Прадакса



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Дабигатрана этексилат

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Капсулы продолговатые, непрозрачные, корпус кремового цвета с надпечаткой "R 75" и крышечкой светло-синего цвета с напечатанным символом компании Берингер Ингельхайм, цвет надпечатки - черный; содержимое капсул - желтоватые пеллеты.

	1 капс.
дабигатрана этексилата мезилат	86.48 мг,
что соответствует содержанию дабигатрана этексилата	75 мг

Вспомогательные вещества: акации камедь - 4.43 мг, винная кислота, крупнозернистая - 22.14 мг, винная кислота, порошок - 29.52 мг, винная кислота, кристаллическая - 36.9 мг, гипромеллоза - 2.23 мг, диметикон - 0.04 мг, тальк - 17.16 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) - 17.3 мг.

Состав капсульной оболочки: капсула из гипромеллозы (HPMC) с надпечаткой черными чернилами (Colorcon S-1-27797) - 60* мг.
Состав HPMC капсулы: каррагинан (E407) - 0.2 мг, калия хлорид - 0.27 мг, титана диоксид (E171) - 3.6 мг, индигокармин (E132) - 0.036 мг, краситель солнечный закат желтый (E110) - 0.002 мг, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) - 52.9 мг, вода очищенная - 3 мг.
Состав чернил черных Colorcon S-1-27797, (%, масс.): шеллак - 52.2%, бутанол - 6.55%, вода очищенная - 1.94%, этанол денатурированный (спирт метилированный) - 0.65%, краситель железа оксид черный (E172) - 33.77%, изопропанол - 3.34%, пропиленгликоль - 1.25%.

10 шт. - блистеры с перфорацией из Al/Al фольги (1) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры с перфорацией из Al/Al фольги (3) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры с перфорацией из Al/Al фольги (6) - пачки картонные.
60 шт. - флаконы полипропиленовые (1) - пачки картонные.

Капсулы продолговатые, непрозрачные, корпус кремового цвета с надпечаткой "R 110" и крышечкой светло-синего цвета с напечатанным символом компании Берингер Ингельхайм, цвет надпечатки - черный; содержимое капсул -

желтоватые пеллеты.

	1 капс.
дабигатрана этексилата мезилат	126.83 мг,
что соответствует содержанию дабигатрана этексилата	110 мг

Вспомогательные вещества: акации камедь - 6.5 мг, винная кислота, крупнозернистая - 32.48 мг, винная кислота, порошок - 43.3 мг, винная кислота, кристаллическая - 54.12 мг, гипромеллоза - 3.27 мг, диметикон - 0.06 мг, тальк - 25.16 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) - 25.37 мг.

Состав капсульной оболочки: капсула из гипромеллозы (HPMC) с надпечаткой черными чернилами (Colorcon S-1-27797) - 70* мг.
Состав HPMC капсулы: каррагинан (E407) - 0.22 мг, калия хлорид - 0.31 мг, титана диоксид (E171) - 4.2 мг, индигокармин (E132) - 0.042 мг, краситель солнечный закат желтый (E110) - 0.003 мг, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) - 61.71 мг, вода очищенная - 3.5 мг.
Состав чернил черных Colorcon S-1-27797, (%, масс.): шеллак - 52.2%, бутанол - 6.55%, вода очищенная - 1.94%, этанол денатурированный (спирт метилированный) - 0.65%, краситель железа оксид черный (E172) - 33.77%, изопропанол - 3.34%, пропиленгликоль - 1.25%.

10 шт. - блистеры с перфорацией из Al/Al фольги (1) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры с перфорацией из Al/Al фольги (3) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры с перфорацией из Al/Al фольги (6) - пачки картонные.
60 шт. - флаконы полипропиленовые (1) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры с перфорацией из Al/Al фольги (6) - пачки картонные (3) - пленка полипропиленовая (для стационаров).

Капсулы продолговатые, непрозрачные; размер №0; с корпусом кремового цвета с надпечаткой "R 150" и крышечкой светло-синего цвета с напечатанным символом компании Берингер Ингельхайм, цвет надпечатки - черный; содержимое капсул - желтоватые пеллеты.

	1 капс.
дабигатрана этексилата мезилат	172.95 мг,
что соответствует содержанию дабигатрана этексилата	150 мг

Вспомогательные вещества: акации камедь - 8.86 мг, винная кислота, крупнозернистая - 44.28 мг, винная кислота, порошок - 59.05 мг, винная кислота, кристаллическая - 73.81 мг, гипромеллоза - 4.46 мг, диметикон - 0.08 мг, тальк - 34.31 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) - 34.59 мг.

Состав капсульной оболочки: капсула из гипромеллозы (HPMC) с надпечаткой черными чернилами (Colorcon S-1-27797) - 90* мг.
Состав HPMC капсулы: каррагинан (E407) - 0.285 мг, калия хлорид - 0.4 мг, титана диоксид (E171) - 5.4 мг, индигокармин (E132) - 0.054 мг, краситель солнечный закат желтый (E110) - 0.004 мг, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) - 79.35 мг, вода очищенная - 4.5 мг.
Состав чернил черных Colorcon S-1-27797, (%, масс.): шеллак - 52.2%, бутанол - 6.55%, вода очищенная - 1.94%, этанол денатурированный (спирт метилированный) - 0.65%, краситель железа оксид черный (E172) - 33.77%, изопропанол - 3.34%, пропиленгликоль - 1.25%.

10 шт. - блистеры с перфорацией из Al/Al фольги (1) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры с перфорацией из Al/Al фольги (3) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры с перфорацией из Al/Al фольги (6) - пачки картонные.
60 шт. - флаконы полипропиленовые (1) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры с перфорацией из Al/Al фольги (6) - пачки картонные (3) - пленка полипропиленовая (для стационаров).

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

Фармакотерапевтическая группа:

- Гематотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Прямой ингибитор тромбина. Дабигатрана этексилат является низкомолекулярным, не обладающим фармакологической активностью предшественником активной формы дабигатрана. После приема внутрь дабигатрана этексилат быстро всасывается в 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.

Т.к. тромбин (сериновая протеаза) превращает в процессе каскада коагуляции фибриноген в фибрин, то угнетение его активности препятствует образованию тромба. Дабигатран ингибирует свободный тромбин, фибринсвязывающий тромбин 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 в/в введения и дабигатрана этексилата - после приема внутрь.

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

Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) после эндопротезирования крупных суставов

Результаты клинических исследований у больных, 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 ч после операции и последующей поддерживающей дозы 150 мг или 220 мг 1 раз/сут 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/сут, 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/сут при оценке основной конечной точки, которая включает все случаи венозных тромбоэмболии и смертность от любых причин.

Профилактика инсульта и системных тромбоэмболии у больных 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 тромбоэмболии было показано, что дабигатрана этексилат в дозе 110 мг, назначенный 2 раза/сут, не уступал варфарину по эффективности предотвращения инсульта и системных тромбоэмболии 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/сут) достоверно снижало риск ишемического и геморрагического инсультов, сердечно-сосудистой смерти, 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 тромбоэмболии, легочных тромбоэмболии, 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 тромбоэмболии 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 месяцев назад), было выявлено повышение частоты тромбоэмболии 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 дабигатрана 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/сут, 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.

Профилактика рецидивирующего ТГВ и/или 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 2 раза/сут 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 K, 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 этексилат и плацебо не отмечалось.

Фармакокинетика

Всасывание

После перорального приема дабигатрана этексилата отмечается быстрое дозозависимое увеличение его концентрации в плазме крови и AUC. C_{max} дабигатрана этексилата достигается в течение 0.5-2 ч.

После достижения C_{max} плазменные концентрации дабигатрана снижаются биэкспоненциально, конечный $T_{1/2}$ 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 при приеме внутрь может увеличиваться примерно в 1.8 раза (на 75%) по сравнению с лекарственной формой в капсулах. 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).

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.

Распределение

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

Метаболизм

После приема внутрь в процессе гидролиза под влиянием эстеразы дабигатрана этексилат быстро и полностью превращается в дабигатран, который является основным активным метаболитом в плазме крови. При конъюгации дабигатрана образуется 4 изомера фармакологически активных ацилглюкуронидов: 1-O, 2-O, 3-O, 4-O, каждый из которых составляет менее 10% от общего содержания дабигатрана в плазме крови. Следы других метаболитов обнаруживаются только при использовании высокочувствительных аналитических методов.

Выведение

Дабигатран выводится в неизмененном 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.

Фармакокинетика у особых групп 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 КК.

У женщин пожилого возраста (старше 65 лет) величины $AUC_{t,ss}$ 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 ≥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 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 неизмененной функцией почек.

У больных 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.

У пациентов с фибрилляцией предсердий и почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин) концентрация дабигатрана до и после применения препарата была в среднем в 2.29 и в 1.81 раза выше, чем у пациентов без нарушения функции почек. При лечении острого ТГВ и/или ТЭЛА и профилактике смертельных исходов, вызываемых этими
заболеваниями у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин), базальная концентрация дабигатрана в равновесном состоянии фармакокинетики была в среднем в 1.8 и в 3.6 раза выше, чем у пациентов с КК > 80 мл/мин.

При использовании гемодиализа у пациентов без фибрилляции предсердий было установлено, что количество выводившегося препарата пропорционально скорости тока крови. Длительность диализа, со скоростью тока диализата 700 мл/мин, составляла 4 ч, 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 фармакокинетики и фармакологического действия 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 ≥50-<100 кг, в пределах этого диапазона явных различий концентраций дабигатрана не установлено. Данные в отношении пациентов с массой тела ≤50 кг ограничены.

Пол

В основных исследованиях по профилактике развития ВТЭ установлено, что воздействие препарата у пациенток-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 к применению:

— профилактика венозных тромбоэмболий у больных после ортопедических операций;

— профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибриляцией предсердий;

— лечение острого тромбоза глубоких вен и/или тромбоэмболии
легочной артерии и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями;

— профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен и/или
тромбоэмболии легочной артерии и смертельных исходов,
вызываемых этими заболеваниями.

Относится к болезням:

- Инсульт
- Тромбоз
- Тромбоэмболия
- Фиброз

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к дабигатрану или дабигатрану этексилату или к одному из вспомогательных веществ;

— почечная недостаточность тяжелой степени (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 предыдущих 6 мес 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 т.ч.
нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (включая эноксапарин, дальтепарин), производные гепарина
(включая фондапаринукс), пероральные антикоагулянты (включая варфарин, ривароксабан, апиксабан), 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;

— детский и подростковый возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют).

С *осторожностью* следует применять препарат 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 менее 50 кг;

— одновременный прием НПВС (в т.ч. ацетилсалициловой кислоты), 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/сут, независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу.

Для изъятия капсул из блистера:

-выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу;

-не выдавливайте капсулы через фольгу;

-удаляйте фольгу настолько, чтобы удобно вынуть капсулы.

Препарат назначают **взрослым**.

Профилактика венозных тромбоэмболий (ВТЭ) у больных после ортопедических операций: рекомендованная доза составляет 220 мг 1 раз/сут (2 капс. по 110 мг).

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

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

Профилактика ВТЭ после эндопротезирования тазобедренного сустава применение препарата Прадакса следует начинать через 1-4 ч после завершения операции с приема в дозе 110 мг (1 капс.) с последующим увеличением дозы до 220 мг (2 капс.)/сут 1 раз/сут 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 220 мг (2 капс.)/сут 1 раз/сут.

Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий: рекомендуется применение препарата Прадакса в суточной дозе 300 мг (1 капс. по 150 мг 2 раза/сут). Терапия должна продолжаться пожизненно.

Лечение острого ТГВ и/или ТЭЛА и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями: рекомендуется применение препарата Прадакса в суточной дозе 300 мг (1 капс. по 150 мг 2 раза/сут) после парентерального лечения антикоагулянтом, проводящегося в течение, как минимум, 5 дней. Терапия должна продолжаться до 6 месяцев.

Профилактика рецидивирующего ТГВ и/или ТЭЛА и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями: рекомендуется применение препарата Прадакса в суточной дозе 300 мг (1 капс. по 150 мг 2 раза/сут). Терапия может продолжаться пожизненно, в зависимости от индивидуальных факторов риска

Применение у пациентов с нарушением функции почек

Перед терапией, во избежание назначения препарата пациентам с **тяжелыми нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин**), необходимо предварительно оценить КК. В связи с отсутствием данных по применению препарата у пациентов *с* тяжелыми нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин) применение препарата Прадакса не рекомендуется.

Функцию почек следует оценивать в процессе лечения, когда возникает подозрение о возможном снижении или ухудшении функции почек (например, при гиповолемии, дегидратации, одновременном применении определенных лекарственных препаратов).

В ходе клинических исследований препарата Прадакса в качестве метода оценки функции почек использовался расчет КК 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)** суточную дозу следует уменьшить до 150 мг (2 капс. по 75 мг 1 раз/сут).

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 капс. 150 мг 2 раза/сут). Функцию почек следует оценивать, как минимум, 1 раз в год.

При применении препарата Прадакса с *целью лечения острого ТГВ и/или ТЭЛА и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями,* у пациентов с **КК >30 мл/мин** коррекция дозы не требуется. Рекомендуется применение препарата в суточной дозе 300 мг (по 1 капс. 150 мг 2 раза/сут).

При применении препарата Прадакса с целью *профилактики рецидивирующего ТГВ и/или ТЭЛА и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями,* у пациентов с **умеренным нарушением функции почек (КК 30-50 мл/мин)** коррекция дозы не требуется. Рекомендуется применение препарата в суточной дозе 300 мг (по 1 капс. 150 мг 2 раза/сут). Функцию почек следует оценивать, как минимум, 1 раз в год.

Применение у пациентов пожилого возраста

В связи с тем, что повышение экспозиции препарата у пациентов пожилого возраста (старше 75 лет) часто обусловлено снижением функции почек, перед назначением препарата необходимо оценить функцию почек. Функцию почек следует оценивать, как минимум, 1 раз в год или чаще, в зависимости от клинической ситуации. Коррекцию дозы препарата следует проводить в зависимости от тяжести нарушений функции почек.

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

При применении препарата Прадакса у **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 капс. по 110 мг 2 раза/сут).

Лечение острого ТГВ и/или ТЭЛА и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями, у **пациентов старше 75 лет**: коррекция дозы не требуется. Рекомендуется применение препарата в суточной дозе 300 мг (по 1 капс. 150 мг 2 раза/сут).

Профилактика рецидивирующего ТГВ и/или ТЭЛА и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями, у **пациентов старше 75 лет**: коррекция дозы не требуется. Рекомендуется применение препарата в суточной дозе 300 мг (по 1 капс. 150 мг 2 раза/сут).

Пациенты с различной массой тела

Профилактика венозных тромбоэмболий после ортопедических операций у **пациентов с массой тела менее 50 кг и более 110 кг** опыт применения ограничен. В соответствии фармакокинетическими и клиническими данными коррекции дозы не требуется. Однако за такими пациентами рекомендуется наблюдение.

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

Лечение острого ТГВ и/или ТЭЛА и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями: не требуется коррекция дозы в зависимости от массы тела.

Профилактика рецидивирующего ТГВ и/или ТЭЛА и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями: не требуется коррекция дозы в зависимости от массы тела.

Одновременное применение препарата Прадакса с активными ингибиторами Р-гликопротеина (амиодарон, хинидин, верапамил)

Профилактика венозных тромбоэмболий после ортопедических операций: при одновременном применении с амиодароном, хинидином или верапамилом дозу препарата Прадакса следует уменьшить до 150 мг 1 раз/сут (2 капс. по 75 мг).

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

Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий: коррекция дозы не требуется, рекомендуется применение препарата в суточной дозе 300 мг (1 капс. по 150 мг 2 раза/сут).

Лечение острого ТГВ и/или ТЭЛА и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями: коррекция дозы не требуется. Рекомендуется применение препарата в суточной дозе 300 мг (по 1 капс. 150 мг 2 раза/сут).

Профилактика рецидивирующего ТГВ и/или ТЭЛА и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями: коррекция дозы не требуется. Рекомендуется применение препарата в суточной дозе 300 мг (по 1 капс. 150 мг 2 раза/сут).

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, или указание на желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе может повышать риск кровотечения. У пациентов с одним или более указанных факторов риска, по усмотрению врача, возможно снижение суточной дозы препарата Прадакса до 220 мг (по 1 капс. 110 мг 2 раза/сут).

Лечение острого ТГВ и/или 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. У пациентов с одним фактором риска коррекции дозы не требуется. Для пациентов с несколькими факторами риска клинические данные ограничены. У таких пациентов препарат следует применять только в случаях, когда ожидаемая польза превышает риск кровотечения.

Профилактика рецидивирующего ТГВ и/или 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. У пациентов с одним фактором риска
коррекция дозы не требуется. Для пациентов с несколькими факторами риска клинические данные ограничены. У таких
пациентов препарат следует применять только в случаях, когда ожидаемая польза превышает риск кровотечения.

Переход от применения препарата Прадакса к парентеральному применению антикоагулянтов

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

Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий 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 ТГВ и/или ТЭЛА и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями: парентеральное применение антикоагулянтов следует начинать через 12 ч после приема последней дозы препарата Прадакса.

Профилактика рецидивирующего ТГВ и/или 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, в/в применения нефракционированного гепарина).

Переход от применения антагонистов витамина К к применению препарата Прадакса

Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий 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 ТГВ и/или ТЭЛА и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями: применение антагонистов витамина К прекращают, применение препарата Прадакса возможно при МНО <2.0.

Профилактика рецидивирующего ТГВ и/или 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 КК ≥50 мл/мин применение антагонистов витамина К возможно за 3 дня, а при КК 30-50 мл/мин - за 2 дня до отмены препарата Прадакса.

Лечение острого ТГВ и/или ТЭЛА и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями: при КК ≥50 мл/мин применение антагонистов витамина К возможно за 3 дня, а при КК 30-50 мл/мин - за 2 дня до отмены препарата Прадакса.

Профилактика рецидивирующего ТГВ и/или ТЭЛА и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями: при КК ≥50 мл/мин применение антагонистов витамина К возможно за 3 дня, а при КК 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 препарата 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 ТГВ и/или 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 ТГВ и/или 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:

Определение частоты побочных эффектов (количество зарегистрированных случаев/количество пациентов): очень часто (до 1/10), часто (от 1/100 до 1/10), редко (от 1/1000 до 1/100), неизвестно (побочные эффекты не могут быть оценены на основании имеющихся данных), не применимо (побочный эффект не выявлен при применении по данному показанию).

Побочный эффект	**Показание**			
	Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий	**Профилактика венозных тромбоэмболий у больных после ортопедических операций**	**Лечение острого ТГВ и/или ТЭЛА и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями**	**Профилактика рецидивирующего ТГВ и/или ТЭЛА и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями**
	Частота возникновения			
Со стороны системы кроветворения				
анемия	часто	нечасто	нечасто	редко
тромбоцитопения	нечасто	редко	редко	редко
Со стороны иммунной системы				
Реакции гиперчувствительности	нечасто	нечасто	нечасто	нечасто
- крапивница	редко	редко	редко	редко
- сыпь	нечасто	редко	нечасто	нечасто
- зуд	нечасто	редко	редко	редко
- бронхоспазм	неизвестно	неизвестно	неизвестно	неизвестно
ангионевротический отек	редко	редко	редко	редко
анафилактические реакции	неизвестно	неизвестно	неизвестно	неизвестно
Со стороны нервной системы				
внутричерепное кровотечение	нечасто	редко	редко	редко

Со стороны сосудов				
гематома	нечасто	нечасто	нечасто	нечасто
кровотечение	нечасто	редко	нечасто	нечасто
Со стороны дыхательной системы				
носовое кровотечение	часто	нечасто	часто	часто
кровохарканье	нечасто	редко	нечасто	нечасто
Со стороны пищеварительной системы				
желудочно-кишечные кровотечения	часто	нечасто	часто	часто
ректальные кровотечения	нечасто	нечасто	часто	часто
геморроидальные кровотечения	нечасто	нечасто	редко	нечасто
боль в животе	часто	редко	нечасто	нечасто
диарея	часто	нечасто	нечасто	нечасто
диспепсия	часто	редко	часто	часто
тошнота	часто	нечасто	нечасто	нечасто
изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, в т.ч. язва пищевода	нечасто	редко	нечасто	редко
гастроэзофагит	нечасто	редко	нечасто	нечасто
гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	нечасто	редко	нечасто	нечасто
рвота	нечасто	нечасто	нечасто	нечасто
дисфагия	нечасто	редко	редко	редко
Со стороны гепатобилиарной системы				
повышение активности печеночных трансаминаз	редко	нечасто	нечасто	нечасто
нарушение функции печени	нечасто	часто	нечасто	нечасто
гипербилирубинемия	редко	нечасто	неизвестно	неизвестно
Со стороны кожи и подкожных тканей				
кожный геморрагический синдром	часто	нечасто	часто	часто
Со стороны костно-мышечной системы				
гемартроз	редко	нечасто	нечасто	редко
Со стороны мочевыделительной системы				
урогенитальные кровотечения	часто	нечасто	часто	часто
гематурия	часто	нечасто	часто	часто
Общие реакции				
кровотечения из места инъекции	редко	редко	редко	редко
кровотечения из места введения катетера	редко	редко	редко	редко
Повреждения, токсичность и осложнения от процедур				
посттравматическое кровотечение	редко	нечасто	нечасто	редко
кровотечения из места операционного доступа	редко	редко	редко	редко
Дополнительные специфические побочные эффекты, выявленные при профилактике венозных тромбоэмболий у пациентов, которым проведены ортопедические операции				
Со стороны сосудов				
кровотечение из операционной раны	не применимо	нечасто	не применимо	не применимо
Общие реакции				
кровянистые выделения	не применимо	редко	не применимо	не применимо
Повреждения, токсичность и осложнения послеоперационной обработки				
гематома после проведения обработки	не применимо	нечасто	не применимо	не применимо
кровотечение после проведения обработки раны	не применимо	нечасто	не применимо	не применимо
анемия в послеоперационном периоде	не применимо	редко	не применимо	не применимо
выделения из раны после проведения процедур	не применимо	нечасто	не применимо	не применимо
секреция из раны	не применимо	нечасто	не применимо	не применимо
Хирургические и терапевтические процедуры				

дренаж раны	не применимо	редко	не применимо	не применимо
дренаж после обработки раны	не применимо	редко	не применимо	не применимо

Передозировка:

Симптомы

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.

Лечение

Учитывая основной путь выведения дабигатрана (почками), рекомендуется обеспечить адекватный диурез. Проводят хирургический гемостаз и восполнение 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.

При передозировке препарата Прадакса возможно использование концентратов активированного протромбинового комплекса или рекомбинантного фактора VIIa или концентратов II , IX или X факторов свертывания. 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.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Данные о применении дабигатрана этексилата при беременности отсутствуют. Потенциальный риск у человека неизвестен.

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

Женщинам репродуктивного возраста следует применять надежные методы контрацепции с тем, чтобы исключить возможность 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).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Совместное применение с лекарственными средствами, влияющими на гемостаз или процессы коагуляции, включая антагонисты витамина K, может существенно повысить риск развития кровотечения.

Дабигатрана этексилат и дабигатран не метаболизируются микросомальными ферментами печени и не являются ни индукторами, ни ингибиторами активности изоферментов цитохрома P450. Поэтому предполагается, что у дабигатрана отсутствует клинически значимое фармакокинетическое лекарственное взаимодействие с препаратами, метаболизм которых осуществляется изоферментами цитохрома P450. В клинических исследованиях у здоровых добровольцев не выявлено какое-либо взаимодействие дабигатрана с аторвастатином (субстрат CYP3A4) и диклофенаком (субстрат CYP2C9).

Взаимодействие с ингибиторами/индукторами P-гликопротеина. Субстратом для транспортной молекулы P-гликопротеина является дабигатрана этексилат. Одновременное применение ингибиторов P-гликопротеина (амиодарона, верапамила, хинидина, кетоконазола для системного применения, дронедарона, 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 дронедарон противопоказано. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении с ингибиторами P-

гликопротеина (например, амиодарон, хинидин, верапамил и тикагрелор).

Амиодарон. При одновременном применении дабигатрана этексилата с амиодароном в однократной дозе 600 мг 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 раза (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, особенно при наличии почечной недостаточности (от легкой до средней степени тяжести).

Дронедарон. После одновременного применения дабигатрана этексилата и дронедарона в дозе 400 мг однократно, $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} дабигатрана увеличиваются в 2.1 и 1.9 раза (на 114% и 87%) соответственно, а после многократного применения дронедарона в дозе 400 мг/сут - в 2.4 и 2.3 раза (на 136% и 125%) соответственно. После однократного и многократного применения дронедарона через 2 ч после приема дабигатрана этексилата $AUC_{0-\infty}$ возрастала в 1.3 и 1.6 раз соответственно. Дронедарон не влиял на конечный $T_{1/2}$ и почечный клиренс дабигатрана. Одновременное применение препарата Прадакса и дронедарона 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 2 раза/сут) повышение биодоступности дабигатрана ($AUC_{0-\infty}$ и C_{max}) уменьшалось соответственно до 1,56 раза (до 56%) и до 1.46 раза (до 46%).

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

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

При применении верапамила через 2 ч после приема дабигатрана этексилата клинически значимого взаимодействия не наблюдалось (C_{max} увеличилась на 10%, а AUC - на 20%), поскольку через 2 ч дабигатран полностью всасывается.

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 верапамилом, 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/сут - примерно в 2.5 раза (на 153% и 149%) соответственно. Кетоконазол не влиял на T_{max} и конечный $T_{1/2}$. Комбинация препарата Прадакса и кетоконазола для системного применения противопоказана.

Кларитромицин. При одновременном применении кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза/сут с дабигатрана этексилатом клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не наблюдалось (C_{max} увеличивалась на 15%, а AUC на 19%).

Хинидин. Значения $AUC_{t,\ ss}$ и $C_{ss}{}^{max}$ дабигатрана при применении 2 раза/сут 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 сходного эффекта, как и при взаимодействии с кетоконазолом. Одновременное применение этих ингибиторов Р-гликопротеина противопоказано.

Одновременное применение с субстратами Р-гликопротеина

Дигоксин. 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.

Рифампицин. Предварительное рифампицина в качестве тестового индуктора Р-гликопротеина в дозе 600 мг/сут в течение 7 дней приводило к снижению воздействия дабигатрана. После отмены рифампицина этот индуцирующий

эффект снижался, на 7 день эффект дабигатрана был близок к исходному уровню. В течение последующих 7 дней дальнейшего увеличения биодоступности дабигатрана не наблюдалось. Предполагается, что другие индукторы Р-гликопротеина, такие, как зверобой продырявленный или карбамазепин, могут также снижать концентрацию дабигатрана в плазме крови и их следует применять с осторожностью.

Одновременное применение с антиагрегантами

Ацетилсалициловая кислота (АСК). При изучении одновременного применения дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза/сут и АСК у пациентов с фибрилляцией предсердий установлено, что риск кровотечений может повышаться с 12% до 18% (при применении АСК в дозе 81 мг) и до 24% (при применении АСК в дозе 325 мг). Показано,
что АСК или клопидогрел, применяющиеся одновременно с дабигатрана этексилатом в дозе 110 мг или 150 мг 2 раза/сут, могут повышать риск больших кровотечений. Кровотечения наблюдаются чаще также при одновременном применении варфарина с АСК или клопидогрелом.

НПВС. Применявшиеся НПВС для краткосрочной анальгезии после операций не повышали риск кровотечений при одновременном использовании с дабигатрана этексилатом. Опыт длительного применения НПВС, $T_{1/2}$ которых составляет менее 12 ч, с дабигатрана этексилатом ограничен, отсутствуют данные о дополнительном повышении риска кровотечений.

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 $AUC_{t,\,ss}$ и C_{ss}^{max} 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 применении клопидогрела в нагрузочной дозе (300 мг или 600 мг) значения $AUC_{t,\,ss}$ и C_{ss}^{max} дабигатрана повышались на 30-40%.

Одновременное применение с препаратами, повышающими pH содержимого желудка

Пантопразол. При совместном применении дабигатрана этексилата и пантопразола наблюдалось уменьшение AUC дабигатрана на 30%. Пантопразол 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.

Выявленные в ходе популяционного анализа изменения фармакокинетических параметров дабигатрана под влиянием ингибиторов протоновой помпы и антацидных препаратов оказались клинически незначимыми, поскольку степень выраженности этих изменений была небольшой (снижение биодоступности не было значимым для антацидов, а для
ингибиторов протоновой помпы составляло 14.6%). Установлено, что одновременное применение ингибиторов протоновой помпы не сопровождается уменьшением концентрации дабигатрана и в среднем лишь незначительно снижает концентрацию препарата в плазме крови (на 11%). Поэтому одновременное применение ингибиторов протоновой помпы, по-видимому, не приводит к повышению частоты инсульта или системных тромбоэмболий, особенно в сравнении с варфарином, и, следовательно, снижение биодоступности дабигатрана, вызываемое одновременным применением пантопразола, вероятно, не имеет клинического значения.

Особые указания и меры предосторожности:

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 определением 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 был ассоциирован с повышенным риском кровотечения.

В фармакокинетических исследованиях препарата Прадакса показано, что у пациентов со сниженной функцией почек (в т.ч. у пожилых), 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 дагибатрана в плазме могут приводить следующие факторы: снижение функции почек (КК 30- 50 мл/мин), возраст ≥75 лет, одновременное применение ингибитора Р-гликопротеина. Наличие одного или нескольких таких факторов может повышать риск кровотечения.

Не изучалось, но может повышать риск кровотечений одновременное применение препарата Прадакса со следующими препаратами: нефракционированный гепарин (за исключением доз, требующихся для поддержания проходимости венозного или артериального катетера) и производные гепарина, низкомолекулярные гепарины, фондапаринукс натрия, тромболитические препараты, блокаторы гликопротеиновых GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, тиклопидин, декстран, ривароксабан, антагонисты витамина К и ингибиторы Р-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.

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

Профилактика венозных тромбоэмболии у пациентов после ортопедических операций

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

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

Одновременное применение препарата Прадакса, антиагрегантов (включая ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел) и НПВС увеличивает риск кровотечения. В особенности одновременное применение антиагрегантов или сильных ингибиторов Р-гликопротеина увеличивает риск больших кровотечений, в т.ч. желудочно-кишечных кровотечений, у пациентов в возрасте ≥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 ВГН 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 препаратом 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; при данных комбинациях требуется осторожность.

Хирургические операции и вмешательства

У пациентов, получающих препарат Прадакса, при проведении хирургических операций или инвазивных процедур повышается риск кровотечений. Поэтому при проведении хирургических вмешательств следует отменить препарат Прадакса.

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 увеличиваться.

При отмене препарата следует учитывать следующую информацию:

КК (мл/мин)	**$T_{1/2}$**	**Прекращение приема препарата перед плановой**

		хирургической операцией	
		Высокий риск кровотечения или проведение большой операции	**Стандартный риск**
≥ 80	~13	за 2 дня	за 24 ч
≥50-<80	~15	за 2-3 дня	за 1-2 дня
≥30-<50	~18	за 4 дня	за 2-3 дня (>48 ч)

Это следует принимать во внимание перед проведением любых процедур.

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 больных 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.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению 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.

При нарушениях функции почек

Перед терапией, во избежание назначения препарата пациентам с **тяжелыми нарушениями фунции почек (КК менее 30 мл/мин**), необходимо предварительно оценить КК. В связи с отсутствием данных по применению препарата у пациентов *с* тяжелыми нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин) применение препарата Прадакса не рекомендуется.

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.).

При применении препарата Прадакса с целью *профилактики венозных тромбоэмболии 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 капс. по 75 мг 1 раз/сут).

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 капс. 150 мг 2 раза/сут). Функция почек должна оцениваться, как минимум, 1 раз в год.

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

При нарушениях функции печени

Больным с тяжелым нарушением функции печени (класс В и С по шкале Чайлд-Пью) или с заболеваниями печени, способными оказать влияние на выживаемость, или с увеличением более чем в 2 раза ВГН печеночных ферментов исключались из клинических исследований. В связи с этим, применение Прадаксы у этих больных не рекомендуется.

Применение в пожилом возрасте

В связи с тем, что повышение экспозиции препарата у пожилых больных (старше 75 лет) часто обусловлено

снижением функции почек, перед назначением препарата необходимо оценить функцию почек. Почечная функция должна оцениваться как минимум 1 раз в год или чаще, в зависимости от клинической ситуации. Коррекцию дозы препарата следует проводить в зависимости от тяжести нарушений функции почек.

Применение в детском возрасте

У пациентов в возрасте до 18 лет эффективность и безопасность препарата Прадаксане изучали, поэтому применение у детей не рекомендуется.

Условия хранения:

Препарат во флаконах следует хранить в недоступном для детей месте, при температуре не выше 25°С.

Флакон следует хранить плотно укупоренным, для защиты от влаги. После вскрытия флакона препарат использовать в течение 4 месяцев.

Препарат в блистерах следует хранить в недоступном для детей, сухом месте, при температуре не выше 25°С.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Pradaksa