Инструкция по применению
Дабиксом Капсулы 110 мг 60 шт

Характеристики

Форма выпуска: Капсулы
Страна: Россия
Производитель: КРКА
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Дабигатрана этексилат
Количество в упаковке: 60
Дозировка действующего вещества: 110 мг



Описание

Крышечка и корпус капсулы - синего цвета. На корпус капсулы черными чернилами нанесена надпись «110». Содержимое капсулы: пеллеты от желтовато-белого до светло-желтого цвета.

Действующее вещество

Дабигатрана этексилат

Состав

Действующим веществом является: дабигатрана этексилат. Каждая капсула содержит 110 мг дабигатрана этексилата, что соответствует 126,87 мг дабигатрана этексилата мезилата и 294,06 мг дабигатрана субстанции-пеллеты. Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются: винная кислота, гипромеллоза, гипролоза, тальк Состав капсулы: Крышечка и корпус: титана диоксид (Е171), индигокармин (Е132), каррагинан, калия хлорид, гипромеллоза, вода очищенная Состав чернил: шеллак, этиловый спирт безводный1, изопропанол1, бутанол1, пропиленгликоль1, аммиака раствор концентрированный1, железа оксид черный (Е172), калия гидроксид, вода очищенная1 1Этиловый спирт безводный, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, аммиака раствор концентрированный, вода очищенная не присутствуют в капсуле, выпариваются при нанесении.

Форма выпуска

Капсулы

Фармакокинетика

После перорального приема дабигатрана этексилата отмечается быстрое дозозависимое увеличение его концентрации в плазме крови и AUC. Cmax дабигатрана этексилата достигается в течение 0.5-2 ч. После достижения Cmax плазменные концентрации дабигатрана снижаются биэкспоненциально, конечный T1 /2 в среднем составляет около 11 ч (у людей пожилого возраста). Конечный T1 /2 после многократного применения составлял около 12-14 ч. T1/2 не зависит от дозы. Однако в случае нарушений функции почек T1/2 удлиняется. Прием пищи не влияет на биодоступность дабигатрана этексилата, однако время достижения Cmax возрастает на 2 ч. При применении дабигатрана этексилата через 1-3 ч у пациентов после оперативного лечения отмечается снижение скорости всасывания активного вещества по сравнению со здоровыми добровольцами. AUC характеризуется постепенным повышением амплитуды без появления высоких значений Cmax. Cmax 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. Снижение скорости всасывания дабигатрана отмечается обычно только в день операции. В последующие дни всасывание дабигатрана происходит быстро, с достижением Cmax через 2 ч после его приема внутрь. Vd дабигатрана составляет 60-70 л и превосходит объем общего содержания воды в организме, что указывает на умеренное распределение дабигатрана в тканях. 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. Дабигатран выводится в неизмененном виде, преимущественно почками (85%), и только 6% - через ЖКТ. Установлено, что через 168 ч после введения меченного радиоактивного дабигатрана этексилата 88-94% его дозы выводится из организма. Дабигатран обладает низкой способностью связывания с белками плазмы крови (34-35%), она не зависит от его концентрации. У лиц пожилого возраста значение AUC выше, чем у молодых, в 1.4-1.6 раза (на 40-60%), а Cmax - более чем в 1.25 раза (на 25%). Наблюдаемые изменения коррелировали с возрастным

снижением КК. У женщин пожилого возраста (старше 65 лет) величины AUCt,ss и Cmax,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. 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 пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК 10-30 мл/мин) значения AUC дабигатрана этексилата и T1/2 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 использовании гемодиализа у пациентов без фибрилляции предсердий было установлено, что количество выводившегося активного вещества 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.

Показания

Профилактика венозных тромбоэмболий у больных после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Способ применения и дозы

Способ применения и режим дозирования конкретного препарата зависят от его формы выпуска и других факторов. Оптимальный режим дозирования определяет врач. Следует строго соблюдать соответствие используемой лекарственной формы конкретного препарата показаниям к применению и режиму дозирования. В зависимости от показаний суточная доза составляет 110-300 мг. Кратность приема - 1-2 раза/сут. Схема лечения и длительность применения зависят от показаний и клинической ситуации. При необходимости одновременного применения дабигатрана этексилата с активными ингибиторами Р-гликопротеина (амиодарон, хинидин, верапамил), а также у пациентов в возрасте 75 лет и старше, при умеренном нарушении функции почек (КК 30-50 мл/мин) или указание на желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе требуется коррекция режима дозирования. Переход от применения дабигатрана к парентеральному применению антикоагулянтов и наоборот, а также от применения дабигатрана этексилата к применению антагонистов витамина К и наоборот осуществляется по специальной схеме, в зависимости от показаний и клинической ситуации.

Противопоказания

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; одновременное назначение кетоконазола для системного применения; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к дабигатрану или дабигатрану этексилату.

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 дабигатраном этексилатом. При наступлении беременности применение дабигатрана этексилата не рекомендуется, за исключением случаев, когда ожидаемая польза лечения превышает возможный риск. При необходимости применения дабигатрана этексилата в период грудного вскармливания, в связи с отсутствием клинических данных, грудное вскармливание рекомендуется прекратить (в качестве меры предосторожности).

Побочные действия

Со стороны кроветворной и лимфатической системы: анемия, тромбоцитопения. Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, включая крапивницу, сыпь и зуд, бронхоспазм. Со стороны нервной системы: внутричерепное кровотечение. Со стороны сосудов: гематома, кровотечение, кровотечение из операционной раны. Со стороны дыхательной системы: носовое кровотечение, кровохарканье. Со стороны пищеварительной системы: желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, геморроидальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, гастроэзофагит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, дисфагия, повышение активности печеночных трансаминаз, нарушение функции печени, гипербилирубинемия. Со стороны кожи и подкожных тканей: кожный геморрагический синдром. Со стороны костно-мышечной системы: гемартроз. Со стороны почек и мочевыводящих путей: урогенитальные кровотечения, гематурия. Нарушения общего характера и изменения в месте проведения инъекций: кровотечения из места инъекции, кровотечения из места введения катетера. Повреждения, токсичность и осложнения от процедур: посттравматическая гематома, кровотечения из места операционного доступа; гематома после проведения обработки раны, кровотечение после проведения обработки раны, анемия в послеоперационном периоде, выделения из раны после проведения процедур, секреция из раны; дренаж раны, дренаж после обработки раны.

Взаимодействие с другими препаратами

Совместное применение с лекарственными средствами, влияющими на гемостаз или процессы коагуляции, включая антагонисты витамина К, может существенно повысить

риск развития кровотечения. Субстратом для транспортной молекулы Р-гликопротеина является дабигатрана этексилат. Одновременное применение ингибиторов Р-гликопротеина (амиодарона, верапамила, хинидина, кетоконазола для системного применения или кларитромицина) приводит к увеличению концентрации дабигатрана в плазме крови. 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 Cmax 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. После одновременного применения дабигатрана этексилата и дронедарона в дозе 400 мг однократно, AUC0-∞ и Cmax дабигатрана увеличиваются в 2.1 и 1.9 раз (на 114% и 87%) соответственно, а после многократного применения дронедарона в дозе 400 мг/сут - в 2.4 и 2.3 (на 136% и 125%) соответственно. После однократного и многократного применения дронедарона через 2 ч после приема дабигатрана этексилата AUC0-∞ возрастала в 1.3 и 1.6 раз соответственно. Дронедарон не влиял на конечный T1 /2 и почечный клиренс дабигатрана. При одновременном применении дабигатрана этексилата с верапамилом, назначавшимся перорально, значения Cmax 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 (Cmax повысилась на 180%, а AUC - на 150%). При использовании лекарственной формы верапамила с замедленным высвобождением этот эффект прогрессивно снижался (Cmax повысилась на 90%, а AUC - на 70%), также как при использовании многократных доз верапамила (Cmax 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 значимого взаимодействия не наблюдалось (Cmax повышалась 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. Кетоконазол для системного применения после однократного назначения в дозе 400 мг увеличивает AUC0-∞ и Cmax 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

Tmax и конечный T1/2. Комбинация дабигатрана этексилата и кетоконазола для системного применения противопоказана. При одновременном применении кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза/сут с дабигатраном этексилатом клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не наблюдалось (Cmax повысилась на 15%, а AUC - на 19%). Значения AUCt,ss и Cmax,ss 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%. Следует избегать одновременного применения дабигатрана этексилата и индукторов Р-гликопротеина, поскольку совместное применение приводит к снижению воздействия дабигатрана. Предварительное применение тест-индуктора рифампицина в дозе 600 мг/сут 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. Предполагается, что другие индукторы Р-гликопротеина, такие как зверобой продырявленный или карбамазепин, также способны снижать концентрацию дабигатрана в плазме крови; подобные комбинации следует применять с осторожностью. При изучении одновременного применения дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза/сут и ацетилсалициловой кислоты у пациентов с фибрилляцией предсердий установлено, что риск кровотечений может повышаться с 12% до 18% (при дозе ацетилсалициловой кислоты 81 мг) и до 24% (при использовании ацетилсалициловой кислоты в дозе 325 мг). Показано, что ацетилсалициловая кислота 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 ацетилсалициловой кислотой или клопидогрелом. 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 AUCt, ss и Cmax,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 AUCt,ss и Cmax,ss дабигатрана повышались на 30-40%. 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.

Особые указания

С осторожностью применять при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии дабигатрана этексилата возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определением ТВ или ЭВС. В случае, когда эти тесты не доступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В случае развития острой почечной недостаточности дабигатрана этексилат следует отменить. К повышению концентрации дабигатрана 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 дабигатрана этексилата со следующими препаратами: нефракционированный гепарин (за исключением доз, требующихся для поддержания проходимости венозного или артериального катетера) и производные гепарина, низкомолекулярные гепарины (НМГ), фондапаринукс натрия, тромболитические препараты, блокаторы гликопротеиновых GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, тиклопидин, декстран, ривароксабан, тикагрелор, антагонисты витамина К и ингибиторы Р-гликопротеина (итраконазол, такролимус, циклоспорин, ритонавир, нелфинавир и саквинавир). Риск кровотечений повышается у пациентов, одновременно принимающих селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Также риск кровотечений может повышаться при одновременном применении антиагрегантов и других антикоагулянтов. Совместное применение дронедарона и дабигатрана не рекомендуется. 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. Одновременное применение дабигатрана этексилата, антиагрегантов (включая ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел) и НПВС увеличивает риск кровотечения. Применение фибринолитических препаратов может рассматриваться только в случае, если показатели ТВ, ЭВС или АЧТВ у пациента не превышают ВГН местного референсного диапазона. У пациентов, получающих дабигатрана этексилат, при проведении хирургических операций или инвазивных процедур повышается риск кровотечений. Поэтому при проведении хирургических

вмешательств следует отменить дабигатрана этексилат. Перед проведением инвазивных процедур или хирургических операций дабигатрана этексилат 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 отменить дабигатрана этексилат за 2-4 дня до операции. У пациентов с почечной недостаточностью клиренс дабигатрана может удлиняться. Дабигатрана этексилат противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (КК <30 мл/мин), но если его все же применяют, отмену следует провести не менее чем за 5 дней до операции. В случае необходимости проведения экстренного хирургического вмешательства прием дабигатрана этексилата необходимо временно прекратить. Хирургическое вмешательство, при наличии такой возможности, целесообразно выполнять не ранее, чем через 12 ч после последнего приема. Если операция не может быть отложена, риск кровотечения может повышаться. В таком случае следует оценить соотношение риска кровотечения и необходимости экстренного проведения вмешательства. 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 дабигатрана 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. Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами Учитывая, что применение дабигатрана этексилата может сопровождаться повышенным риском кровотечений, следует соблюдать осторожность при выполнении таких видов деятельности.