мл/мин) или указание на желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе могут повышать риск кровотечения (см. «Особые указания»).

У пациентов с одним фактором риска коррекции дозы не требуется. Для пациентов с несколькими факторами риска клинические данные ограничены. У таких пациентов препарат должен применяться только в случаях, когда ожидаемая польза превышает риск кровотечения.

*Профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями:* присутствие таких факторов как возраст 75 лет или старше, умеренное снижение функции почек (КК 30-50 мл/мин) или указание на желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе могут повышать риск кровотечения (см. «Особые указания»).

У пациентов с одним фактором риска коррекции дозы не требуется. Для пациентов с несколькими факторами риска клинические данные ограничены. У таких пациентов препарат должен применяться только в случаях, когда ожидаемая польза превышает риск кровотечения.

***Переход от применения препарата ПРАДАКСА к парентеральному применению антикоагулянтов***

*Профилактика венозных тромбозов у пациентов после ортопедических операций:* парентеральное введение антикоагулянтов следует начинать через 24 ч после приема последней дозы препарата ПРАДАКСА.

*Профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий:* парентеральное применение антикоагулянтов следует начинать через 12 ч после приема последней дозы препарата ПРАДАКСА.

*Лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями:* парентеральное применение антикоагулянтов следует начинать через 12 ч после приема последней дозы препарата ПРАДАКСА.

*Профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями:* парентеральное применение антикоагулянтов следует начинать через 12 ч после приема последней дозы препарата ПРАДАКСА.

#### ***Переход от парентерального применения антикоагулянтов к применению препарата ПРАДАКСА***

Первая доза препарата ПРАДАКСА назначается вместо отменяемого антикоагулянта в интервале 0-2 ч перед сроком очередной инъекции альтернативной терапии или одновременно с прекращением постоянной инфузии (например, внутривенного применения нефракционированного гепарина, НФГ).

#### ***Переход от применения антагонистов витамина К к применению препарата ПРАДАКСА***

*Профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий:* применение антагонистов витамина К прекращают, применение препарата ПРАДАКСА возможно при МНО < 2,0.

*Лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями:* применение антагонистов витамина К прекращают, применение препарата ПРАДАКСА возможно при МНО < 2,0.

*Профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями:* применение антагонистов витамина К прекращают, применение препарата ПРАДАКСА возможно при МНО < 2,0.



***Переход от применения препарата ПРАДАКСА к применению антагонистов витамина К***

*Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий:* при клиренсе креатинина  $\geq 50$  мл/мин применение антагонистов витамина К возможно за 3 дня, а при клиренсе креатинина 30-50 мл/мин - за 2 дня до отмены препарата ПРАДАКСА.

*Лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями:* при клиренсе креатинина  $\geq 50$  мл/мин применение антагонистов витамина К возможно за 3 дня, а при клиренсе креатинина 30-50 мл/мин - за 2 дня до отмены препарата ПРАДАКСА.

*Профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями:* при клиренсе креатинина  $\geq 50$  мл/мин применение антагонистов витамина К возможно за 3 дня, а при клиренсе креатинина 30-50 мл/мин - за 2 дня до отмены препарата ПРАДАКСА.

***Кардиоверсия***

*Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий*

Проведение плановой или экстренной кардиоверсии не требует отмены терапии препарата ПРАДАКСА.

***Пропущенная доза***

*Профилактика венозных тромбоэмболий у пациентов после ортопедических операций:* рекомендуется принять обычную суточную дозу ПРАДАКСА в обычное время на следующий день. В случае пропуска отдельных доз не следует принимать двойную дозу препарата.

*Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий:*

пропущенную дозу препарата ПРАДАКСА можно принять в том случае, если до приема очередной дозы препарата остается 6 ч и более; если срок составил менее 6 ч, пропущенную дозу принимать не следует. В случае пропуска отдельных доз не следует принимать двойную дозу препарата.

*Лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями:*

пропущенную дозу препарата ПРАДАКСА можно принять в том случае, если до приема очередной дозы препарата остается 6 ч и более; если срок составил менее 6 ч, пропущенную дозу принимать не следует. В случае пропуска отдельных доз не следует принимать двойную дозу препарата.

*Профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями:* пропущенную дозу препарата ПРАДАКСА можно принять в том случае, если до приема очередной дозы препарата остается 6 ч и более; если срок составил менее 6 ч, пропущенную дозу принимать не следует. В случае пропуска отдельных доз не следует принимать двойную дозу препарата.

### **Побочное действие**

*Побочные эффекты, выявленные при применении препарата*

- *с целью профилактики ВТЭ после ортопедических операций;*
- *для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий;*
- *для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями;*
- *для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями.*

Классификация побочных реакций по частоте развития (количество зарегистрированных случаев/количество пациентов):

*очень часто* - до 1/10 случаев;

*часто* - от 1/100 до 1/10 случаев;

*редко* - от 1/1000 до 1/100 случаев;

*неизвестно* – побочные эффекты из опыта использования не могут быть оценены на основе имеющихся данных;

*не применимо* – побочный эффект не выявлен при применении по данному показанию.

Системно-органный	Показание			
	Профилактика	Профилактика	Лечение острого	Профилактика

класс/ Побочный эффект	инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий.	венозных тромбозов у пациентов после ортопедических операций.	тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями.	рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями.
	Частота возникновения			
<i>Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической системы:</i>				
анемия	часто	не часто	не часто	редко
тромбоцитопения	не часто	редко	редко	редко
<i>Нарушения со стороны иммунной системы:</i>				
реакции гиперчувствительности	не часто	не часто	не часто	не часто
- крапивница	редко	редко	редко	редко
- кожная сыпь	не часто	редко	не часто	не часто
- кожный зуд	не часто	редко	редко	редко
- бронхоспазм	неизвестно	неизвестно	неизвестно	неизвестно
ангионевротический отек	редко	редко	редко	редко
анафилактические реакции	неизвестно	неизвестно	неизвестно	неизвестно
<i>Нарушения со стороны нервной системы:</i>				
внутричерепное кровоизлияние	не часто	редко	редко	редко
<i>Нарушения со стороны сосудов:</i>				
гематома	не часто	не часто	не часто	не часто
кровоизлияние	не часто	редко	не часто	не часто
<i>Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения:</i>				
носовое кровоизлияние	часто	не часто	часто	часто

кровохарканье	не часто	редко	не часто	не часто
<i>Нарушения со стороны ЖКТ:</i>				
желудочно-кишечные кровотечения	часто	не часто	часто	часто
ректальные кровотечения	не часто	не часто	часто	часто
геморроидальные кровотечения	не часто	не часто	редко	не часто
боль в животе	часто	редко	не часто	не часто
диарея	часто	не часто	не часто	не часто
диспепсия	часто	редко	часто	часто
тошнота	часто	не часто	не часто	не часто
изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, в том числе язва пищевода	не часто	редко	не часто	редко
гастроэзофагит	не часто	редко	не часто	не часто
гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	не часто	редко	не часто	не часто
рвота	не часто	не часто	не часто	не часто
дисфагия	не часто	редко	редко	редко
<i>Нарушения со стороны гепатобилиарной системы:</i>				
повышение активности «печеночных» трансаминаз	редко	не часто	не часто	не часто
нарушение функции печени	не часто	часто	не часто	не часто
гипербилирубинемия	редко	не часто	неизвестно	неизвестно
<i>Изменения со стороны кожи и подкожных тканей:</i>				
кожный геморрагический синдром	часто	не часто	часто	часто
<i>Скелетно-мышечные нарушения, нарушения со стороны соединительной ткани и костей:</i>				
гемартроз	редко	не часто	не часто	редко

<i>Изменения со стороны почек и мочевыводящих путей:</i>				
урогенитальные кровотечения	часто	не часто	часто	часто
гематурия	часто	не часто	часто	часто
<i>Нарушения общего характера и изменения в месте проведения инъекций:</i>				
кровотечения из места инъекции	редко	редко	редко	редко
кровотечения из места введения катетера	редко	редко	редко	редко
<i>Повреждения, токсичность и осложнения от процедур:</i>				
посттравматическое кровотечение	редко	не часто	не часто	редко
кровотечения из места операционного доступа	редко	редко	редко	редко
<i>Дополнительные специфичные побочные эффекты, выявленные при профилактике венозных тромбозов у пациентов, которым проведены ортопедические операции</i> <i>Нарушения со стороны сосудов:</i>				
кровотечение из операционной раны	не применимо	не часто	не применимо	не применимо
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения:</i>				
кровянистые выделения	не применимо	редко	не применимо	не применимо
<i>Повреждения, токсичность и осложнения послеоперационной обработки:</i>				
гематома после проведения обработки раны	не применимо	не часто	не применимо	не применимо
кровотечение после проведения обработки раны	не применимо	не часто	не применимо	не применимо
анемия в послеоперационном периоде	не применимо	редко	не применимо	не применимо

выделения из раны после проведения процедур	не применимо	не часто	не применимо	не применимо
секреция из раны	не применимо	не часто	не применимо	не применимо
<i>Хирургические и терапевтические процедуры:</i>				
дренаж раны	не применимо	редко	не применимо	не применимо
дренаж после обработки раны	не применимо	редко	не применимо	не применимо

### **Передозировка**

Передозировка при применении препарата ПРАДАКСА может сопровождаться геморрагическими осложнениями, что обусловлено фармакодинамическими особенностями препарата. При возникновении кровотечения применение препарата прекращают. Показано симптоматическое лечение. Специфического антидота нет. Учитывая основной путь выведения дабигатрана (почками), рекомендуется обеспечить адекватный диурез. Проводят хирургический гемостаз и восполнение объема циркулирующей крови (ОЦК). Возможно использование свежей цельной крови или переливание свежезамороженной плазмы. Поскольку дабигатран обладает низкой способностью к связыванию с белками плазмы крови, препарат может выводиться при гемодиализе, однако клинический опыт по использованию диализа в этих ситуациях ограничен (см. раздел «Фармакокинетика»).

При передозировке препарата ПРАДАКСА возможно использование концентратов факторов свертывания (активированных или неактивированных) или рекомбинантного фактора VIIa. Существуют экспериментальные данные, подтверждающие эффективность этих средств в противодействие антикоагулянтному эффекту дабигатрана, однако специальных клинических исследований не проводилось.

В случае развития тромбоцитопении, или при применении антиагрегантов длительного действия, может быть рассмотрен вопрос о применении тромбоцитарной массы.

Для ситуаций, когда требуется быстрое устранение активности, существует специфический антидот дабигатрана (МНН: идаруцизумаб), являющийся антагонистом по отношению к фармакодинамическому действию препарата ПРАДАКСА.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Совместное применение препарата ПРАДАКСА с лекарственными средствами, влияющими на гемостаз или систему коагуляции, включая нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин, ацетилсалициловую кислоту, нестероидные противовоспалительные препараты, антагонисты витамина К, может существенно повысить риск развития кровотечений.

#### *Фармакокинетические взаимодействия*

Дабигатрана этексилат и дабигатран не метаболизируются ферментами микросомального окисления печени, и не являются ни индукторами, ни ингибиторами активности изоферментами цитохрома P450. Поэтому предполагается, что у дабигатрана отсутствуют клинически значимые фармакокинетические лекарственные взаимодействия с препаратами, метаболизм которых осуществляется изоферментами цитохрома P450. В клинических исследованиях у здоровых добровольцев не выявлены какие-либо взаимодействия дабигатрана с аторвастатином (субстрат CYP3A4) и диклофенаком (субстрат CYP2C9).

#### *Взаимодействия с ингибиторами/индукторами*

#### *P-гликопротеина:*

субстратом для транспортной молекулы P-гликопротеина является пролекарство дабигатрана этексилат, но не дабигатран. Поэтому проводилось изучение совместного применения с ингибиторами и индукторами транспортера P-гликопротеина. Одновременное использование ингибиторов P-гликопротеина (амиодарона, верапамила, хинидина, кетоконазола для системного применения, дронедакона, тикагрелора и кларитромицина) приводит к увеличению концентрации дабигатрана в плазме крови.

*Одновременное применение с ингибиторами P-гликопротеина:* одновременное применение с такими ингибиторами P-гликопротеина, как кетоконазол для системного применения, циклоспорин, итраконазол, такролимус и дронедакон противопоказано. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении с ингибиторами P-гликопротеина (напр.: амиодарон, хинидин, верапамил и тикагрелор).

*Амиодарон.* При одновременном применении дабигатрана этексилата с однократной дозой амиодарона (600 мг), принимавшегося внутрь, степень и скорость всасывания амиодарона и активного его метаболита, дезэтиламиодарона, не изменялись. Значения AUC и  $C_{max}$  дабигатрана увеличивались примерно в 1,6 и 1,5 раз (на 60% и 50%) соответственно.

В исследовании у пациентов с фибрилляцией предсердий концентрация дабигатрана увеличивалась не более чем на 14%, повышение риска кровотечений не было зарегистрировано. Рекомендуется наблюдение за пациентами, применяющими одновременно амиодарон и дабигатрана этексилат в отношении риска кровотечения, в

особенности, при наличии почечной недостаточности (от слабой до умеренно выраженной).

*Дронедарон.* После одновременного применения дабигатрана этексилата и дронедаарона в дозе 400 мг однократно,  $AUC_{0-\infty}$  и  $C_{max}$  дабигатрана увеличиваются в 2,1 и 1,9 раз (на 114% и 87%) соответственно, а после многократного применения дронедаарона в дозе 400 мг в день – в 2,4 и 2,3 (на 136% и 125%) соответственно. После однократного и многократного применения дронедаарона через 2 часа после приема дабигатрана этексилата  $AUC_{0-\infty}$  возрастала в 1,3 и 1,6 раз, соответственно. Дронедаарон не влиял на конечный  $T_{1/2}$  и почечный клиренс дабигатрана. Одновременное применение препарата ПРАДАКСА и дронедаарона противопоказано.

*Тикагрелор.* После одновременного применения однократной дозы (75 мг) дабигатрана этексилата с нагрузочной дозой тикагрелора (180 мг) значения  $AUC_{0-\infty}$  и  $C_{max}$  дабигатрана увеличиваются в 1,73 и 1,95 раз (на 73% и 95%) соответственно. После многократного приема тикагрелора (90 мг два раза в день) это повышение воздействия дабигатрана (в отношении  $AUC_{0-\infty}$  и  $C_{max}$ ) уменьшалось, соответственно, до 1,56 раза (до 56%) и до 1,46 раза (до 46%).

Концентрация дабигатрана у здоровых добровольцев повышалась в 1,26 раз (до 26%) при совместном применении с тикагрелором в стационарном состоянии или в 1,49 раз (до 49%) при применении нагрузочной дозы тикагрелора с совместным применением дабигатрана этексилата, принимавшегося в дозе 110 мг два раза в сутки. Повышение концентрации было менее выраженным, если нагрузочная доза (180 мг) тикагрелора принималась через два часа после приема дабигатрана (до 27%). Совместное назначение нагрузочной дозы (180 мг) тикагрелора и 110 мг дабигатрана этексилата (в стационарном состоянии) увеличивало показатели  $AUC_{t,ss}$  и  $C_{max,ss}$  дабигатрана в 1,49 раз и 1,65 раз (+49% и 65%), соответственно, по сравнению с приемом только дабигатрана этексилата. Если нагрузочная доза 180 мг тикагрелора давалась через 2 часа после приема 110 мг дабигатрана этексилата (в стационарном состоянии), степень повышения  $AUC_{t,ss}$  и  $C_{max,ss}$  дабигатрана уменьшалась до 1,27-кратной и 1,24-кратной (+27% и 24%), соответственно, по сравнению с приемом только дабигатрана этексилата. Совместное назначение 90 мг тикагрелора x 2 раза в сутки (поддерживающая доза) со 110 мг дабигатрана этексилата повышала скорректированные показатели  $AUC_{t,ss}$  и  $C_{max,ss}$  в 1,26 раз и в 1,29 раз, соответственно, по сравнению с приемом только дабигатрана этексилата.

*Верапамил.* При одновременном применении дабигатрана этексилата с верапамилом, назначавшимся перорально, значения  $C_{max}$  и  $AUC$  дабигатрана увеличивались в зависимости от времени применения и лекарственной формы верапамила.



Наибольшее повышение эффекта дабигатрана наблюдалось при использовании первой дозы верапамила в лекарственной форме с немедленным высвобождением, которая применялась за 1 ч до приема дабигатрана этексилата ( $C_{\max}$  повысилась на 180%, а AUC – на 150%). При использовании лекарственной формы верапамила с замедленным высвобождением этот эффект прогрессивно снижался ( $C_{\max}$  повысилась на 90%, а AUC – на 70%), также как при использовании многократных доз верапамила ( $C_{\max}$  повысилась на 60%, а AUC – на 50%), что может объясняться индукцией Р-гликопротеина в ЖКТ при длительном применении верапамила.

При использовании верапамила через 2 ч после приема дабигатрана этексилата клинически значимых взаимодействий не наблюдалось ( $C_{\max}$  повышалась на 10%, а AUC – на 20%), поскольку через 2 ч дабигатран полностью всасывается (см. раздел «Способ применения и дозы»).

В исследовании у пациентов с фибрилляцией предсердий концентрация дабигатрана увеличивалась не более чем на 21%, повышение риска кровотечений не было зарегистрировано.

Данные о взаимодействии дабигатрана этексилата с верапамилем, введенным парентерально, отсутствуют; клинически значимого взаимодействия не ожидается.

*Кетоконазол.* Кетоконазол для системного применения после однократного назначения в дозе 400 мг увеличивает  $AUC_{0-\infty}$  и  $C_{\max}$  дабигатрана примерно в 2,4 раза (на 138% и 135%) соответственно, а после многократного назначения кетоконазола в дозе 400 мг в день – примерно в 2,5 раза (на 153% и 149%) соответственно. Кетоконазол не влиял на  $T_{\max}$  и конечный  $T_{1/2}$ . Одновременное применение препарата ПРАДАКСА и кетоконазола для системного применения противопоказано.

*Кларитромицин.* При одновременном применении кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза в день с дабигатрана этексилатом клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не наблюдалось ( $C_{\max}$  повысилась на 15%, а AUC – на 19%).

*Хинидин.* Значения  $AUC_{\tau,ss}$  и  $C_{\max,ss}$  дабигатрана при применении 2 раза в сутки в случае одновременного назначения с хинидином в дозе 200 мг каждые 2 ч до достижения суммарной дозы 1000 мг повышались в среднем, соответственно, на 53% и на 56%.

Взаимодействие с итраконазолом, такролимусом и циклоспорином не изучалось, однако из данных *in vitro* можно ожидать схожего эффекта, как и от взаимодействия с кетоконазолом. Одновременное применение этих ингибиторов Р-гликопротеина противопоказано.

*Одновременное применение с субстратами для Р-гликопротеина*

*Дигоксин.* В исследовании, проведенном с участием 24 здоровых испытуемых, при одновременном назначении препарата ПРАДАКСА® с дигоксином не наблюдалось изменений концентрации дигоксина и клинически значимых изменений концентрации дабигатрана. При одновременном применении дабигатрана этексилата с дигоксином, являющимся субстратом Р-гликопротеина, фармакокинетического взаимодействия не наблюдалось. Ни дабигатран, ни пролекарство дабигатрана этексилат не являются клинически значимыми ингибиторами Р-гликопротеина.

*Одновременное применение с индукторами Р-гликопротеина*

Следует избегать одновременного назначения препарата ПРАДАКСА и индукторов Р-гликопротеина, поскольку совместное применение приводит к снижению воздействия дабигатрана (см. раздел «Особые указания»).

*Рифампицин.* Предварительное применение тест-индуктора рифампицина в дозе 600 мг в день в течение 7 дней приводило к снижению воздействия дабигатрана. После отмены рифампицина этот индуктивный эффект снижался, на 7 день эффект дабигатрана был близок к исходному уровню. В течение последующих 7 дней дальнейшего увеличения биодоступности дабигатрана не наблюдалось.

Через 7 дней лечения рифампицином в дозе 600 мг ежедневно ППК<sub>0-∞</sub> и С<sub>max</sub> общего дабигатрана были снижены на 67% и 66% по сравнению с референсным лечением, соответственно.

Предполагается, что другие индукторы Р-гликопротеина, такие, как зверобой продырявленный или карбамазепин, могут также снижать концентрацию дабигатрана в плазме крови и должны применяться с осторожностью.

*Одновременное применение с антиагрегантами*

Совместное применение препарата ПРАДАКСА с лекарственными средствами, влияющими на гемостаз или систему коагуляции, включая нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин, ацетилсалициловую кислоту, нестероидные противовоспалительные препараты, антагонисты витамина К, может существенно повысить риск развития кровотечений.

*Нефракционированный гепарин:* можно применять в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера.

*Ацетилсалициловая кислота (АСК).*

Эффект одновременного применения дабигатрана этексилата и АСК на риск развития кровотечений был изучен у пациентов с фибрилляцией предсердий в рандомизированном исследовании II фазы совместного применения с АСК.

При изучении одновременного применения дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза в день и АСК у пациентов с фибрилляцией предсердий установлено, что риск кровотечений может повышаться с 12% до 18% (при использовании АСК в дозе 81 мг) и до 24% (при использовании АСК в дозе 325 мг).

*НПВП.* Применявшиеся НПВП (нестероидные противовоспалительные препараты) для краткосрочной анальгезии после операций не повышали риск кровотечений при одновременном использовании с дабигатрана этексилатом. Длительное применение НПВП увеличивало риск кровотечения примерно на 50%, как при совместном применении дабигатрана этексилата, так и варфарина.

Необходим тщательный контроль за признаками кровотечения, в связи с риском развития при совместном применении с НПВП ( $T_{1/2}$  более 12 ч).

*Низкомолекулярный гепарин:* специальных исследований по одновременному применению дабигатрана этексилата и низкомолекулярных гепаринов, таких как эноксапарин, не проводилось.

Через 24 часа после 3-х дневного лечения (40 мг один раз в день) эноксапарином экспозиция дабигатрана была ниже, чем после приема разовой дозы 220 мг дабигатрана этексилата.

Высокая активность анти-FXa/FII наблюдалась после применения дабигатрана этексилата с эноксапарином по сравнению с лечением только дабигатрана этексилатом.

Считается, что это связано с действием эноксапарина и не имеет клинического значения.

Другие тесты, связанные с антикоагулянтным действием дабигатрана, значительно не изменялись при предшествующем лечении эноксапарином.

*Клопидогрел.* Установлено, что одновременное применение дабигатрана этексилата и клопидогрела не приводит к дополнительному увеличению времени капиллярного кровотечения в сравнении с монотерапией клопидогрелом. Кроме того, показано, что значения  $AUC_{\tau,ss}$  и  $C_{max,ss}$  дабигатрана, а также параметры свертывания крови, которые контролировались для оценки эффекта дабигатрана (АЧТВ, экариновое время свертывания или тромбиновое время (анти FIIa), а также степень ингибирования агрегации тромбоцитов (основной показатель эффекта клопидогрела) во время комбинированной терапии не изменялись по сравнению с соответствующими

показателями в монотерапии. При использовании «нагрузочной» дозы клопидогрела (300 или 600 мг) значения  $AUC_{\tau,ss}$  и  $C_{max,ss}$  дабигатрана повышались на 30-40%.

*Одновременное применение с препаратами, повышающими рН содержимого желудка*

Выявленные в ходе популяционного анализа изменения фармакокинетических параметров дабигатрана под влиянием ингибиторов протонной помпы и антацидных препаратов оказались клинически незначимыми, поскольку степень выраженности этих изменений была небольшой (снижение биодоступности не было значимым для антацидов, а для ингибиторов протонной помпы составляло 14,6%). Установлено, что одновременное применение ингибиторов протонной помпы не сопровождается снижением концентрации дабигатрана и в среднем лишь незначительно снижает концентрацию препарата в плазме крови (на 11%). Поэтому одновременное применение ингибиторов протонной помпы, по-видимому, не ведет к повышению частоты инсульта или системных тромбоэмболий, особенно в сравнении с варфарином, и, следовательно, снижение биодоступности дабигатрана, вызываемое одновременным применением пантопразола, вероятно, не имеет клинической значимости.

*Пантопризол.* При совместном применении дабигатрана этексилата и пантопризола наблюдалось снижение  $AUC$  дабигатрана на 30%. Пантопризол и другие ингибиторы протонной помпы применялись совместно с дабигатрана этексилатом в клинических исследованиях, влияние на риск кровотечения или эффективность не наблюдалось.

*Ранитидин.* Ранитидин при применении одновременно с дабигатрана этексилатом, не оказывал значимого влияния на степень всасывания дабигатрана.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Данные о применении дабигатрана этексилата во время беременности отсутствуют.

Потенциальный риск у человека неизвестен.

В экспериментальных исследованиях не установлено неблагоприятного воздействия на фертильность или постнатальное развитие новорождённых.

Женщинам репродуктивного возраста следует избегать наступления беременности при лечении препаратом ПРАДАКСА. При наступлении беременности применение препарата не рекомендуется, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск.

При необходимости применения препарата в период грудного вскармливания, в связи с отсутствием клинических данных, грудное вскармливание рекомендуется прекратить (в качестве меры предосторожности).

## **Особые указания**

### *Риск развития кровотечений*

Применение препарата ПРАДАКСА, также как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения.

Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяться не должен, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО.

Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или экаринового времени свертывания. В случае, когда эти тесты не доступны, следует использовать тест для определения АЧТВ.

В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения.

В фармакокинетических исследованиях ПРАДАКСА показано, что у пациентов со сниженной функцией почек (в том числе у пожилых пациентов) наблюдается повышение экспозиции препарата. Применение препарата ПРАДАКСА противопоказано в случае выраженных нарушений функции почек ( $КК < 30$  мл/мин).

В случае развития острой почечной недостаточности препарат ПРАДАКСА следует отменить.

К повышению концентрации дабигатрана в плазме могут приводить следующие факторы: снижение функции почек ( $КК 30-50$  мл/мин), возраст  $\geq 75$  лет, одновременное применение ингибитора Р-гликопротеина. Наличие одного или нескольких таких факторов может повышать риск кровотечения (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Совместное применение препарата ПРАДАКСА с лекарственными средствами, влияющими на гемостаз или систему коагуляции, включая нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин, ацетилсалициловую кислоту, нестероидные противовоспалительные препараты, антагонисты витамина К, может существенно повысить риск развития кровотечений.

Не изучалось, но может повышать риск кровотечений одновременное применение препарата ПРАДАКСА со следующими препаратами: фондапаринукс натрия, тромболитические препараты, блокаторы гликопротеиновых GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, тиклопидин, декстран, ривароксабан и ингибиторы P-гликопротеина (итраконазол, такролимус, циклоспорин, ритонавир, нелфинавир и саквинавир).

Риск кровотечений может повышаться за счет фармакологического взаимодействия у пациентов, одновременно принимающих селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина. Также риск кровотечений может повышаться при одновременном применении антиагрегантов и других антикоагулянтов.

Совместное применение дронедарона и дабигатрана противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение тикагрелора может увеличивать воздействие дабигатрана и может приводить к фармакодинамическому взаимодействию, результатом которого может стать повышение риска кровотечений.

#### *Профилактика венозных тромбозов у пациентов после ортопедических операций*

Установлено, что применение НПВП для кратковременной анестезии при хирургических вмешательствах одновременно с препаратом ПРАДАКСА не сопровождается повышенным риском кровотечений. Имеются ограниченные данные о регулярном применении НПВП (имеющих  $T_{1/2}$  менее 12 ч) на фоне лечения препаратом ПРАДАКСА, данных о повышении риска кровотечений не получено.

#### *Профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий*

Одновременное применение препарата ПРАДАКСА, антиагрегантов (включая АСК и клопидогрел) и НПВП увеличивает риск кровотечения. В особенности одновременное применение антиагрегантов или сильных ингибиторов P-гликопротеина увеличивает риск больших кровотечений, в том числе желудочно-кишечных кровотечений, у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет. Если возникают клинические подозрения на кровотечение, рекомендуется проведение соответствующих исследований, таких как анализ кала на скрытую кровь или определения уровня гемоглобина (на предмет его снижения).

Применение фибринолитических препаратов может рассматриваться только в случае, если показатели ТВ, ЭВС или АЧТВ у пациента не превышают верхнюю границу нормы местного референсного диапазона.

При повышении риска кровотечений (например, при недавно проведенной биопсии или перенесенной обширной травме, бактериальном эндокардите) требуется контроль состояния пациента с целью своевременного обнаружения признаков кровотечения.

#### *Взаимодействие с индукторами Р-гликопротеина*

Применение внутрь совместно с ПРАДАКСА индуктора Р-гликопротеина рифампицина снижало концентрацию дабигатрана в плазме. Предполагается, что другие индукторы Р-гликопротеина, такие, как зверобой продырявленный или карбамазепин, могут также снижать концентрацию дабигатрана в плазме крови и должны применяться с осторожностью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

#### *Хирургические операции и вмешательства*

У пациентов, применяющих препарат ПРАДАКСА при проведении хирургических операций или инвазивных процедур, повышается риск кровотечений. Поэтому при проведении хирургических вмешательств следует отменить препарат ПРАДАКСА (см. также раздел «Фармакокинетика»).

#### *Предоперационный период*

Перед проведением инвазивных процедур или хирургических операций препарат ПРАДАКСА отменяют, по крайней мере, за 24 ч до их проведения. У пациентов с повышенным риском кровотечений или перед проведением обширных операций, требующих полного гемостаза, следует прекратить применение препарата ПРАДАКСА за 2-4 дня до операции. У пациентов с почечной недостаточностью клиренс дабигатрана может удлиняться.

При отмене препарата следует учитывать следующую информацию:

КК	T <sub>1/2</sub>	Прекращение приема	
(мл/мин)		препарата перед плановой хирургической операцией	
		Высокий риск кровотечения или проведение большой операции	Стандартный риск
≥ 80	~ 13	За 2 дня	За 24 ч
≥ 50-	~ 15	За 2-3 дня	За 1-2 дня

<80			
≥30-	~ 18	За 4 дня	За 2-3 дня
<50			(>48 ч)

Это следует принимать во внимание перед проведением любых процедур (см. также раздел «Фармакокинетика»).

Препарат ПРАДАКСА противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (КК < 30 мл/мин), но если препарат все же применяют, отменять его следует не менее чем за 5 дней до операции.

В случае необходимости проведения экстренного хирургического вмешательства прием препарата ПРАДАКСА необходимо временно прекратить. Хирургическое вмешательство, при наличии такой возможности, целесообразно выполнять не ранее, чем через 12 ч после последнего приема ПРАДАКСА. Если операция не может быть отложена, риск кровотечения может повышаться (в случае кардиоверсии см. «Способ применения и дозы»). В таком случае следует оценить соотношение риска кровотечения и необходимости экстренного проведения вмешательства.

#### *Спинальная анестезия/эпидуральная анестезия/люмбальная пункция*

Такие процедуры, как спинномозговая анестезия, могут потребовать полного восстановления гемостаза.

В случае травматичной или повторной спинномозговой пункции и длительного использования эпидурального катетера может повышаться риск развития спинномозгового кровотечения или эпидуральной гематомы. Первую дозу препарата ПРАДАКСА следует принимать не ранее, чем через 2 ч после удаления катетера. Необходим контроль состояния пациентов для исключения неврологических симптомов, которые могут быть обусловлены спинномозговым кровотечением или эпидуральной гематомой.

#### *Период после проведения процедуры*

Применение препарата ПРАДАКСА можно продолжить по достижении полного гемостаза.

В случае появления желудочно-кишечных симптомов рекомендуется принимать препарат ПРАДАКСА с пищей и/или с ингибитором протонной помпы типа пантопризола.

#### **Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами**

Влияние препарата ПРАДАКСА на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими



повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций не изучалось, но, учитывая, что применение препарата ПРАДАКСА может сопровождаться повышенным риском кровотечений, следует соблюдать осторожность при выполнении таких видов деятельности.

### **Форма выпуска**

Капсулы 75 мг, 110 мг и 150 мг.

По 10 капсул в блистер с перфорацией из Al/Al фольги. 1, 3, 6 блистеров в пачку картонную с инструкцией по применению.

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

Один флакон в пачку картонную с инструкцией по применению.

Мультиупаковка (для дозировок 110 мг, 150 мг): по 10 капсул в блистер с перфорацией из Al/Al. 6 блистеров в пачку картонную с инструкцией по применению.

По 3 пачки картонные в пленку из полипропилена.

### **Условия хранения**

Флакон: при температуре не выше 25°C.

Хранить флакон плотно укупоренным, для защиты от влаги.

После вскрытия флакона препарат использовать в течение 4 месяцев.

Блистеры: в сухом месте, при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

3 года.

Не использовать после истечения срока годности.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано  
регистрационное удостоверение:**

«Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ»

Бингер Штрассе 173, 55216,  
Ингельхайм-на-Рейне, Германия

**Производитель:**

«Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ»  
Бингер Штрассе 173, 55216,  
Ингельхайм-на-Рейне, Германия

**Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России:**

ООО «Берингер Ингельхайм»  
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16 А стр. 3  
Тел: +7 (495) 544 50 44  
Факс: +7 (495) 544 56 20