# Инструкция по применению
# Прадакса капсулы 75 мг 30 шт

## Характеристики




Форма выпуска: Капсулы
Страна: Германия
Производитель: Берингер
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Дабигатрана этексилат
Количество в упаковке: 30
Дозировка действующего вещества: 75 мг
Срок годности: 36.0

## Описание

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.

## Действующее вещество

Дабигатрана этексилат

**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 (HPMC) с надпечаткой черными чернилами 60* мг, 70* мг или 90* мг.Состав HPMC капсул: каррагинан (E407) 0,2 мг. 0.22 мг или 0.285 мг: калия хлорид 0,27 мг, 0,31 мг или 0,4 мг, титана диоксид (E171) 3,6 мг, 4,2 мг или 5,4 мг, индигокармин (E132) 0.036 мг. 0,042 мг или 0.054 мг, краситель солнечный закат желтый (E110) 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.

**Форма выпуска**

Капсулы

**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 (Cmax) достигается в течение 05-2 ч.После достижения Cmax плазменные концентрации дабигатрана снижаются биэкспоненциально конечный период полувыведения (T1/2) в среднем составляет около 11 ч (у людей пожилого возраста). Конечный T1/2 после многократного применения препарата составлял около 12-14 ч. T1/2 не зависит от дозы. Однако в случае нарушений функции почек T1/2удлиняется. Абсолютная биодоступность дабигатрана после приема дабигатрана этексилата внутрь в капсулах покрытых оболочкой из гипромеллозы составляет около 65%.Прием пищи не влияет на биодоступность дабигатрана этексилата однако время достижения Cmax 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 18 раза) при однократном приеме и примерно на 37% (в 14 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. AUCхарактеризуется постепенным повышением амплитуды без появления высокого пика концентрации в плазме. 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 препарата. Снижение скорости всасывания препарата отмечается обычно только в день операции. В последующие дни всасывание дабигатрана происходит быстро с достижением Cmax через 2 ч после его приема внутрь.МетаболизмПосле 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-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.РаспределениеОбъем распределения дабигатрана составляет 60-70 л и превосходит объем общего содержания воды в организме что указывает на умеренное распределение дабигатрана в тканях. ВыведениеДабигатран 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.Особые группы пациентовПожилые пациентыУ лиц пожилого возраста значение AUC выше чем у молодых лиц в 14-16 раза (на 40- 60%) а Cmax - более чем в 125 раза (на 25%).Наблюдаемые изменения коррелировали с возрастным снижением клиренса креатинина (КК).У женщин пожилого возраста (старше 65 лет) величины AUCtss иCmaxss были примерно в 19 раза и в 16 раза выше чем у женщин молодого возраста (18-40 лет) а у мужчин пожилого возраста - в 22 и 20 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 13 раза (на 31%) выше а у пациентов в

возрасте Нарушение функции почекУ 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 Т1/2 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 229 и в 181 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 17 и в 34 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 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 печениУ 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 телаВ 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 (808%) пациентов составляла >50 - ПолВ основных исследованиях по профилактике развития ВТЭ установлено что воздействие препарата у женщин было примерно в 14-15 раза (на 40-50%) выше. У пациенток с фибрилляцией предсердий базальные концентрации и концентрации после применения препарата были в среднем в 13 (на 30%) выше. Установленные различия не имели клинического значения.Этнические группыВ 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.

**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 тромбоэмболий (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 тромбоэмболий 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 тромбоэмболии 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 антикоагулянтом 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 пациентовПрименение у детейУ пациентов до 18 лет эффективность и безопасность препарата Прадакса не изучали поэтому применение у детей не рекомендуется (см. раздел "Противопоказания").Нарушение функции почекПеред 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 тяжелыминарушениями 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 пациентовВ 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 операции: 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 исходоввызываемых 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 телаПрофилактика венозных тромбоэмболий (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 тромбоэмболий 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 тромбоэмболии 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 тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходоввызываемых 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 тромбоэмболии у пациентов после ортопедических операций: При одновременном применении с амиодароном хинидином или верапамилом дозу препарата Прадакса следу

**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).

**Применение при беременности и кормлении грудью**

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).

**Побочные действия**

обочные эффекты, выявленные при применении препарата с целью профилактики ВТЭ после ортопедических операций и для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий.Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы:анемия, тромбоцитопения.Нарушения со стороны иммунной системы:реакции гиперчувствительности, включая крапивницу, сыпь и зуд, бронхоспазм.Нарушения со стороны нервной системы:внутричерепное кровотечение.Нарушения со стороны сосудов:гематома, кровотечение.Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения:носовое кровотечение, кровохарканье.Нарушения со стороны ЖКТ:желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, геморроидальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, гастроэзофагит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, дисфагия.Нарушения со стороны гепатобилиарной системы:повышение активности «печеночных» трансаминаз, нарушение функции печени, гипербилирубинемия.Изменения со стороны кожи и подкожных тканей:кожный геморрагический синдром.Скелетно-мышечные нарушения, нарушения со стороны соединительной ткани и костей:гемартроз. Изменения 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.Дополнительные специфичные побочные эффекты, выявленные при профилактике венозных тромбоэмболий у пациентов, которым проведены ортопедические операции:Нарушения со стороны сосудов:кровотечение из операционной раны.Общие расстройства и нарушения в месте введения:кровянистые выделения.Повреждения, токсичность и осложнения послеперационной обработки:гематома после проведения обработки раны, кровотечение после проведения обработки раны, анемия в послеоперационном периоде, выделения из раны после проведения процедур, секреция из раны. Хирургические и терапевтические процедуры:дренаж раны, дренаж после обработки раны.

**Передозировка**

Передозировка при применении препарата Прадаксаможет 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 препаратами**

Совместное применение препарата Прадакса с лекарственными средствами влияющими на гемостаз или систему коагуляции включая нефракционированый гепарин низкомолекулярный гепарин ацетилсалициловую кислоту нестероидные противовоспалительные препараты антагонисты витамина К может существенно повысить риск развития кровотечений.Фармакокинетические взаимодействияДабигатрана этексилат и дабигатран не метаболизируются ферментами микросомального окисления печени и не являются ни индукторами ни ингибиторами активности изоферментами цитохрома Р450. Поэтому предполагается что у дабигатрана отсутствуют клинически значимые фармакокинетические лекарственные взаимодействия с препаратами метаболизм которых осуществляется изоферментами цитохрома Р450. В клинических исследованиях у здоровых добровольцев не выявлены какие-либо взаимодействия дабигатрана с аторвастатином (субстратCYP3A4) и диклофенаком (субстрат CYP2C9).Взаимодействия с ингибиторами/индукторами Р-гликопротеина: субстратом для транспортной

молекулы Р-гликопротеина является пролекарство дабигатрана этексилат но не дабигатран. Поэтому проводилось изучение совместного применения с ингибиторами и индукторами транспортера Р-гликопротеина. Одновременное использование ингибиторов Р-гликопротеина (амиодарона верапамила хинидина кетоконазола для системного применения дронедарона тикагрелора и кларитромицина) приводит к увеличению концентрации дабигатрана в плазме крови.Одновременное применение с ингибиторами Р-гликопротеина: одновременное применение с такими ингибиторами Р-гликопротеина как кетоконазол для системного применения циклоспорин итраконазол такролимус и дронедарон противопоказано. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении с ингибиторами Р-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 Cmax дабигатрана увеличивались примерно в 16 и 15 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 дронедарона в дозе 400 мг однократно AUC0-∞ и Cmax дабигатрана увеличиваются в 21 и 19 раз (на 114% и 87%) соответственно а после многократного применения дронедарона в дозе 400 мг в день - в 24 и 23 (на 136% и 125%) соответственно. После однократного и многократного применения дронедарона через 2 часа после приема дабигатрана этексилата AUC0-∞ возрастала в 13 и 16 раз соответственно. Дронедарон не влиял на конечный T1/2 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 AUC0-∞ и Cmax дабигатрана увеличиваются в 173 и 195 раз (на 73% и 95%) соответственно. После многократного приема тикагрелора (90 мг два раза в день) это повышение воздействия дабигатрана (в отношении AUC0-∞ и Cmax) уменьшалось соответственно до 156 раза (до 56%) и до 146 раза (до 46%). Концентрация дабигатрана у здоровых добровольцев повышалась в 126 раз (до 26%) при совместном применении с тикагрелором в стационарном состоянии или в 149 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 AUCtss и Cmaxss дабигатрана в 149 раз и 165 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 AUCtss и Cmaxss дабигатрана уменьшалась до 127-кратной и 124-кратной (+27% и 24%) соответственно по сравнению с приемом только дабигатрана этексилата. Совместное назначение 90 мг тикагрелора х 2 раза в сутки (поддерживающая доза) со 100 мг дабигатрана этексилата повышала корректированные показатели AUCtss и Cmaxss в 126 раз и в 129 раз соответственно по сравнению с приемом только дабигатрана этексилата.Верапамил. При одновременном применении дабигатрана этексилата с верапамилом назначавшимся перорально значения Cmax и AUCдабигатрана 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 значимых взаимодействий не наблюдалось (Cmax 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 верапамилом введенным парентерально отсутствуют, клинически значимого взаимодействия не ожидается.Кетоконазол. Кетоконазол для системного применения после однократного назначения в дозе 400 мг увеличивает AUC0-∞ и дабигатрана примерно в 24 раза (на 138% и 135%) соответственно а после многократного назначения кетоконазола в дозе 400 мг в день - примерно в 25 раза (на 153% и 149%) соответственно. Кетоконазол не влиял на Tmax и конечный T1/2. 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 (Cmax повысилась на 15% а AUC - на 19%).Хинидин.

Значения AUCtss и Cmaxss 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-гликопротеинаДигоксин. 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-гликопротеинаСледует 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 ППК0-∞ и Cmax 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 антиагрегантамиСовместное применение препарата Прадакса с лекарственными средствами влияющими на гемостаз или систему коагуляции включая нефракционированый 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 (Т1/2 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 AUCtss и Cmaxss 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 AUCtss и Cmaxss дабигатрана повышались на 30-40%.Одновременное применение с препаратами повышающими pH содержимого желудкаВыявленные 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 146%).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.Пантопразол. При совместном применении дабигатрана этексилата и пантопразола наблюдалось снижение 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.

**Особые указания**

Риск развития кровотеченияПрименение 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 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 (см. раздел "Способ применения и дозы").Совместное применение препарата Прадакса с лекарственными средствами влияющими на гемостаз или систему коагуляции включая нефракционированый 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 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 (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 тромбоэмболий у пациентов после ортопедических операцийУстановлено 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 Т1/2 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 предсердийОдновременное применение препарата Прадакса антиагрегантов (включая АСК и клопидогрел) и НПВП увеличивает риск кровотечения. В особенности одновременное применение антиагрегантов или сильных ингибиторов Р-гликопротеина увеличивает риск больших кровотечений в том числе 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 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-гликопротеинаПрименение 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 вмешательстваУ 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 периодПеред 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.Препарат Прадакса противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (КК 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 пункцияТакие 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 процедурыПрименение 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 пантопразола.Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.: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.

**Условия хранения**

В сухом месте