

Листок-вкладыш – информация для пациента

Прадакса[®], 150 мг, капсулы

Действующее вещество: дабигатрана этексилат

Перед приемом препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.

- Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.
- Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу.
- Препарат назначен именно Вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.
- Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

Содержание листка-вкладыша

1. Что из себя представляет препарат Прадакса[®], и для чего его применяют
2. О чем следует знать перед приемом препарата Прадакса[®]
3. Прием препарата Прадакса[®]
4. Возможные нежелательные реакции
5. Хранение препарата Прадакса[®]
6. Содержимое упаковки и прочие сведения

1. Что из себя представляет препарат Прадакса[®], и для чего его применяют

Действующим веществом препарата Прадакса[®] является дабигатрана этексилат, который относится к группе препаратов антикоагулянтов. Он работает, блокируя вещество в организме, которое участвует в образовании тромба.

Показания к применению

- Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов (в возрасте от 18 лет) с неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска, такими как перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА), возраст ≥ 75 лет, хроническая сердечная недостаточность (\geq II функционального класса по классификации NYHA), сахарный диабет, артериальная гипертензия, сосудистое заболевание (перенесенный инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий или атеросклеротическая бляшка в аорте);

Дата утверждения: 09.03.2023

- Лечение и профилактика рецидивов острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями у взрослых пациентов (в возрасте от 18 лет).

Если улучшение не наступило или Вы чувствуете ухудшение, необходимо обратиться к врачу.

2. О чем следует знать перед приемом препарата Прадакса®

Противопоказания

Не применяйте препарат Прадакса®, если у Вас:

- аллергия на дабигатран, дабигатрана этексилат или любой из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6 листка-вкладыша;
- тяжелая степень почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) <30 мл/мин);
- активное клинически значимое кровотечение;
- поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии;
- наличие состояний, при которых повышен риск больших кровотечений, в том числе: имеющиеся или недавние изъязвления желудочно-кишечного тракта (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 аномалии;
- одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе, нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, аписабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат Прадакса® или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для промывания центрального венозного или артериального катетера или при выполнении катетерной аблации при фибрилляции предсердий;

Дата утверждения: 09.03.2023

- одновременное назначение мощных ингибиторов Р-гликопротеина: кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронедафона;
- нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость;
- наличие протезированного клапана сердца, требующего назначения антикоагулянтной терапии;
- беременность и период грудного вскармливания.

Особые указания и меры предосторожности

Перед приемом препарата Прадакса® проконсультируйтесь с лечащим врачом. Вам также может потребоваться проконсультироваться с врачом во время лечения, если Вы испытываете симптомы или Вам необходимо проведение операции.

Сообщите Вашему врачу, если у Вас есть или были какие-либо состояния или заболевания, в частности, любые из тех, которые включены в следующий список:

- **Если у Вас повышенный риск развития кровотечения**, а именно:
 - недавно проведенная биопсия или перенесенная обширная травма;
 - умеренное нарушение функции почек (КК 30-50 мл/мин);
 - одновременный прием с мощными ингибиторами Р-гликопротеина (за исключением указанных в разделе «Противопоказания»);
 - одновременный прием со слабыми и умеренными ингибиторами Р-гликопротеина (например, амиодарон, верапамил, хинидин и тикагрелор);
 - одновременный прием с ацетилсалициловой кислотой (АСК) и другими ингибиторами агрегации тромбоцитов, такими как клопидогрел, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина, другими лекарственными препаратами, которые могут нарушать гемостаз;
 - врожденные или приобретенные нарушения свертываемости крови;
 - тромбоцитопения или функциональные дефекты тромбоцитов;
 - бактериальный эндокардит;
 - эзофагит, гастрит или гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
 - возраст ≥ 75 лет;
 - низкая масса тела (<50 кг).

Будьте особенно осторожны при приеме препарата Прадакса®, если:

Дата утверждения: 09.03.2023

- у Вас повышен риск развития кровотечений. Во время терапии препаратом Прадакса® возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение уровня гемоглобина и/или гематокрита по невыясненным причинам, или снижение артериального давления является основанием для поиска источника кровотечения.

Тщательное наблюдение в отношении признаков кровотечения или анемии рекомендуется на протяжении всего периода лечения, особенно если присутствуют сразу несколько факторов риска;

- у Вас развилась острая почечная недостаточность. Прием препарата Прадакса® необходимо прекратить;
- у Вас развилось тяжелое кровотечение. Прием препарата Прадакса® необходимо прекратить. Ваш врач должен начать поиск источника кровотечения и рассмотреть возможность введения специфического антагониста – препарата Праксбайнд®;
- у Вас имеются дополнительные факторы риска. Несмотря на то, что препарат Прадакса® в целом не требует регулярного антикоагулянтного мониторинга, измерение антикоагулянтного эффекта, связанного с дабигатраном, может быть полезным для обнаружения чрезмерно высокой концентрации дабигатрана.

Врач может рассмотреть возможность приема фибринолитических препаратов для лечения острого ишемического инсульта, если результаты измерений лабораторных показателей свертывания крови не превышают верхней границы нормы;

- Вам необходимо хирургическое вмешательство. Выполнение хирургического вмешательства может потребовать временного прекращения приема препарата Прадакса®;
- Вам необходимо экстренное хирургическое вмешательство. Прием препарата Прадакса® следует прекратить. Если для выполнения вмешательства/процедуры требуется быстрое прекращение антикоагулянтного эффекта, следует рассмотреть возможность введения специфического антагониста – препарата Праксбайнд®;
- Вам необходимо срочное хирургическое вмешательство. Прием препарата Прадакса® следует прекратить. Срочное хирургическое вмешательство или процедуру целесообразно выполнять не ранее, чем через 12 часов после

последнего приема препарата Прадакса®. Если операция или процедура не может быть отложена, ее выполнение может быть ассоциировано с повышенным риском кровотечения. Риск кровотечения следует сопоставить со срочностью вмешательства;

- Вам необходимо плановое хирургическое вмешательство. Прием препарата Прадакса® необходимо прекратить по крайней мере за 24 часа до выполнения инвазивных или хирургических процедур. Если у Вас повышенный риск кровотечения или планируется обширное хирургическое вмешательство, где может потребоваться полный гемостаз, Вашему лечащему врачу следует рассмотреть возможность отмены препарата за 2–4 дня до хирургического вмешательства;
- во время операции использовался катетер или была сделана инъекция в спинной мозг (например, для эпидуральной или спинальной анестезии), так как может повышаться риск развития спинномозгового кровотечения или эпидуральной гематомы. Ваш врач должен иметь в виду, что препарат Прадакса® может быть назначен Вам не ранее чем через 2 часа после удаления катетера. Врач должен контролировать Ваше состояние для исключения неврологических симптомов;
- Вы находитесь в послеоперационном периоде (после инвазивной процедуры/хирургического вмешательства). Ваш лечащий врач должен назначить Вам возобновление/начало приема препарата Прадакса® как можно быстрее, если это позволяет клиническая ситуация и достигнут адекватный гемостаз;
- у Вас высокий риск хирургической смертности и факторы риска тромбоэмболических осложнений. Ваш лечащий врач должен знать, что данные по эффективности и безопасности препарата Прадакса® в данной группе пациентов ограничены;
- у Вас операция при переломе шейки бедренной кости. Прием препарата Прадакса® не рекомендуется;
- у Вас нарушение функции печени;
- Вы знаете, что у Вас есть заболевание, называемое антифосфолипидным синдромом (расстройство иммунной системы, вызывающее повышенный риск образования тромбов). Сообщите об этом Вашему врачу, который примет решение о необходимости изменения лечения;

Дата утверждения: 09.03.2023

- у Вас активные злокачественные новообразования. Ваш лечащий врач должен иметь в виду, что эффективность и безопасность приема Прадакса® при данном заболевании не установлены.

Дети и подростки

Не давайте препарат детям в возрасте до 18 лет.

Другие препараты и препарат Прадакса®

Сообщите лечащему врачу о том, что Вы принимаете, недавно принимали или можете начать принимать какие-либо другие препараты.

- Ингибиторы Р-гликопротеина:

Одновременный прием препарата Прадакса® **противопоказан** со следующими препаратами, так как они могут увеличивать концентрацию дабигатрана:

- кетоконазол (препарат для лечения грибковых инфекций);
- дронедазон (препарат для лечения нарушений сердечного ритма);
- итраконазол (препарат для лечения грибковых инфекций);
- циклоспорин (иммунодепрессант, селективно действующий на Т-лимфоциты);
- такролимус (иммуносупрессивный препарат);

Одновременный прием препарата Прадакса® **не рекомендуется** с глекапревиром/пибрентасвиром, так как использование комбинации фиксированных доз ингибиторов Р-гликопротеина приводит к увеличению концентрации дабигатрана.

При одновременном приеме препарата Прадакса® со следующими препаратами следует **соблюдать осторожность**, так как не наблюдалось значимых взаимодействий:

- верапамил (препарат для лечения стенокардии и для лечения нарушений ритма сердца – сердечных аритмий);
- амиодарон (препарат для лечения нарушений ритма сердца – сердечных аритмий);
- хинидин (препарат для лечения нарушений ритма сердца – сердечных аритмий);
- кларитромицин (препарат для лечения бактериальной инфекции);
- тикагрелор (препарат для профилактики инсульта, инфаркта миокарда и других событий у людей с острым коронарным синдромом);
- позаконазол (препарат для лечения грибковых инфекций).

- Индукторы Р-гликопротеина:

Одновременный прием препарата Прадакса® следует избегать со следующими препаратами, так как одновременный прием приводит к снижению концентрации дабигатрана:

Дата утверждения: 09.03.2023

- рифампицин (препарат для лечения бактериальной инфекции - противотуберкулезное средство);
- препараты зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*) (растительный препарат для лечения депрессии);
- карбамазепин (противоэпилептический препарат);
- фенитоин (противоэпилептический препарат).

- Ингибиторы протеазы:

Одновременный прием препарата Прадакса® не рекомендуется со следующими препаратами, так как они влияют на Р-гликопротеин (либо в качестве ингибитора, либо в качестве индуктора):

- ритонавир и его комбинации с другими ингибиторами протеазы (препарат, который используется вместе с другими препаратами для лечения ВИЧ и вирусного гепатита С).

- Субстрат Р-гликопротеина:

При одновременном приеме препарата Прадакса® и дигоксина (препарат для стимуляции деятельности сердца и для лечения нарушений ритма сердца – сердечных аритмий) не наблюдалось никаких клинически значимых изменений концентрации-дигоксина.

- Антикоагулянты и лекарственные средства, которые ингибируют агрегацию тромбоцитов:

Лекарственные средства, терапия которыми не исследовалась или опыт применения которых ограничен, и которые могут повысить риск кровотечений при одновременном приеме с препаратом Прадакса®:

- нефракционированный гепарин (препарат, препятствующий свертыванию крови);
- низкомолекулярный гепарин (препарат для профилактики образования тромбов и лечения венозной тромбоэмболии (тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии), а также при лечении инфаркта миокарда);
- фондапаринукс (препарат, препятствующий свертыванию крови);
- дезирудин (препарат для профилактики тромбоза глубоких вен во время процедур замены тазобедренного или коленного сустава);
- тромболитические препараты (препараты для растворения тромбов);
- антагонисты витамина К (препараты, которые снижают свертываемость крови за счет уменьшения действия витамина К);

Дата утверждения: 09.03.2023

- пероральные антикоагулянты (например, ривароксабан) (препарат, препятствующий тромбообразованию за счет воздействия на плазменные факторы свертывания крови);
- антагонисты рецепторов GPIIb/IIIa (препараты, препятствующие тромбообразованию);
- тиклопидин (препарат, снижающий способность тромбоцитов к агрегации);
- прасугрел (препарат, снижающий способность тромбоцитов к агрегации);
- декстран (препарат для восполнения объема циркулирующей крови при кровопотерях, шоках различного генеза);
- сульфинпиразон (препарат для лечения подагры).

Одновременный прием препарата Прадакса® со следующими препаратами, которые ингибируют агрегацию тромбоцитов:

- нестероидные противовоспалительные препараты (препараты для уменьшения боли, лихорадки и воспаления);
- клопидогрел (препарат, снижающий способность тромбоцитов к агрегации);
- ацетилсалициловая кислота (препарат, оказывающий обезболивающее, жаропонижающее, противовоспалительное действие, а также ингибирует агрегацию (слипание) тромбоцитов).

- Другие взаимодействия:

Следующие препараты повышали риск кровотечений при одновременном приеме с препаратом Прадакса®:

- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (препараты для лечения тревожных расстройств и депрессии);
- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (препараты для лечения тревожных расстройств и депрессии).

Одновременный прием препарата Прадакса® с веществами, влияющими на pH желудочного содержимого:

- пантопразол (препарат для лечения язвенной болезни). Одновременный прием препарата Прадакса® и пантопразола не снижал эффективности препарата Прадакса®;
- ранитидин (препарат для лечения язвенной болезни, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдрома Золлингера–Эллисона). Одновременный прием

Дата утверждения: 09.03.2023

ранитидина с препаратом Прадакса® не оказывал клинически значимого влияния на степень всасывания дабигатрана.

Взаимодействия дабигатрана с ферментами цитохрома P450 не ожидается.

Беременность и грудное вскармливание

Если Вы беременны или кормите грудью, думаете, что забеременели, или планируете беременность, перед началом приема препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Прием препарата Прадакса® противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

Управление транспортными средствами и работа с 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 прием препарата Прадакса® может сопровождаться повышенным риском кровотечений, следует соблюдать осторожность при выполнении таких видов деятельности.

3. Применение препарата Прадакса®

Всегда принимайте препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача.

При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом.

Рекомендуемая доза

Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов (в возрасте от 18 лет) с неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска; лечение и профилактика рецидивов острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями у взрослых пациентов (в возрасте от 18 лет)

Рекомендуемая доза 300 мг **(одна капсула 150 мг 2 раза в сутки)**.

Если Вам **80 лет и более**, рекомендуемая доза составляет 220 мг **(одна капсула 110 мг 2 раза в сутки)**.

Если Вы принимаете препараты, содержащие **верапамил**, рекомендуемая доза составляет 220 мг **(1 капсула 110 мг 2 раза в сутки)**.

Если у Вас **потенциально повышенный риск развития кровотечения**, врач может принять решение о назначении дозы 220 мг (**одна капсула 110 мг 2 раза в сутки**).

Вы можете продолжать прием данного препарата, если необходимо восстановить сердечный ритм при помощи кардиоверсии. Принимайте препарат Прадакса® в соответствии с указаниями врача.

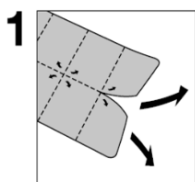
Если в ходе чрескожного коронарного вмешательства со стентированием в кровеносном сосуде было установлено медицинское устройство (стент) для сохранения его открытым, Вы можете принимать препарат Прадакса® после принятия врачом решения о достижении нормального контроля свертываемости крови. Принимайте препарат Прадакса® в соответствии с указаниями врача.

Путь введения и (или) способ применения

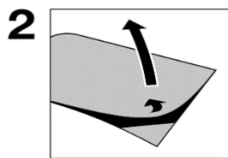
Препарат Прадакса® можно принимать независимо от времени приема пищи. Капсулу следует глотать целиком, запивая стаканом воды, для обеспечения прохождения препарата в желудок. Не ломайте, не разжевывайте и не извлекайте гранулы из капсулы, поскольку это может повысить риск кровотечения.

Инструкции по вскрытию блистеров

На следующих иллюстрациях показано, как извлечь капсулы препарата Прадакса® из блистерной упаковки:



Оторвите один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации;



Выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу.

- Не выдавливайте капсулы через блистерную фольгу;
- Не снимайте блистерную фольгу до тех пор, пока не потребуется извлечь капсулу.

Препарат Прадакса® выпускается в капсулах 75 мг, 110 мг и 150 мг.

Изменение антикоагулянтной терапии

Без специального указания Вашего врача не меняйте препарат антикоагулянтной терапии.

Дата утверждения: 09.03.2023

Если Вы приняли препарат Прадакса® больше, чем следовало

Прием слишком большого количества данного препарата увеличивает риск кровотечения. Немедленно обратитесь к Вашему врачу, если Вы приняли слишком много капсул. Доступны специальные варианты лечения.

Если Вы забыли принять препарат Прадакса®

Забывшую дозу можно принять до того момента, когда останется 6 часов до приема следующей запланированной дозы. Если до приема следующей запланированной дозы остается менее 6 часов, пропущенную дозу принимать не следует. Не принимайте двойную дозу с целью компенсации пропущенной дозы.

Если Вы прекратили прием препарата Прадакса®

Препарат Прадакса® необходимо принимать так, как это Вам прописал врач. Не прекращайте прием препарата, не посоветовавшись с Вашим врачом, потому что риск развития тромбоза может быть выше, если Вы прекратите лечение слишком рано. Обратитесь ко врачу, если Вы испытываете расстройство желудка после приема препарата Прадакса®.

Если у Вас есть дополнительные вопросы при приеме данного препарата, обратитесь к Вашему врачу.

4. Возможные нежелательные реакции

Подобно всем лекарственным препаратам, препарат Прадакса® может вызывать нежелательные реакции, однако, они возникают не у всех.

Прекратите прием препарата и немедленно обратитесь к врачу, если у Вас возникнут любые из перечисленных ниже серьезных нежелательных реакций:

- обширные или сильные кровотечения, которые представляют собой наиболее серьезные нежелательные реакции и, независимо от локализации, могут стать инвалидизирующими, опасными для жизни или даже привести к смерти. В некоторых случаях эти кровотечения могут быть скрытыми.

Если Вы испытываете какое-либо кровотечение, которое не останавливается само по себе, или если Вы испытываете признаки чрезмерного кровотечения (исключительная слабость, усталость, бледность, головокружение, головная боль или необъяснимый отек), немедленно обратитесь ко врачу. Только врач сможет принять решение, необходимо ли Вам находиться под тщательным наблюдением или надо изменить терапию.

- серьезная аллергическая реакция, которая вызывает затруднение дыхания или глотания, головокружение, отек лица, губ, языка или горла, сильный зуд кожи, появление сыпи или волдырей.

Другие возможные нежелательные реакции, которые могут наблюдаться при приеме препарата Прадакса®:

Профилактика инсульта, системных тромбоемболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов (в возрасте от 18 лет) с неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска

Часто (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):

- снижение количества красных кровяных клеток (анемия)
- носовое кровотечение
- желудочно-кишечное кровотечение
- боль в животе
- диарея
- нарушение нормальной деятельности желудка, затруднённое и болезненное пищеварение (диспепсия) тошнота
- появление кровоизлияний и кровоподтеков на коже и в подкожной жировой клетчатке (кожный геморрагический синдром)
- появление крови в моче (урогенитальные кровотечения, в т.ч. гематурия)

Нечасто (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):

- уменьшение количества гемоглобина в крови - вещество в красных кровяных тельцах (снижение уровня гемоглобина)
- снижение количества тромбоцитов (тромбоцитопения)
- аллергические реакции
- кожная сыпь
- кожный зуд
- внутричерепное кровотечение
- синяк (гематома)
- кровотечение
- кровохарканье
- появление крови из заднего прохода (геморроидальные или ректальные кровотечения)
- изъязвление слизистой оболочки ЖКТ
- воспаление слизистой оболочки желудка и пищевода (гастроэзофагит)

Дата утверждения: 09.03.2023

- хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод содержимого желудка (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь)
- рвота
- нарушение глотания (дисфагия)
- нарушение функции печени
- повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы

Редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 1 000):

- снижение процентного содержания кровяных клеток (снижение гематокрита)
- серьезная аллергическая реакция, вызывающая затрудненное дыхание или головокружение (анафилактическая реакция)
- серьезная аллергическая реакция, вызывающая отек лица или горла (ангионевротический отек)
- кожное заболевание, дерматит преимущественно аллергического происхождения (крапивница)
- повышение активности «печеночных» трансаминаз
- увеличение содержания в крови билирубина больше 20,5 мкмоль/л (гипербилирубинемия)
- кровоизлияние в полости сустава (гемартроз)
- кровотечения из места инъекции
- кровотечения из места введения катетера
- посттравматическое кровотечение
- кровотечения из места операционного доступа

Нежелательные реакции, частота возникновения которых неизвестна (невозможно оценить частоту на основании имеющихся данных):

- аномально низкое количество нейтрофилов крови (нейтропения)
- резкое снижение содержания гранулоцитов в крови (агранулоцитоз)
- сужение просвета мелких бронхов и бронхиол (бронхоспазм)
- выпадение волос (алопеция)

Лечение и профилактика рецидивов острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями у взрослых пациентов (в возрасте от 18 лет)

Часто (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):

- носовое кровотечение

Дата утверждения: 09.03.2023

- желудочно-кишечные кровотечения
- нарушение нормальной деятельности желудка, затруднённое и болезненное пищеварение (диспепсия)
- ректальные кровотечения
- появление кровоизлияний и кровоподтеков на коже и в подкожной жировой клетчатке (кожный геморрагический синдром)
- появление крови в моче (урогенитальные кровотечения, в т.ч. гематурия)

Нечасто (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):

- снижение количества красных кровяных клеток (анемия)
- аллергические реакции
- кожная сыпь
- кожный зуд
- гематома (синяк)
- кровотечение
- кровохарканье
- боль в животе
- появление крови из заднего прохода (геморроидальные кровотечения)
- диарея
- тошнота
- изъязвление слизистой оболочки ЖКТ
- воспаление слизистой оболочки желудка и пищевода (гастроэзофагит)
- хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод содержимого желудка (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь)
- рвота
- нарушение функции печени
- повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, «печеночных» трансаминаз
- гемартроз (кровоизлияние в полости сустава)
- посттравматическое кровотечение

Редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 1 000):

- снижение количества тромбоцитов (тромбоцитопения)
- кожное заболевание, дерматит преимущественно аллергического происхождения (крапивница)

Дата утверждения: 09.03.2023

- внутричерепное кровоотечение
- расстройство акта глотания (дисфагия)
- кровоотечения из места инъекции
- кровоотечения из места введения катетера
- кровоотечения из места операционного доступа

Нежелательные реакции, частота возникновения которых неизвестна (невозможно оценить частоту на основании имеющихся данных):

- снижение уровня гемоглобина
- снижение процентного содержания кровяных клеток (снижение гематокрита)
- аномально низкая концентрация нейтрофилов крови (нейтропения)
- резкое снижение содержания гранулоцитов в крови (агранулоцитоз)
- сужение просвета мелких бронхов и бронхиол (бронхоспазм)
- увеличение содержания в крови билирубина больше 20,5 мкмоль/л (гипербилирубинемия)
- выпадение волос (алопеция)

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую (см. ниже). Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Российская Федерация:

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7-495-698-45-38, +7-499-578-02-30

Факс: +7-495-698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан:

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Телефон: +7 (7172) 78-98-28

Дата утверждения: 09.03.2023

Электронная почта: farm@dari.kz

<http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь:

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Телефон/Факс: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

<http://www.rceth.by>

5. Хранение препарата Прадакса®

Храните препарат в недоступном для ребенка месте так, чтобы ребенок не мог добраться до него.

Не применяйте препарат после истечения срока годности, указанного на пачке картонной и на блистере после «Годен до:». Датой истечения срока годности является последний день данного месяца.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги, при температуре не выше 25 °С.

Не помещайте капсулы в таблетницы и органайзеры для лекарств, за исключением тех, в которых они могут оставаться в оригинальной упаковке (блистере).

Не выбрасывайте препарат с бытовыми отходами или в канализацию. Уточните у работника аптеки, как следует утилизировать препарат, который больше не потребуется.

Эти меры позволят защитить окружающую среду.

6. Содержимое упаковки и прочие сведения

Препарат Прадакса® содержит:

Действующим веществом является дабигатрана этексилат.

Каждая капсула содержит 150 мг дабигатрана этексилата (в форме мезилата).

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются:

Содержимое капсул: акации камедь; винная кислота, крупнозернистая; винная кислота, порошок; винная кислота, кристаллическая; гипромеллоза 2910; диметикон; тальк; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза).

Состав капсульной оболочки: капсула из гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) с надпечаткой черными чернилами.

Дата утверждения: 09.03.2023

Состав ГПМЦ капсул: каррагинан (E407); калия хлорид; титана диоксид (E171); индигокармин (E132); гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза); вода очищенная.

Состав чернил черных: шеллак, бутанол, изопропанол, краситель железа оксид черный (E172), вода очищенная, пропиленгликоль, этанол безводный, аммиак водный, калия гидроксид.

Внешний вид препарата Прадакса® и содержимое упаковки:

Капсулы

Продолговатые капсулы, размер 0. Крышка – непрозрачная, светло-синего цвета, корпус – непрозрачный белого цвета. На крышке напечатан символ компании Берингер Ингельхайм, на корпусе – «R150». Цвет надпечатки – черный.

Содержимое капсул – желтоватые пеллеты.

По 10 капсул в блистер с перфорацией из Al/Al фольги. 1, 3, 6 блистеров в пачку картонную, на которой допускается наличие контроля первого вскрытия, вместе с листком-вкладышем.

Мультиупаковка: по 10 капсул в блистер с перфорацией из Al/Al фольги. 6 блистеров в пачку картонную, на которой допускается наличие контроля первого вскрытия, вместе с листком-вкладышем. По 3 пачки картонные в пленку из полипропилена.

Держатель регистрационного удостоверения и производитель:

Держатель регистрационного удостоверения:

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ

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

Тел.: +49 - 6132 - 77 0

Факс: +49 - 6132 - 72 0

Электронная почта: info.ru@boehringer-ingelheim.com

Производитель:

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ

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

За любой информацией о препарате, а также в случаях возникновения претензий следует обращаться к локальному представителю держателя регистрационного удостоверения:

Российская Федерация

ООО «Берингер Ингельхайм»

Дата утверждения: 09.03.2023

125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3

Тел.: +7 (495) 544 50 44

Факс: +7 (495) 544 56 20

Электронная почта: info.ru@boehringer-ingelheim.com

Республика Беларусь

Представительство партнерства с ограниченной ответственностью «EUROMARSH CORPORATION LP» (Великобритания) в Республике Беларусь

220123, г. Минск, ул. В. Хоружей, 22-1402

Тел: +375 17 242 16 33

Факс: +375 17 242 16 40

Электронная почта: pv@euromarsh-corporation.com

Республика Казахстан

Филиал «Берингер Ингельхайм Фарма Геселлшафт м.б.Х»

050008, г. Алматы, пр. Абая, 52, БЦ «Innova Tower», 7 этаж

Тел.: +7-727-250-00-77

Факс: +7-727-244-51-77

Электронная почта: PV_local_Kazakhstan@boehringer-ingelheim.com

Листок-вкладыш пересмотрен

Прочие источники информации

Подробные сведения о препарате содержатся на веб-сайте Союза: <http://eec.eacunion.org/>

Дата утверждения: 09.03.2023

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ПРАДАКСА, 150 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дабигатрана этексилат.

Каждая капсула содержит 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 150 мг дабигатрана этексилата.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Продолговатые капсулы, размер 0. Крышка – непрозрачная, светло-синего цвета, корпус – непрозрачный белого цвета. На крышке напечатан символ компании Берингер Ингельхайм, на корпусе – «R150». Цвет надпечатки – черный.

Содержимое капсул – желтоватые пеллеты.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов (в возрасте от 18 лет) с неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска, такими как перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА), возраст ≥ 75 лет, хроническая сердечная недостаточность (\geq II функционального класса по классификации NYHA), сахарный диабет, артериальная гипертензия, сосудистое заболевание (перенесенный инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий или атеросклеротическая бляшка в аорте);
- Лечение и профилактика рецидивов острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями у взрослых пациентов (в возрасте от 18 лет).

Дата утверждения: 09.03.2023

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Таблица 1. Рекомендуемые дозы.

	Рекомендуемая доза
Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов (в возрасте от 18 лет) с неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска	Суточная доза 300 мг (1 капсула по 150 мг 2 раза в сутки). В некоторых клинических ситуациях может быть рассмотрено использование сниженной дозы – 220 мг (1 капсула по 110 мг 2 раза в сутки) – см. таблицу 1 ниже и раздел «Применение в особых группах пациентов».
Лечение и профилактика рецидивов острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями у взрослых пациентов (в возрасте от 18 лет)	Суточная доза 300 мг (1 капсула по 150 мг 2 раза в сутки) после парентерального лечения антикоагулянтом, проводящегося в течение, как минимум, 5 дней. В некоторых клинических ситуациях может быть рассмотрено использование сниженной дозы – 220 мг (1 капсула по 110 мг 2 раза в сутки) – см. таблицу 1 ниже и раздел «Применение в особых группах пациентов».
Рекомендовано снижение дозы	
Пациенты старше 80 лет	Суточная доза 220 мг (1 капсула по 110 мг 2 раза в сутки).
Пациенты, получающие верапамил	
Снижение дозы по усмотрению врача	
Пациенты 75-80 лет	Суточная доза 300 мг или 220 мг должна выбираться на основе индивидуальной оценки риска тромбоэмболии и риска кровотечения.
Пациенты с умеренным нарушением функции почек (КК 30-50 мл/мин)	
Пациенты с эзофагитом, гастритом или гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью	
Другие пациенты с повышенным риском кровотечения	

Для показания: лечение и профилактика рецидивов острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями - рекомендация по использованию дозы препарата ПРАДАКСА 220 мг (1 капсула по 110 мг 2 раза в сутки) основана на фармакокинетических и фармакодинамических данных, данные клинических исследований отсутствуют.

Оценка функции почек до и во время терапии препаратом ПРАДАКСА

Для всех пациентов, особенно у пожилых (>75 лет), поскольку почечная недостаточность может быть частой в этой возрастной группе:

- Перед терапией, во избежание назначения препарата пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (КК <30 мл/мин), необходимо предварительно оценить клиренс креатинина;
- 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.).

Дополнительные требования для пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью и у пациентов старше 75 лет:

При терапии препаратом ПРАДАКСА почечная функция должна оцениваться как минимум один раз в год или чаще, в зависимости от клинической ситуации, когда возникает подозрение о возможном снижении или ухудшении функции почек (например, при гиповолемии, дегидратации, одновременном применении определенных лекарственных препаратов и т.п.).

В качестве метода оценки функции почек используется расчет КК по формуле Кокрофта-Голта (Cockcroft-Gault method).

Длительность применения

Длительность применения препарата ПРАДАКСА для профилактики инсульта при ФП, ТГВ и ТЭЛА приведена в Таблице 2.

Таблица 2. Длительность применения для профилактики инсульта при ФП и ТГВ/ТЭЛА.

Показание	Длительность применения
Профилактика инсульта при ФП	Терапия должна продолжаться пожизненно.
ТГВ/ТЭЛА	Продолжительность терапии должна быть определена индивидуально после тщательной оценки эффективности

Дата утверждения: 09.03.2023

	<p>лечения и риска кровотечения (см. раздел «Особые указания»).</p> <p>Короткая продолжительность терапии (по крайней мере 3 месяца) должна рассматриваться при наличии транзиторных факторов риска (например, недавняя операция, травма, иммобилизация), а более длительная продолжительность терапии – при наличии постоянных факторов риска или при идиопатическом ТГВ или ТЭЛА.</p>
--	---

Пропущенная доза

Пропущенную дозу препарата ПРАДАКСА можно принять в том случае, если до приема очередной дозы препарата остается 6 часов и более; если срок составил менее 6 часов, пропущенную дозу принимать не следует.

В случае пропуска отдельных доз не следует принимать двойную дозу препарата.

Отмена препарата ПРАДАКСА

Лечение препаратом ПРАДАКСА не должно быть прекращено без медицинской консультации. Пациенты должны быть проинструктированы обращаться к лечащему врачу, если у них развиваются желудочно-кишечные симптомы, такие как диспепсия.

Изменение антикоагулянтной терапии

Переход от применения препарата ПРАДАКСА к парентеральному применению антикоагулянтов

Парентеральное применение антикоагулянтов следует начинать через 12 часов после приема последней дозы препарата ПРАДАКСА (см. раздел 4.5).

Переход от парентерального применения антикоагулянтов к применению препарата ПРАДАКСА

Первая доза препарата ПРАДАКСА назначается вместо отменяемого антикоагулянта в интервале 0-2 часа перед временем введения его очередной дозы или одновременно с прекращением в случае непрерывного введения (например, внутривенного применения нефракционированного гепарина, НФГ).

Переход от применения препарата ПРАДАКСА к применению антагонистов витамина К

При $КК \geq 50$ мл/мин прием антагонистов витамина К может быть начат за 3 дня, а при $КК \geq 30 - < 50$ мл/мин - за 2 дня до отмены препарата ПРАДАКСА.

Поскольку препарат ПРАДАКСА может влиять на Международное Нормализованное Отношение (МНО), МНО будет лучше отражать эффект антагонистов витамина К только

спустя не менее 2 дней после отмены препарата ПРАДАКСА. До этого значения МНО должны быть интерпретированы с осторожностью.

Переход от применения антагонистов витамина К к применению препарата ПРАДАКСА

Применение антагонистов витамина К прекращают, применение препарата ПРАДАКСА возможно при МНО <2,0.

Кардиоверсия

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

Катетерная абляция при фибрилляции предсердий

Катетерная абляция может быть проведена у пациентов, применяющих препарат ПРАДАКСА по 150 мг (1 капсула) 2 раза в сутки. Выполнение катетерной абляции не требует перерыва в приеме препарата ПРАДАКСА (см. раздел 5.1).

Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) со стентированием коронарных артерий

У пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, которым выполнено ЧКВ со стентированием коронарных артерий, дабигатрана этексилат может применяться в комбинации с антитромбоцитарными препаратами. Лечение дабигатрана этексилатом может быть начато после достижения гемостаза (см. раздел 5.1).

Особые группы пациентов

Применение у пожилых пациентов

Принципы выбора дозы препарата у пожилых пациентов указаны в Таблице 1.

Применение у пациентов с повышенным риском кровотечений

Пациентам с повышенным риском кровотечения показано тщательное клиническое наблюдение (на предмет выявления признаков кровотечений или анемии) (см. разделы 4.4, 4.5 и 5). Решение о выборе дозы препарата принимается по усмотрению врача на основании оценки потенциальной пользы и риска для пациентов (см. Таблицу 1). Оценка параметров коагуляции (см. раздел 4.4) может помочь выявить пациентов с повышенным риском кровотечения, вызванным чрезмерным воздействием дабигатрана. Если у пациентов с высоким риском кровотечения выявлено чрезмерное воздействие дабигатрана, рекомендуется уменьшить дозу до 220 мг (1 капсула по 110 мг 2 раза в сутки). Когда возникает клинически значимое кровотечение, лечение следует прервать. У пациентов с гастритом, эзофагитом или гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью может быть рассмотрено снижение дозы из-за повышенного риска желудочно-кишечного кровотечения (см. Таблицу 1 и раздел 4.4).

Дата утверждения: 09.03.2023

Нарушение функции почек

Терапия препаратом ПРАДАКСА у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК <30 мл/мин) противопоказана (см. раздел 4.3).

Коррекции дозы не требуется у пациентов с легким нарушением функции почек (КК 50-≤80 мл/мин). Для пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30-50 мл/мин) рекомендуемая доза препарата ПРАДАКСА также составляет 300 мг (1 капсула по 150 мг 2 раза в сутки). Тем не менее, для пациентов с высоким риском кровотечения может быть рассмотрена возможность снижения дозы препарата ПРАДАКСА до 220 мг (1 капсула по 110 мг 2 раза в сутки) (см. разделы 4.4 и 5.1). У пациентов с нарушением функции почек рекомендуется тщательное клиническое наблюдение.

Одновременное применение препарата ПРАДАКСА с активными ингибиторами Р-гликопротеина (такими как амиодарон, хинидин, верапамил)

При одновременном применении амиодарона или хинидина коррекции дозы не требуется (см. разделы 4.4, 4.5 и 5.2).

Снижение дозы рекомендуется для пациентов, которые одновременно получают верапамил (см. Таблицу 1 и разделы 4.4 и 4.5). В этой ситуации препарат ПРАДАКСА и верапамил следует принимать одновременно.

Влияние массы тела

В соответствии с фармакокинетическими и клиническими данными коррекции дозы не требуется. Однако, за пациентами с массой тела менее 50 кг рекомендуется клиническое наблюдение.

Дети

Препарат ПРАДАКСА противопоказан у детей в возрасте до 18 лет.

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ;
- Тяжелая степень почечной недостаточности (КК <30 мл/мин);
- Активное клинически значимое кровотечение;
- Поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии;

Дата утверждения: 09.03.2023

- Наличие состояний, при которых повышен риск больших кровотечений, в том числе: имеющиеся или недавние 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 аномалии;
- Одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе, нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (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 или при выполнении катетерной аблации при фибрилляции предсердий;
- Одновременное назначение мощных ингибиторов Р-гликопротеина: кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронедарона;
- Нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость;
- Наличие протезированного клапана сердца, требующего назначения антикоагулянтной терапии;
- Беременность и период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Таблица 3. Факторы риска, которые могут повышать риск кровотечения.

Фармакодинамические и фармакокинетические факторы	Возраст ≥ 75 лет
Факторы, повышающие концентрацию дабигатрана в плазме крови	Большие: <ul style="list-style-type: none"> • Умеренное нарушение функции почек (КК 30-50 мл/мин)

	<ul style="list-style-type: none"> • Мощные ингибиторы Р-гликопротеина (за исключением указанных в разделе 4.3) (см. раздел 4.5) • Слабые и умеренные ингибиторы Р-гликопротеина (например, амиодарон, верапамил, хинидин и тикагрелор; см. раздел 4.5) <p>Малые:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Низкая масса тела (<50 кг)
Фармакодинамические взаимодействия (см. раздел 4.5)	<p>Одновременное применение:</p> <ul style="list-style-type: none"> • АСК и других ингибиторов агрегации тромбоцитов, таких как клопидогрел • НПВП • Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина • Других лекарственных препаратов, которые могут нарушать гемостаз
Заболевания/процедуры с особыми геморрагическими рисками	<ul style="list-style-type: none"> • Врожденные или приобретенные нарушения свертываемости крови • Тромбоцитопения или функциональные дефекты тромбоцитов • Недавно проведенная биопсия или перенесенная обширная травма • Бактериальный эндокардит • Эзофагит, гастрит или гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

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 уровня гемоглобина и/или гематокрита по невыясненным причинам, или снижение АД является основанием для поиска источника кровотечения.

Дата утверждения: 09.03.2023

В ситуациях опасного для жизни или неконтролируемого кровотечения, когда требуется быстрое прекращение антикоагулянтного эффекта дабигатрана, доступен специфический антагонист ПРАКСБАЙНД (идаруцизумаб) (см. раздел 4.9).

В клинических исследованиях применение препарата ПРАДАКСА было связано с повышением частоты больших ЖК кровотечений. Повышенный риск наблюдался у пациентов пожилого возраста (≥ 75 лет) при применении препарата ПРАДАКСА в дозе 150 мг 2 раза в сутки. Дополнительные факторы риска включают одновременное применение ингибиторов агрегации тромбоцитов, например, клопидогрела и АСК или НПВП, а также наличие эзофагита, гастрита или гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Тщательное клиническое наблюдение

Тщательное наблюдение в отношении признаков кровотечения или анемии рекомендуется на протяжении всего периода лечения, особенно если присутствуют сразу несколько факторов риска (см. раздел 4.4). Особую осторожность следует соблюдать, когда препарат ПРАДАКСА назначается одновременно с верапамилом, амиодароном, хинидином или кларитромицином (ингибиторы Р-гликопротеина) и в частности при возникновении кровотечения, особенно у пациентов, имеющих легкое или умеренное нарушение функции почек (см. раздел 4.5).

Тщательное наблюдение в отношении признаков кровотечения рекомендуется у пациентов, одновременно получающих НПВП (см. раздел 4.5).

Прекращение приема препарата

При развитии острой почечной недостаточности прием препарата ПРАДАКСА необходимо прекратить (см. также раздел 4.3).

При развитии тяжелого кровотечения лечение необходимо прекратить, начать поиск источника кровотечения и рассмотреть возможность применения специфического антагониста – препарата ПРАКСБАЙНД (идаруцизумаб) (см. раздел 4.9).

Снижение дозы

Снижение дозы должно рассматриваться или рекомендоваться, как описано в разделе 4.2.

Применение ингибиторов протонного насоса

Возможно назначение ингибиторов протонного насоса (ИПН) для профилактики ЖК кровотечений.

Лабораторные показатели свертывания крови

Несмотря на то, что препарат ПРАДАКСА в целом не требует регулярного антикоагулянтного мониторинга, измерение антикоагулянтного эффекта, связанного с

Дата утверждения: 09.03.2023

дабигатраном, может быть полезным для обнаружения чрезмерно высокой экспозиции дабигатрана при наличии дополнительных факторов риска.

Разведенное тромбиновое время (рТВ), экариновое время свертывания (ЭВС) и активированное частичное тромбопластиновое время (аЧТВ) могут предоставить полезную информацию, но их значения следует интерпретировать с осторожностью из-за вариабельности результатов, полученных разными методами анализа. Значение международного нормализованного отношения (МНО) является недостоверным у пациентов, принимающих препарат ПРАДАКСА, и были описаны случаи ложноположительного повышения МНО. Поэтому измерение МНО проводить не следует.

Таблица 4. Пороговые значения коагуляционных тестов в момент достижения минимальной концентрации препарата в крови, которые могут быть ассоциированы с повышенным риском кровотечений.

Показатель (в момент достижения минимальной концентрации препарата в крови)	Показание
	ФП и ТГВ/ТЭЛА
рТВ [нг/мл]	>200
ЭВС [кратность превышения верхней границы нормы]	>3
аЧТВ [кратность превышения верхней границы нормы]	>2
МНО	Не следует выполнять

Применение фибринолитических препаратов для лечения острого ишемического инсульта

Применение фибринолитических препаратов для лечения острого ишемического инсульта может быть рассмотрено, если результаты измерения рТВ, ЭВС или аЧТВ у пациента не превышают верхней границы нормы (ВГН) в соответствии с местным референсным диапазоном.

Хирургические вмешательства и инвазивные процедуры

Пациенты, которые принимают препарат ПРАДАКСА, имеют повышенный риск кровотечения при выполнении хирургических или инвазивных процедур. Выполнение хирургического вмешательства может потребовать временного прекращения приема препарата ПРАДАКСА.

Проведение кардиоверсии не требует перерыва в приеме препарата ПРАДАКСА. Выполнение катетерной аблации при фибрилляции предсердий у пациентов,

получающих препарат ПРАДАКСА в дозе 150 мг (1 капсула) 2 раза в сутки, не требует перерыва в приеме препарата (см. раздел 4.2).

Следует проявлять осторожность при временном прекращении лечения для выполнения хирургического вмешательства и обеспечить мониторинг антикоагуляции. Выведение дабигатрана из организма у пациентов с почечной недостаточностью может происходить дольше (см. раздел 5.2). Это следует учитывать при выполнении любых процедур. В таких случаях коагуляционные тесты (см. раздел 5.1) могут помочь определить, сохраняются ли нарушения гемостаза.

Экстренные хирургические вмешательства и процедуры

Препарат ПРАДАКСА следует временно отменить. Если для выполнения вмешательства/процедуры требуется быстрое прекращение антикоагулянтного эффекта, следует рассмотреть возможность введения специфического антагониста к препарату ПРАДАКСА, препарата ПРАКСБАЙНД (идаруцизумаб).

Прекращение терапии дабигатраном подвергает пациентов тромботическому риску, связанному с их основным заболеванием. Прием препарата ПРАДАКСА может быть возобновлен через 24 часа после введения специфического антагониста к дабигатрану ПРАКСБАЙНД (идаруцизумаб) при условии достижения полного гемостаза и стабильного состояния пациента.

Срочные хирургические вмешательства/процедуры

Препарат ПРАДАКСА следует временно отменить. Срочное хирургическое вмешательство или процедуру, при наличии такой возможности, целесообразно выполнять не ранее, чем через 12 часов после последнего приема препарата ПРАДАКСА. Если операция или процедура не может быть отложена, ее выполнение у пациента, получающего дабигатран, может быть ассоциировано с повышенным риском кровотечения. Этот риск кровотечения следует сопоставить со срочностью вмешательства.

Плановые хирургические вмешательства

Если возможно, препарат ПРАДАКСА следует отменить по крайней мере за 24 часа до выполнения инвазивных или хирургических процедур. У пациентов с повышенным риском кровотечения или при обширном хирургическом вмешательстве, где может потребоваться полный гемостаз, следует рассмотреть возможность отмены препарата ПРАДАКСА за 2-4 дня до хирургического вмешательства.

Таблица 5. Правила отмены препарата ПРАДАКСА перед инвазивными или хирургическими процедурами.

Функция почек (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)

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 часа после удаления катетера. Необходим контроль состояния пациентов для исключения неврологических симптомов, которые могут быть обусловлены спинномозговым кровотечением или эпидуральной гематомой.

Послеоперационная фаза

После инвазивной процедуры/хирургического вмешательства прием препарата ПРАДАКСА следует возобновить/начать как можно быстрее, если это позволяет клиническая ситуация и достигнут адекватный гемостаз.

У пациентов с риском кровотечения или имеющих риск чрезмерной экспозиции препарата, особенно у пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30-50 мл/мин), терапию следует проводить с осторожностью (см. раздел 5.1).

Пациенты с высоким риском хирургической смертности и внутренними факторами риска тромбозмболических осложнений

Данные по эффективности и безопасности препарата ПРАДАКСА в данной группе пациентов ограничены, поэтому терапию следует проводить с осторожностью.

Нарушение функции печени

Пациенты с повышением активности печеночных ферментов >2 ВГН были исключены из основных клинических исследований. Опыта применения препарата ПРАДАКСА в этой подгруппе пациентов нет. Нарушение функции печени или заболевание печени, которое, как ожидается, может повлиять на выживаемость, является противопоказанием для применения препарата ПРАДАКСА (см. раздел 4.3).

Дата утверждения: 09.03.2023

Взаимодействие с индукторами Р-гликопротеина

Ожидается, что одновременное назначение индукторов Р-гликопротеина приведет к снижению концентраций дабигатрана в плазме крови, и их одновременного применения следует избегать (см. разделы 4.5 и 5.2).

Пациенты с антифосфолипидным синдромом

У пациентов с антифосфолипидным синдромом (особенно при тройном положительном результате на антифосфолипидные антитела) повышен риск тромбозмболических событий.

Несмотря на то, что эффективность препарата ПРАДАКСА установлена для лечения и профилактики венозной тромбозмболии, она не была изучена конкретно в подгруппе пациентов с антифосфолипидным синдромом.

Поэтому перед применением препарата ПРАДАКСА у пациентов с антифосфолипидным синдромом рекомендуется тщательно рассмотреть все возможные варианты лечения (включая стандартное лечение, такое как антагонистами витамина К).

Пациенты с активными злокачественными новообразованиями (ТГВ/ТЭЛА)

Эффективность и безопасность применения препарата ПРАДАКСА для лечения ТГВ/ТЭЛА у пациентов с активными злокачественными новообразованиями не установлены.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействия с белками-переносчиками

Дабигатрана этексилат является субстратом эффлюксного белка-переносчика Р-гликопротеина. Ожидается, что одновременное назначение ингибиторов Р-гликопротеина приводит к повышению концентраций дабигатрана в плазме крови.

Если не указано иное, при одновременном применении дабигатрана и мощных ингибиторов Р-гликопротеина необходимо тщательное клиническое наблюдение (в отношении признаков кровотечения или анемии). При одновременном применении дабигатрана с некоторыми ингибиторами Р-гликопротеина может потребоваться снижение дозы (см. разделы 4.2, 4.3, 4.4 и 5.1).

Таблица 6. Взаимодействия с белками-переносчиками.

<i>Ингибиторы Р-гликопротеина</i>	
<i>Одновременное применение противопоказано (см. раздел 4.3)</i>	
Кетоконазол	Кетоконазол увеличивал общие значения $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} дабигатрана в 2,38 раза и в 2,35 раза соответственно, после

	однократного приема внутрь дозы 400 мг, и в 2,53 раза и 2,49 раза соответственно, после многократного приема внутрь дозы 400 мг кетоконазола 1 раз в сутки.
Дронедарон	При одновременном применении дабигатрана этексилата и дронедарона общие значения $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} дабигатрана увеличивались примерно в 2,4 раза и 2,3 раза соответственно, после многократного приема 400 мг дронедарона 2 раза в сутки, и примерно в 2,1 раза и 1,9 раза соответственно, после однократного приема дозы 400 мг.
Итраконазол, циклоспорин	На основании результатов исследований <i>in vitro</i> можно ожидать эффект, сходный с кетоконазолом.
<u>Одновременное применение не рекомендуется</u>	
Такролимус	В исследованиях <i>in vitro</i> обнаружено, что такролимус имеет такой же уровень ингибирующего эффекта на Р-гликопротеин, как итраконазол и циклоспорин. Применение дабигатрана этексилата вместе с такролимусом не было изучено в клинических исследованиях. Однако ограниченные клинические данные о применении вместе с другим субстратом Р-гликопротеина (эверолимусом) позволяют предположить, что ингибирование Р-гликопротеина такролимусом слабее, чем при применении мощных ингибиторов Р-гликопротеина.
Глекапревир/ пибрентасвир	Одновременное использование комбинации фиксированных доз ингибиторов Р-гликопротеина глекапревира/пибрентасвира приводит к увеличению концентрации дабигатрана в плазме крови и может повысить риск кровотечений.
<u>Следует соблюдать осторожность в случае одновременного применения (см. разделы 4.2 и 4.4)</u>	
Верапамил	При одновременном применении дабигатрана этексилата (150 мг) и верапамила для приема внутрь C_{max} и AUC дабигатрана увеличивались, но степень этого увеличения различалась в зависимости от времени приема и лекарственной формы верапамила (см. разделы 4.2 и 4.4). Максимальное увеличение экспозиции дабигатрана наблюдалось при приеме первой дозы лекарственной формы верапамила с

	<p>немедленным высвобождением за один час до приема дабигатрана этексилата (увеличение C_{max} примерно в 2,8 раза и увеличение AUC примерно в 2,5 раза). Эффект постепенно уменьшался при приеме лекарственной формы верапамила с длительным высвобождением (увеличение C_{max} примерно в 1,9 раза и увеличение AUC примерно в 1,7 раза) или при приеме многократных доз верапамила (увеличение C_{max} примерно в 1,6 раза и увеличение AUC примерно в 1,5 раза).</p> <p>Не наблюдалось значимых взаимодействий при приеме верапамила через 2 часа после приема дабигатрана этексилата (увеличение C_{max} примерно в 1,1 раза и увеличение AUC примерно в 1,2 раза). Это объясняется полным всасыванием дабигатрана через 2 часа.</p>
Амиодарон	<p>При одновременном применении препарата ПРАДАКСА с однократной пероральной дозой 600 мг амиодарона степень и скорость всасывания амиодарона и его активного метаболита дезэтиламиодарона существенно не изменялись. Значения AUC и C_{max} дабигатрана возрастали примерно в 1,6 раза и 1,5 раза соответственно. Учитывая длительный период полувыведения амиодарона, возможность взаимодействия может сохраняться в течение несколько недель после отмены амиодарона (см. разделы 4.2 и 4.4).</p>
Хинидин	<p>Хинидин назначали в дозе 200 мг каждые 2 часа до достижения общей дозы 1000 мг. Дабигатрана этексилат назначали 2 раза в сутки в течение 3 дней подряд, на 3-й день – с хинидином или без хинидина. Значения $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ дабигатрана увеличивались в среднем в 1,53 раза и 1,56 раза соответственно, при одновременном применении с хинидином (см. разделы 4.2 и 4.4).</p>
Кларитромицин	<p>При одновременном применении кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) с дабигатрана этексилатом у здоровых добровольцев наблюдалось увеличение AUC примерно в 1,19 раза и увеличение C_{max} примерно в 1,15 раза.</p>
Тикагрелор	<p>При одновременном применении однократной дозы 75 мг дабигатрана этексилата с нагрузочной дозой 180 мг тикагрелора</p>

	<p>значения AUC и C_{max} дабигатрана увеличивались в 1,73 раза и 1,95 раза соответственно. После многократного приема тикагрелора 90 мг 2 раза в сутки увеличение экспозиции дабигатрана составляло 1,56 раза и 1,46 раза для C_{max} и AUC соответственно.</p> <p>Одновременное назначение нагрузочной дозы 180 мг тикагрелора и 110 мг дабигатрана этексилата (в равновесном состоянии) увеличивало значения $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ дабигатрана в 1,49 раза и 1,65 раза соответственно, по сравнению с приемом одного дабигатрана этексилата. При назначении нагрузочной дозы 180 мг тикагрелора через 2 часа после приема 110 мг дабигатрана этексилата (в равновесном состоянии) степень увеличения $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ дабигатрана снижалась до 1,27 раза и 1,23 раза соответственно, по сравнению с приемом одного дабигатрана этексилата. Такой отдельный прием рекомендуется для начала терапии тикагрелором с нагрузочной дозы.</p> <p>Одновременное назначение 90 мг тикагрелора 2 раза в сутки (поддерживающая доза) с 110 мг дабигатрана этексилата увеличивало скорректированные значения $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ дабигатрана в 1,26 раза и 1,29 раза соответственно, по сравнению с приемом только дабигатрана этексилата.</p>
Позаконазол	<p>Позаконазол также в определенной степени ингибирует Р-гликопротеин, но он не был изучен в клинических исследованиях. Следует соблюдать осторожность, когда препарат ПРАДАКСА назначается одновременно с позаконазолом.</p>
<i>Индукторы Р-гликопротеина</i>	
<i>Следует избегать одновременного применения</i>	
<p>Например, рифампицин, Зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>),</p>	<p>Ожидается, что одновременное назначение приводит к снижению концентраций дабигатрана.</p> <p>Предварительный прием индуктора Р-гликопротеина рифампицина в дозе 600 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней уменьшал максимальную и общую экспозицию дабигатрана и общий уровень воздействия на 65,5% и 67% соответственно. Индуцирующий эффект уменьшался, что приводило к экспозиции дабигатрана,</p>

карбамазепин или фенитоин	близкой к референсному значению, к 7-му дню после прекращения лечения рифампицином. Дальнейшего увеличения биодоступности еще через 7 дней не наблюдалось.
<i>Ингибиторы протеазы, такие как ритонавир</i>	
<i>Одновременное применение не рекомендуется</i>	
Например, ритонавир и его комбинации с другими ингибиторами протеазы	Эти препараты влияют на Р- гликопротеин (либо в качестве ингибитора, либо в качестве индуктора). Они не изучались и поэтому не рекомендуются для одновременного назначения с препаратом ПРАДАКСА.
<i>Субстрат Р-гликопротеина</i>	
Дигоксин	В ходе исследования, проведенного с участием 24 здоровых добровольцев, при одновременном применении препарата ПРАДАКСА и дигоксина не наблюдалось никаких изменений экспозиции дигоксина и клинически значимых изменений в экспозиции дабигатрана.

Антикоагулянты и лекарственные средства, которые ингибируют агрегацию тромбоцитов

Лекарственные средства, терапия которыми не исследовалась или опыт применения которых ограничен, и которые могут повысить риск кровотечений при одновременном применении с препаратом ПРАДАКСА: антикоагулянты, такие как нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) и производные гепарина (фондапаринукс, дезирудин), тромболитические лекарственные препараты и антагонисты витамина К, ривароксабан или другие пероральные антикоагулянты (см. раздел 4.3), а также лекарственные средства, которые ингибируют агрегацию тромбоцитов, такие как антагонисты рецепторов GPIIb/IIIa, тиклопидин, прасугрел, тикагрелор, декстран и сульфипиразон (см. раздел 4.4).

На основании данных, собранных в исследовании III фазы RE-LY (см. раздел 5.1), было отмечено, что сопутствующее использование других пероральных или парентеральных антикоагулянтов увеличивает частоту больших кровотечений при лечении как дабигатрана этексилатом, так и варфарином приблизительно в 2,5 раза, главным образом, при переводе с одного антикоагулянта на другой (см. раздел 4.3). Кроме того, сопутствующее применение антиагрегантов, АСК или клопидогрела приблизительно

Дата утверждения: 09.03.2023

удваивало частоту больших кровотечений при лечении как дабигатрана этексилатом, так и варфарином (см. раздел 4.4).

НФГ можно применять в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера (см. раздел 4.3).

Таблица 7. Взаимодействия с антикоагулянтами и лекарственными средствами, которые ингибируют агрегацию тромбоцитов.

НПВП	Показано, что применение НПВП для кратковременной анальгезии не было связано с повышением риска кровотечения при одновременном применении с дабигатрана этексилатом. При длительном применении в ходе исследования RE-LY НПВП повышали риск кровотечения приблизительно на 50% для дабигатрана этексилата и варфарина.
Клопидогрел	У здоровых молодых добровольцев мужского пола одновременное назначение дабигатрана этексилата и клопидогрела не вызывало дополнительного увеличения времени капиллярного кровотечения по сравнению с монотерапией клопидогрелом. К тому же значения $AUC_{t,ss}$ и $C_{max,ss}$ дабигатрана и показатели коагуляции, используемые для оценки влияния дабигатрана или показатели влияния клопидогрела на подавление агрегации тромбоцитов, оставались неизменными при сравнении комбинированной терапии и соответствующей монотерапии. При приеме нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг или 600 мг значения $AUC_{t,ss}$ и $C_{max,ss}$ дабигатрана увеличивались примерно на 30-40% (см. раздел 4.4).
АСК	Одновременное применение с дабигатрана этексилатом в дозе 150 мг 2 раза в сутки может повысить риск любых кровотечений с 12% до 18% и 24% при дозах АСК 81 мг и 325 мг соответственно (см. раздел 4.4).
НМГ	Одновременное применение НМГ, таких как эноксапарин, и дабигатрана этексилата, специально не исследовалось. После перевода с трехдневной терапии эноксапарином 40 мг 1 раз в сутки п/к, через 24 часа после введения последней дозы эноксапарина экспозиция дабигатрана была несколько ниже, чем после применения только дабигатрана этексилата (однократная доза

	220 мг). Наблюдалось повышение анти-FXa/FIIa активности после применения дабигатрана этексилата с предварительным назначением эноксапарина по сравнению с анти-FXa/FIIa активностью при лечении только дабигатрана этексилатом. Считается, что это обусловлено остаточным эффектом лечения эноксапарином и не является клинически значимым. Предварительное назначение эноксапарина существенно не влияло на другие антикоагуляционные показатели дабигатрана.
--	--

Другие взаимодействия

Таблица 8. Другие взаимодействия.

<i>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН)</i>	
СИОЗС, СИОЗСН	СИОЗС и СИОЗСН повышали риск кровотечения в исследовании RE-LY во всех группах лечения.
<i>Вещества, влияющие на pH желудочного содержимого</i>	
Пантопразол	При одновременном применении препарата ПРАДАКСА с пантопразолом наблюдалось уменьшение AUC дабигатрана приблизительно на 30%. В клинических исследованиях пантопразол и другие ингибиторы протонного насоса (ИПН) назначались одновременно с препаратом ПРАДАКСА, и одновременное применение ИПН не снижало эффективности препарата ПРАДАКСА.
Ранитидин	Одновременное применение ранитидина с препаратом ПРАДАКСА не оказывало клинически значимого влияния на степень всасывания дабигатрана.

Взаимодействия, связанные с метаболическим профилем дабигатрана этексилата дабигатрана

Дабигатрана этексилат и дабигатран не метаболизируются системой цитохрома P450 и не оказывают *in vitro* никакого влияния на ферменты цитохрома P450. Поэтому взаимодействия дабигатрана с соответствующими лекарственными средствами не ожидается.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

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.

Лактация

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

Фертильность

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота побочных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); неизвестно (частота не может быть оценена по доступным данным).

Таблица 9. Побочные реакции.

Системно-органный класс/ Побочный эффект	Частота возникновения	
	Профилактика системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности	инсульта, у

Дата утверждения: 09.03.2023

	взрослых пациентов (в возрасте от 18 лет) с неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска	легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями у взрослых пациентов (в возрасте от 18 лет)
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:</i>		
анемия	часто	нечасто
снижение уровня гемоглобина	нечасто	неизвестно
тромбоцитопения	нечасто	редко
снижение гематокрита	редко	неизвестно
нейтропения*	неизвестно	неизвестно
агранулоцитоз*	неизвестно	неизвестно
<i>Нарушения со стороны иммунной системы:</i>		
реакции гиперчувствительности	нечасто	нечасто
кожная сыпь	нечасто	нечасто
кожный зуд	нечасто	нечасто
анафилактическая реакция	редко	редко
ангионевротический отек	редко	редко
крапивница	редко	редко
бронхоспазм	неизвестно	неизвестно
<i>Нарушения со стороны нервной системы:</i>		
внутричерепное кровоотечение	нечасто	редко
<i>Нарушения со стороны сосудов:</i>		
гематома	нечасто	нечасто
кровоотечение	нечасто	нечасто
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:</i>		
носовое кровоотечение	часто	часто
кровохарканье	нечасто	нечасто
<i>Желудочно-кишечные нарушения:</i>		
желудочно-кишечные кровоотечения	часто	часто
боль в животе	часто	нечасто
диарея	часто	нечасто
диспепсия	часто	часто
тошнота	часто	нечасто

Дата утверждения: 09.03.2023

ректальные кровотечения	нечасто	часто
геморроидальные кровотечения	нечасто	нечасто
изъязвление слизистой оболочки ЖКТ	нечасто	нечасто
гастроэзофагит	нечасто	нечасто
гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	нечасто	нечасто
рвота	нечасто	нечасто
дисфагия	нечасто	редко
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:</i>		
нарушение функции печени	нечасто	нечасто
повышение активности аланинаминотрансферазы	нечасто	нечасто
повышение активности аспаратаминотрансферазы	нечасто	нечасто
повышение активности «печеночных» трансаминаз	редко	нечасто
гипербилирубинемия	редко	неизвестно
<i>Изменения со стороны кожи и подкожных тканей:</i>		
кожный геморрагический синдром	часто	часто
алопеция*	неизвестно	неизвестно
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:</i>		
гемартроз	редко	нечасто
<i>Изменения со стороны почек и мочевыводящих путей:</i>		
урогенитальные кровотечения, в т.ч. гематурия	часто	часто
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения:</i>		
кровотечения из места инъекции	редко	редко
кровотечения из места введения катетера	редко	редко
<i>Травмы, интоксикация и осложнения процедур:</i>		
посттравматическое кровотечение	редко	нечасто
кровотечения из места операционного доступа	редко	редко

*Данные побочные эффекты не были зарегистрированы в клинических испытаниях как побочные действия (только побочные эффекты); следовательно, частота не может быть рассчитана.

Расчет частоты побочных эффектов основан на постмаркетинговом опыте.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация:

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7-495-698-45-38, +7-499-578-02-30

Факс: +7-495-698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь:

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Телефон/Факс: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

<http://www.rceth.by>

Республика Казахстан:

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Телефон: +7 (7172) 78-98-28

Электронная почта: farm@dari.kz

<http://www.ndda.kz>

Дата утверждения: 09.03.2023

4.9. Передозировка

Симптомы

Дозы препарата ПРАДАКСА, превышающие рекомендуемые, приводят к повышению риска кровотечения у пациента.

Лечение

В случае подозрения на передозировку коагуляционные тесты могут помочь определить риск кровотечения (см. разделы 4.4 и 5.1). Калиброванный количественный тест (pTV) или повторные измерения pTV дают возможность прогнозировать время, когда будут достигнуты определенные уровни дабигатрана (см. раздел 5.1), также в качестве дополнительной меры можно начать диализ.

Чрезмерная антикоагуляция может потребовать временного прекращения лечения препаратом ПРАДАКСА. Поскольку дабигатран в основном выводится почками, следует поддерживать адекватный диурез. В связи с тем, что степень связывания с белками плазмы крови низкая, дабигатран может выводиться с помощью диализа; клинический опыт, демонстрирующий пользу применения диализа в клинических исследованиях, ограничен (см. раздел 5.2).

Лечение кровотечений

В случае геморрагических осложнений лечение препаратом ПРАДАКСА следует прекратить и установить источник кровотечения. В зависимости от клинической ситуации следует использовать соответствующие поддерживающие методы лечения, например, хирургический гемостаз или восстановление ОЦК, по решению врача.

Для ситуаций, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтной активности, существует специфический антагонист фармакодинамического действия дабигатрана, препарат ПРАКСБАЙНД (идаруцизумаб), введение которого позволяет нейтрализовать антикоагулянтный эффект препарата ПРАДАКСА.

Можно рассмотреть целесообразность применения концентратов факторов свертывания крови (активированных или не активированных) или рекомбинантного фактора VIIa. Имеются некоторые экспериментальные данные, свидетельствующие о возможности их применения для прекращения антикоагулянтного эффекта дабигатрана, но данные относительно их пользы в клинических ситуациях, а также относительно возможного риска рикошетной тромбоэмболии очень ограничены. Результаты коагуляционных тестов могут стать недостоверными после применения предлагаемых концентратов факторов свертывания крови. Следует соблюдать осторожность при интерпретации этих тестов. Также следует соблюдать осторожность при применении концентратов тромбоцитов при наличии тромбоцитопении или применении антиагрегантных

Дата утверждения: 09.03.2023

лекарственных средств длительного действия. Все симптоматическое лечение проводят по решению врача.

В случае значительного кровотечения следует рассмотреть вопрос о консультации специалиста по гемостазу (при наличии данного специалиста).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; прямые ингибиторы тромбина

Код АТХ: B01AE07

Механизм действия

Дабигатрана этексилат является низкомолекулярным, не обладающим фармакологической активностью предшественником активной формы дабигатрана. После приема внутрь дабигатрана этексилат быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и, путем гидролиза, катализируемого эстеразами, в печени и плазме крови превращается в дабигатран. Дабигатран является мощным конкурентным обратимым прямым ингибитором тромбина и основным активным веществом в плазме крови.

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

Фармакодинамические эффекты

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

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

Профилактика венозных тромбозов (ВТЭ) после эндопротезирования крупных суставов

Результаты клинических исследований у пациентов, перенесших ортопедические операции - эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов, - подтвердили сохранение параметров гемостаза и эквивалентность применения 75 мг или 110 мг

Дата утверждения: 09.03.2023

дабигатрана этексилата через 1-4 часа после операции и последующей поддерживающей дозы 150 мг или 220 мг 1 раз в сутки в течение 6-10 дней (при операции на коленном суставе) и 28-35 дней (на тазобедренном суставе), по сравнению с эноксапарином в дозе 40 мг 1 раз в сутки, который применяли накануне и после операции.

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

Профилактика инсульта и системных тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий

При длительном, в среднем около 20 месяцев, применении у пациентов с фибрилляцией предсердий и с умеренным или высоким риском инсульта или системных тромбозов было показано, что дабигатрана этексилат в дозе 110 мг, назначенный 2 раза в сутки, не уступал варфарину по эффективности предотвращения инсульта и системных тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий; также в группе дабигатрана было отмечено снижение риска внутричерепных кровотечений и общей частоты кровотечений. Применение более высокой дозы препарата (150 мг 2 раза в сутки) достоверно снижало риск ишемического и геморрагического инсультов, сердечно-сосудистой смертности, внутричерепных кровотечений и общей частоты кровотечений по сравнению с варфарином. Меньшая доза дабигатрана характеризовалась существенно более низким риском больших кровотечений по сравнению с варфарином.

Чистый клинический эффект оценивался путем определения комбинированной конечной точки, включавшей частоту инсульта, системных тромбозов, легочных тромбозов, 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.

Дополнительное изучение дабигатрана этексилата в наблюдательных исследованиях у пациентов с фибрилляцией предсердий свидетельствует, что показатели эффективности и безопасности препарата в клинической практике соответствуют результатам рандомизированных исследований.

Дата утверждения: 09.03.2023

Результаты проспективного рандомизированного исследования RE-CIRCUIT продемонстрировали, что выполнение катетерной аблации у пациентов с пароксизмальной или персистирующей фибрилляцией предсердий, получающих непрерывный курс дабигатрана этексилата в дозе 150 мг (1 капсула) 2 раза в сутки, характеризуется меньшим риском больших кровотечений в сравнении с пациентами, у которых процедура выполнялась на фоне непрерывного курса варфарина. Различий между группами сравнения в отношении частоты комбинированной конечной точки, включающей инсульта, системные эмболии или транзиторные ишемические атаки, выявлено не было.

Результаты открытого рандомизированного исследования RE-DUAL PCI продемонстрировали, что применение дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза в сутки, либо в дозе 110 мг 2 раза в сутки в комбинации с клопидогрелом или тикагрелором у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, перенесших чрескожное коронарное вмешательство со стентированием, характеризуется меньшим риском развития первичной конечной точки (большие и клинически значимые кровотечения по классификации ISTH) в сравнении с комбинированной терапией, включающей в себя варфарин в сочетании с клопидогрелом или тикагрелором и АСК. При этом в отношении комбинированной конечной точки эффективности, включавшей в себя смерть, тромбоэмболические события (инфаркт миокарда, инсульт или системные эмболии), либо незапланированную реваскуляризацию, объединенная группа пациентов, получавших дабигатрана этексилат (обе дозы препарата) в комбинации с клопидогрелом или тикагрелором, не уступала по эффективности группе пациентов, получавших комбинированную терапию варфарином в сочетании с клопидогрелом или тикагрелором и АСК.

Профилактика тромбоемболий у пациентов с протезированными клапанами сердца

В ходе клинических исследований фазы II применения дабигатрана и варфарина у пациентов, перенесших операцию по замене клапана сердца механическим протезом (недавно проведенные операции и операции, проведенные более 3-х месяцев назад), было выявлено повышение частоты тромбоемболий 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 в сутки, не уступал варфарину по эффективности в отношении снижения частоты рецидивирующего симптоматического ТГВ и/или ТЭЛА и случаев смерти, обусловленных этими заболеваниями, на протяжении 6-месячного периода лечения. У пациентов, получавших дабигатрана этексилат, кровотечения отмечались значительно реже, чем у пациентов, получавших варфарин.

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

Показатели функции печени

В исследованиях с применением активных препаратов сравнения возможные изменения показателей функции печени возникали у пациентов, получавших дабигатрана этексилат, со сравнимой или меньшей частотой, чем у пациентов, получавших варфарин.

В исследовании с плацебо существенного различия в отношении изменений показателей функции печени, возможно имеющих клиническое значение, между группами с применением дабигатрана и плацебо не отмечалось.

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

Результаты клинического исследования у пациентов с рецидивирующим ТГВ и ТЭЛА, уже получавших в течение от 3 до 12 месяцев антикоагулянтную терапию и нуждавшихся в ее продолжении, подтвердили, что лечение дабигатрана этексилатом в дозе 150 мг 2 раза в сутки не уступало лечебному эффекту варфарина ($p=0,0135$). У пациентов, получавших дабигатрана этексилат, кровотечения отмечались значительно реже, чем у пациентов, получавших варфарин.

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

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

Показатели функции печени

Дата утверждения: 09.03.2023

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

5.2. Фармакокинетические свойства

После приема внутрь дабигатрана этексилат быстро и полностью превращается в дабигатран, который является активной формой в плазме крови. Расщепление пролекарства дабигатрана этексилата с помощью катализируемого эстеразой гидролиза до действующего вещества дабигатрана является преобладающей метаболической реакцией. Абсолютная биодоступность дабигатрана после приема внутрь препарата ПРАДАКСА составляла приблизительно 6,5%.

После приема внутрь препарата ПРАДАКСА у здоровых добровольцев фармакокинетический профиль дабигатрана в плазме крови характеризуется быстрым увеличением плазменных концентраций с достижением C_{max} в течение 0,5 и 2,0 часов после приема препарата.

Абсорбция

Исследование, в котором оценивали всасывание дабигатрана этексилата в послеоперационном периоде через 1-3 часа после хирургического вмешательства, показало относительно низкую скорость всасывания по сравнению с всасыванием у здоровых добровольцев, AUC характеризуется постепенным повышением амплитуды без появления высокого пика концентрации в плазме. C_{max} в плазме крови достигается через 6 часов после применения препарата в послеоперационном периоде за счет влияния таких сопутствующих факторов, как анестезия, парез ЖКТ и выполнение хирургического вмешательства независимо от лекарственной формы препарата. Дальнейшее исследование показало, что медленное и отсроченное всасывание обычно наблюдается только в день хирургического вмешательства. В последующие дни всасывание дабигатрана происходит быстро, с достижением C_{max} в плазме крови через 2 часа после приема препарата.

Прием пищи не влияет на биодоступность дабигатрана этексилата, но задерживает время достижения C_{max} в плазме крови на 2 часа.

C_{max} и AUC были пропорциональны дозе.

При пероральном приеме пеллет без гидроксипропилметилцеллюлозной (ГПМЦ) оболочки капсулы, биодоступность может возрасти на 75% после однократного

Дата утверждения: 09.03.2023

приема и на 37% в равновесном состоянии по сравнению с биодоступностью при применении референсной капсульной лекарственной формы. Поэтому следует всегда сохранять целостность капсул из ГПМЦ при клиническом применении для предотвращения случайного повышения биодоступности дабигатрана этексилата (см. раздел 4.2).

Распределение

Наблюдалась низкая (34-35%), независимая от концентрации степень связывания дабигатрана с белками плазмы крови. Объем распределения дабигатрана составляет 60-70 л и превосходит объем общего содержания воды в организме, что указывает на умеренное распределение дабигатрана в тканях.

Биотрансформация

Метаболизм и экскреция дабигатрана были изучены после однократного внутривенного введения меченого радиоактивным изотопом дабигатрана здоровым добровольцам мужского пола. После внутривенного введения меченый радиоактивным изотопом дабигатран выводился главным образом почками (85%). Экскреция через ЖКТ составила 6% введенной дозы. Установлено, что через 168 часов после введения меченого радиоактивного препарата 88-94% его дозы выводится из организма.

Дабигатран подвергается конъюгированию с образованием фармакологически активных ацилглюкуронидов. Существуют четыре позиционных изомера, 1-О, 2-О, 3-О, 4-О-ацилглюкуронид, каждый из которых составляет менее 10% общего содержания дабигатрана в плазме крови. Следы других метаболитов можно было обнаружить только с помощью высокочувствительных аналитических методов. Дабигатран выводится в основном в неизменном виде с мочой со скоростью приблизительно 100 мл/мин, что соответствует скорости клубочковой фильтрации.

Элиминация

Концентрация дабигатрана в плазме снижается биэкспоненциально со средним терминальным периодом полувыведения 11 часов у здоровых добровольцев пожилого возраста. После многократного применения терминальный период полувыведения составлял около 12-14 часов. Период полувыведения не зависел от дозы. Период полувыведения удлиняется при нарушении функции почек, см. «Нарушение функции почек».

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Нарушение функции почек

В исследованиях I фазы экспозиция (AUC) дабигатрана после перорального приема препарата ПРАДАКСА была приблизительно в 2,7 раза выше у добровольцев с

Дата утверждения: 09.03.2023

умеренной почечной недостаточностью (КК 30-50 мл/мин) по сравнению с экспозицией дабигатрана у добровольцев без почечной недостаточности.

У небольшого количества добровольцев с тяжелой степенью почечной недостаточности (КК 10-30 мл/мин) экспозиция (AUC) дабигатрана была приблизительно в 6 раз выше, а период полувыведения – приблизительно в 2 раза длиннее по сравнению с популяцией пациентов без почечной недостаточности (см. разделы 4.2, 4.3 и 4.4).

Таблица 10. Период полувыведения общего дабигатрана у здоровых пациентов и у пациентов с нарушением функции почек.

Скорость клубочковой фильтрации (Клиренс Креатинина, мл/мин)	Геометрическое среднее значение (gCV%; диапазон) периода полувыведения, ч
≥80	13,4 (25,7%; 11,0-21,6)
≥50-<80	15,3 (42,7%; 11,7-34,1)
≥30-<50	18,4 (18,5%; 13,3-23,0)
<30	27,2 (15,3%; 21,6-35,0)

Кроме того, экспозиция дабигатрана (в момент достижения минимальной концентрации препарата в крови и в момент достижения максимальной концентрации препарата в крови) была оценена в проспективном открытом рандомизированном фармакокинетическом исследовании у пациентов с неклапанной ФП с тяжелым нарушением функции почек (определяемым как КК 15-30 мл/мин), которые получали дабигатрана этексилат 75 мг 2 раза в сутки. Этот режим дозирования обеспечивал геометрическое среднее значение концентрации в момент достижения минимальной концентрации препарата в крови 155 нг/мл (gCV 76,9%) при измерении непосредственно перед приемом следующей дозы и геометрическое среднее значение максимальной концентрации 202 нг/мл (gCV 70,6%) при измерении через 2 часа после приема последней дозы.

Клиренс дабигатрана при гемодиализе исследовался у 7 пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН) без фибрилляции предсердий. Диализ проводили со скоростью потока диализата 700 мл/мин, с продолжительностью 4 часа и скоростью кровотока 200 мл/мин или 350-390 мл/мин. Это приводило к снижению концентрации дабигатрана на 50% – 60% соответственно. Количество лекарственного средства, которое выводится с помощью диализа, пропорционально скорости кровотока при скорости кровотока до 300 мл/мин. Антикоагулянтная активность дабигатрана снижалась при уменьшении его концентрации в плазме крови, и процедура не влияла на фармакодинамические/фармакокинетические взаимосвязи.

Дата утверждения: 09.03.2023

Медиана КК в исследовании RE-LY составляла 68,4 мл/мин. Практически у половины (45,8%) пациентов в исследовании RE-LY КК составлял >50-<80 мл/мин. У пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30-50 мл/мин) концентрации дабигатрана в плазме крови до и после приема дозы были в среднем соответственно в 2,29 раза и 1,81 раза выше по сравнению с пациентами без нарушения функции почек (КК \geq 80 мл/мин).

Медиана КК в исследовании RE-COVER составляла 100,4 мл/мин. У 21,7% пациентов было легкое нарушение функции почек (КК >50-<80 мл/мин), и у 4,5% пациентов было умеренное нарушение функции почек (КК 30-50 мл/мин). У пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек концентрации дабигатрана в плазме крови в равновесном состоянии перед приемом очередной дозы были в среднем соответственно в 1,8 раза и 3,6 раза выше по сравнению с пациентами с КК >80 мл/мин. Аналогичные значения для КК были обнаружены в исследовании RE-COVER II.

Медиана КК в исследованиях RE-MEDY и RE-SONATE составляла 99,0 мл/мин и 99,7 мл/мин соответственно. У 22,9% и 22,5% пациентов в исследованиях RE-MEDY и RE-SONATE КК составлял >50-<80 мл/мин, и у 4,1% и 4,8% пациентов КК составлял от 30 до 50 мл/мин.

Пожилые пациенты

В специальных фармакокинетических исследованиях I фазы у пациентов пожилого возраста наблюдалось увеличение AUC на 40% – 60% и C_{max} более чем на 25% по сравнению с молодыми пациентами.

Влияние возраста на экспозицию дабигатрана было подтверждено в исследовании RE-LY: с увеличением минимальной концентрации препарата в крови (перед приемом очередной дозы) примерно на 31% у пациентов в возрасте \geq 75 лет и снижением примерно на 22% у пациентов в возрасте <65 лет по сравнению с минимальной концентрацией препарата в крови (перед приемом очередной дозы) у пациентов в возрасте от 65 до 75 лет (см. разделы 4.2 и 4.4).

Нарушение функции печени

Не наблюдалось изменений в концентрации дабигатрана у 12 пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (класс В по Чайлд-Пью) по сравнению с 12 пациентами из группы контроля (см. разделы 4.2 и 4.4).

Масса тела

Концентрации дабигатрана в момент достижения минимальной концентрации препарата в крови были примерно на 20% ниже у пациентов с массой тела >100 кг по сравнению с пациентами с массой тела 50-100 кг. Большинство (80,8%) пациентов были в категории

Дата утверждения: 09.03.2023

массы тела ≥ 50 кг и < 100 кг, в пределах этого диапазона явных различий концентраций дабигатрана не установлено (см. разделы 4.2 и 4.4). Клинические данные в отношении пациентов с массой тела < 50 кг ограничены.

Пол

Пациенты женского пола с фибрилляцией предсердий имели минимальную концентрацию препарата в крови и концентрацию препарата в крови после приема очередной дозы в среднем на 30% выше. Корректировки дозы не требуется (см. раздел 4.2).

Этнические группы

Не выявлено клинически значимых этнических различий в фармакокинетике и фармакодинамике дабигатрана среди пациентов европеоидной расы, афроамериканцев, латиноамериканцев, японцев или китайцев.

Фармакокинетические взаимодействия

Исследования взаимодействия *in vitro* не показали ингибирования или индукции основных изоферментов цитохрома P450. Это было подтверждено исследованиями *in vivo* с участием здоровых добровольцев, у которых не наблюдалось никаких взаимодействий между этим препаратом и следующими действующими веществами: аторвастатином (CYP3A4), дигоксином (взаимодействие с белком-переносчиком Р-гликопротеина) и диклофенаком (CYP2C9).

5.3. Данные доклинической безопасности

Согласно доклиническим данным, не было выявлено особых рисков для человека по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном применении и генотоксичности.

Эффекты, наблюдаемые в исследованиях токсичности при многократном применении препарата, были обусловлены усиленным фармакодинамическим действием дабигатрана.

Было отмечено влияние на фертильность самок в виде уменьшения числа имплантаций и увеличения предимплантационных потерь при концентрации 70 мг/кг (в 5 раз превышающей уровень экспозиции в плазме крови у человека). При дозах, оказывающих токсическое воздействие на мать (в 5–10 раз превышающих уровень экспозиции в плазме крови у человека), у крыс и кроликов было отмечено снижение массы тела и жизнеспособности плода наряду с увеличением частоты отклонений в развитии плода. В исследовании влияния на пре- и постнатальное развитие было отмечено увеличение смертности плодов при дозах, оказывающих токсическое воздействие на самок (доза, соответствующая уровню экспозиции в плазме крови в 4 раза выше, чем у человека).

Дата утверждения: 09.03.2023

В исследовании токсичности у неполовозрелых крыс Вистар Хан смертность была связана с кровотечениями при таких же уровнях системного воздействия, при которых у взрослых животных возникали кровотечения. Считается, что смертность как у взрослых, так и у неполовозрелых крыс связана с повышенной фармакологической активностью дабигатрана в связи с механическим воздействием во время введения препарата и манипуляций. Согласно данным исследования токсичности у неполовозрелых животных не было выявлено ни повышенной чувствительности в отношении токсичности, ни какой-либо токсичности, специфичной для неполовозрелых животных.

В токсикологических исследованиях на крысах и мышах на протяжении жизни животных не было обнаружено признаков онкогенного потенциала дабигатрана при применении в дозах до 200 мг/кг (максимальная).

Дабигатран, активное вещество дабигатрана этексилата мезилата, устойчив в окружающей среде.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсул

Акации камедь

Винная кислота, крупнозернистая

Винная кислота, порошок

Винная кислота, кристаллическая

Гипромеллоза 2910

Диметикон

Тальк

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

Состав капсульной оболочки

Капсула из гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) с надпечаткой черными чернилами

Состав ГПМЦ капсул:

Каррагинан (E407)

Калия хлорид

Титана диоксид (E171)

Индигокармин (E132)

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)

Вода очищенная

Состав чернил черных:

Дата утверждения: 09.03.2023

Шеллак
Бутанол
Изопропанол
Краситель железа оксид черный (E172)

Вода очищенная
Пропиленгликоль
Этанол безводный
Аммиак водный
Калия гидроксид

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги, при температуре не выше 25 °С. Не помещайте капсулы в таблетницы и органайзеры для лекарств, за исключением тех, в которых они могут оставаться в оригинальной упаковке (блистере).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в блистер с перфорацией из Al/Al фольги. 1, 3 или 6 блистеров в пачку картонную, на которой допускается наличие контроля первого вскрытия, вместе с листком-вкладышем.

Мультиупаковка: по 10 капсул в блистер с перфорацией из Al/Al фольги. 6 блистеров в пачку картонную, на которой допускается наличие контроля первого вскрытия, вместе с листком-вкладышем. По 3 пачки картонные в пленку из полипропилена.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

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.

Утилизация

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне

Тел: +49 - 6132 - 77 0

Факс: +49 - 6132 - 72 0

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Берингер Ингельхайм»

125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр.3

Тел: +7 (495) 544 50 44

Факс: +7 (495) 544 56 20

Электронная почта: info.ru@boehringer-ingelheim.com

Республика Беларусь

Представительство партнерства с ограниченной ответственностью «EUROMARSH CORPORATION LP» (Великобритания) в Республике Беларусь

220123, г. Минск, ул. В. Хоружей, 22-1402

Тел: +375 17 242 16 33

Факс: +375 17 242 16 40

Электронная почта: pv@euromarsh-corporation.com

Республика Казахстан

Филиал «Берингер Ингельхайм Фарма Геселлшафт м.б.Х»

050008, г. Алматы, пр. Абая, 52, БЦ «Innova Tower», 7 этаж

Тел.: +7-727-250-00-77

Факс: +7-727-244-51-77

Электронная почта: PV_local_Kazakhstan@boehringer-ingelheim.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

Дата утверждения: 09.03.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ПРАДАКСА доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: [http: //ees.eaeunion.org/](http://ees.eaeunion.org/)