

**Инструкция по медицинскому применению
препарата ПРАДАКСА®**

Регистрационный номер: ЛСР-007065/09 от 07.09.09

Торговое название: ПРАДАКСА®

Международное непатентованное название

Дабигатрана этексилат

Лекарственная форма: капсулы

Состав

Каждая капсула содержит 86,48 мг или 126,83 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 75 мг или 110 мг дабигатрана этексилата.

Вспомогательные вещества:

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

Состав капсульной оболочки: капсула из гипромеллозы (НРМС) с надпечаткой черными чернилами Colorcon S-1-27797. Капсула состоит из: каррагинан (E407), калия хлорид, титана диоксид (E171), индигокармин (E132), краситель солнечный закат желтый (E110), гипромеллоза (гидроксипропилметил-целлюлоза), вода очищенная.

Состав чернил черных Colorcon S-1-27797: шеллак, бутанол, вода очищенная, этанол денатурированный (спирт метилированный), краситель железа оксид черный (E172), изопропанол, пропиленгликоль.

Описание

Капсулы 75 мг

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

Капсулы 110 мг

Продолговатые капсулы из гипромеллозы (гидроксипропилметилцеллюлозы). Крышка – непрозрачная светло-синего цвета, корпус – непрозрачный кремового цвета. На крышке

напечатан символ компании Берингер Ингельхайм, на корпусе – «R 110». Цвет надпечатки – черный.

Содержимое капсул обеих дозировок - желтоватые пеллеты.

Фармакотерапевтическая группа

Прямой ингибитор тромбина

Код АТХ: B01AE07

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Дабигатрана этексилат является низкомолекулярным пролекарством, не обладающим фармакологической активностью. После приема внутрь быстро всасывается и путем гидролиза, катализируемого эстеразами, превращается в дабигатран. Дабигатран является активным, конкурентным, обратимым прямым ингибитором тромбина и оказывает действие в основном в плазме.

Так как тромбин (сериновая протеаза) превращает в процессе каскада коагуляции фибриноген в фибрин, то угнетение его активности препятствует образованию тромба. Дабигатран ингибирует свободный тромбин, фибрин-связывающий тромбин и вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов.

In vivo и ex vivo в исследованиях на животных с использованием различных моделей тромбоза продемонстрирована антитромботическая эффективность и антикоагулянтная активность дабигатрана после внутривенного применения и дабигатрана этексилата после приема внутрь.

Выявлена тесная корреляция между концентрацией дабигатрана в плазме и выраженностью антикоагулянтного эффекта. Дабигатран удлиняет активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).

Фармакокинетика

После приема ПРАДАКСА®[®] внутрь фармакокинетический профиль дабигатрана в плазме крови здоровых добровольцев характеризуется быстрым увеличением в плазме концентрации с достижением C_{max} в пределах 0.5-2 часов.

После достижения C_{max} плазменные концентрации дабигатрана снижаются биекспоненциально, конечный период полувыведения в среднем составляет около 14-17 часов у молодых людей и 12-14 часов у пожилых. Период полувыведения не зависит от дозы. Максимальная концентрация в плазме крови и площадь под кривой концентрация-

время (AUC) изменяются пропорционально дозе. Пища не влияет на биодоступность дабигатрана этексилата, однако время достижения пика плазменной концентрации замедляется на 2 часа.

Абсолютная биодоступность дабигатрана при приеме ПРАДАКСА® внутрь составляет около 6,5%.

В исследовании по изучению всасывания дабигатрана этексилата через 1-3 часа после оперативного лечения продемонстрировано замедление всасывания по сравнению со здоровыми добровольцами. Выявлено плавное нарастание кривой концентрация-время без появления пика концентрации в плазме. Пик плазменной концентрации наблюдали к 6 часу после приема или к 7-9 часу после операции. Следует отметить, что такие факторы как анестезия, парез ЖКТ и хирургическая операция могут иметь значение в замедлении всасывания, независимо от лекарственной формы препарата. В другом исследовании было показано, что медленное всасывание или задержка абсорбции наблюдается обычно только в день операции. В последующие дни всасывание дабигатрана происходит быстро с достижением пика концентрации через 2 часа после приема.

Метаболизм и экскреция дабигатрана были изучены у здоровых добровольцев (мужчины) после однократного внутривенного введения радиоактивно-меченного дабигатрана.

Выделение препарата происходило в основном через почки (85%). Экскреция с калом составляла около 6% от введенной дозы. В течение 168 часов после введения препарата выведение общей радиоактивности составляло 88-94% от величины применявшейся дозы.

После приема внутрь дабигатрана этексилат быстро и полностью превращается в дабигатран, являющийся активной формой в плазме. Основным путем метаболизма дабигатрана этексилата является гидролиз, катализируемый эстеразами, при этом происходит его превращение в активный метаболит дабигатран.

При конъюгации дабигатрана образуется 4 изомера фармакологически активных ацилглюкуронидов: 1-О, 2-О, 3-О, 4-О, каждый из которых составляет менее 10% от общего содержания дабигатрана в плазме. Следы других метаболитов обнаружены только при использовании высокочувствительных аналитических методов. Дабигатран выделяется в основном через почки в неизменном виде.

Установлена низкая способность (34-35%) связывания дабигатрана с белками плазмы человека вне зависимости от концентрации препарата. Объем распределения дабигатрана составляет 60-70 л и превосходит объем общего содержания воды в организме, что указывает на умеренное распределение дабигатрана в тканях.

Фармакокинетика у особых групп больных:

Нарушение функции почек: У добровольцев с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) значение AUC дабигатрана после приема внутрь было в 2,7 раза больше по сравнению с исследуемыми с нормальной функцией почек.

При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина 10-30 мл/мин) значение AUC дабигатрина и периода полувыведения возрастали соответственно в 6 и 2 раза по сравнению с лицами без почечной недостаточности.

Пожилые больные: По сравнению с молодыми людьми, у пожилых значение AUC и C_{max} возрастало соответственно на 40-60% и 25%. В популяционных исследованиях фармакокинетики с участием пожилых лиц (до 88 лет) установлено, что при повторных приемах дабигатрана возрастало его содержание в организме. Наблюдаемые изменения коррелировали с возрастным снижением клиренса креатинина.

Печеночная недостаточность: У 12 пациентов с умеренным нарушением печеночной функции (степень В по Чайлд-Пью) не было выявлено изменений в содержании дабигатрана по сравнению с контролем.

Масса тела: В популяционных фармакокинетических исследованиях оценивали параметры фармакокинетики у пациентов с массой тела от 48 до 120 кг.

Масса тела оказывала незначительное влияние на плазменный клиренс дабигатрана, его содержание в организме было выше у пациентов с низкой массой тела.

У пациентов с массой тела выше 120 кг отмечено снижение эффективности препарата примерно на 20%, а при массе тела 48 кг – повышение примерно на 25% по сравнению с пациентами со средней массой тела.

Пол: В клинических исследованиях 3 фазы не было выявлено различий в эффективности и безопасности ПРАДАКСА® у мужчин и женщин. У женщин воздействие препарата было на 40-50% выше, чем у мужчин, однако изменения дозы при этом не требуется.

Этнические группы: При сравнительном исследовании фармакокинетики дабигатрана у европейцев и японцев после однократного и повторного приема препарата в исследуемых этнических группах не было выявлено клинически значимых изменений. Фармакокинетические исследования у лиц негроидной расы не проводились.

Показания к применению

Профилактика венозных тромбозов у больных после ортопедических операций.

Противопоказания

- Известная гиперчувствительность к дабигатрану или дабигатрану этексилату или к одному из вспомогательных веществ;
- Больные с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- Геморрагические нарушения, больные с геморрагическим диатезом, больные со спонтанным или с фармакологически индуцированным нарушением гемостаза;
- Активное клинически значимое кровотечение;
- Нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость;
- Одновременный прием хинидина;
- Поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение предыдущих 6 месяцев до начала терапии;
- Возраст пациентов менее 18 лет.

Беременность и лактация

В эксперименте на животных была выявлена репродуктивная токсичность.

Клинических данных о применении дабигатрана этексилата во время беременности не имеется. Потенциальный риск для человека не известен.

Женщинам репродуктивного возраста следует избегать беременности при лечении ПРАДАКСА®. При наступлении беременности применение дабигатрана этексилата не рекомендуется, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск.

В случае применения дабигатрана этексилата кормление грудью должно быть прекращено (в качестве меры предосторожности), клинических данных не имеется.

Способ применения и дозы

Способ применения – внутрь.

Особые указания при изъятии капсул из блистера:

- Выньте капсулы из блистера, отслаивая фольгу
- Не выдавливайте капсулы через фольгу
- Удаляйте фольгу настолько, чтобы было удобно вынуть капсулы

Дабигатрана этексилат следует запивать водой, принимать во время еды или натошак.

Взрослые:

Предотвращение венозных тромбозов (VT) у больных после ортопедических операций: рекомендованная доза составляет 220 мг однократно в сутки (2 капсулы по 110 мг).

У больных с умеренным нарушением функции почек повышен риск развития кровотечения, рекомендованная доза составляет 150 мг однократно в сутки (2 капсулы по 75 мг).

Предотвращение VT после эндопротезирования коленного сустава: лечение ПРАДАКСА® следует начинать через 1- 4 часа после завершения операции с приема одной капсулы (110 мг) с последующим увеличением дозы до 2 капсул однократно в сутки в течение последующих 10 дней. Если гемостаз не достигнут, лечение следует отложить. Если лечение не началось в день операции, терапию следует начинать с приема 2 капсул однократно в сутки.

Предотвращение VT после эндопротезирования тазобедренного сустава:

Применение ПРАДАКСА® следует начинать через 1- 4 часа после завершения операции с приема одной капсулы (110 мг) с последующим увеличением дозы до 2 капсул однократно в сутки в течение последующих 28-35 дней. Если гемостаз не достигнут, лечение следует отложить. Если лечение не началось в день операции, терапию следует начинать с приема 2 капсул однократно в сутки.

Нарушение функции печени: больные с умеренным или тяжелым нарушением функции печени (степень В и С по классификации Чайлд-Пью) или с заболеванием печени, способным оказать влияние на выживаемость, или с увеличением более чем в 2 раза верхней границы нормы печеночных ферментов исключались из клинических исследований. В связи с этим, применение ПРАДАКСА® у этих больных не рекомендуется.

Нарушение функции почек: после внутривенного введения 85% дабигатрана плазмы экскретируется через почки. У больных с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) существует высокий риск развития кровотечения. У таких больных дозу следует снизить до 150 мг в сутки.

Клиренс креатинина может быть определен с помощью формулы Кокрофта - Голта:

$$\text{Клиренс креатинина (мл/мин) = Мужчины} = \frac{(140 - \text{возраст (в годах)}) \times \text{масса тела (кг)}}{72 \times \text{сывороточный креатинин (мг/100 мл)}}$$

$$\text{Клиренс креатинина (мл/мин) = Женщины} = \frac{0,85 \times (140 - \text{возраст (в годах)}) \times \text{масса тела (кг)}}{72 \times \text{сывороточный креатинин (мг/100 мл)}}$$

Нет данных по использованию препарата у больных с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); лечение ПРАДАКСА® таким больным не рекомендовано.

Дабигатран выводится при диализе; клинических исследований у подобных больных не проводилось.

Пожилые пациенты (старше 75 лет): Опыт применения у пациентов ограничен. Рекомендуемая доза 150 мг (2 капсулы по 75 мг однократно). При проведении фармакокинетических исследований у пожилых больных, у которых с возрастом наблюдается снижение функции почек, было установлено повышение содержания препарата в организме. Дозу препарата следует рассчитывать так же, как и для пациентов с нарушением функции почек.

Переход от лечения дабигатраном этексилатом к парентеральному введению антикоагулянтов: выждать 24 часа с введения последней дозы до перехода терапии с ПРАДАКСА® на парентеральные антикоагулянты.

Переход от лечения парентеральными антикоагулянтами на терапию дабигатраном этексилатом: нет соответствующих данных, поэтому не рекомендуется начинать терапию ПРАДАКСА® до планового введения очередной дозы парентерального антикоагулянта.

Побочное действие

В контролируемых исследованиях часть пациентов получали ПРАДАКСА® по 150-220 мг/сутки, часть – менее 150 мг/сутки и часть - более 220 мг/сутки.

Возможны кровотечения любой локализации. Обширные кровотечения встречаются редко. Развитие нежелательных реакций было сходным с реакциями в случае применения эноксапарина натрия.

Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы:

Анемия, тромбоцитопения.

Сосудистые нарушения:

Гематома, кровоточивость ран.

Нарушения со стороны органов дыхания, органов грудной клетки и средостения:

Кровотечение из носа.

Желудочно-кишечные нарушения:

Желудочно-кишечные кровотечения, кровотечения из прямой кишки, геморроидальные кровотечения.

Гепатобилиарные нарушения:

Нарушения функции печени, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия.

Лабораторные показатели:

Снижение уровня гемоглобина и гематокрита.

Изменения со стороны кожи и подкожных тканей:

Кожный геморрагический синдром.

Скелетно-мышечные нарушения, нарушения со стороны соединительной ткани и костей:

Гемартроз.

Изменения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Гематурия.

Нарушения общего характера и изменения в месте проведения инъекций:

Кровотечения из места инъекции, кровотечения из места стояния катетера, кровянистые отделения из ран.

Повреждения, токсичность и осложнения от процедур:

Кровянистое отделяемое из раны, гематома после процедур, кровотечения после процедур, послеоперационная анемия, посттравматическая гематома, кровянистое отделяемое после процедур, кровотечения из места разреза.

Хирургические и терапевтические процедуры:

Дренаж после процедуры, дренаж раны.

Частота наблюдавшихся нежелательных реакций при приеме дабигатрана этексилата не выходила за диапазон частоты нежелательных реакций, развивающихся при использовании эноксапарина натрия.

Передозировка

Не существует антидота к дабигатрану этексилату или к дабигатрану.

Использование доз препарата, превышающих рекомендованные, приводит к повышению риска кровотечения. В случае развития кровотечения лечение должно быть приостановлено для выяснения причин кровотечения. Учитывая основной путь выведения дабигатрана через почки, рекомендуется обеспечить адекватный диурез. При необходимости возможен хирургический гемостаз или трансфузия свежезамороженной плазмы.

Дабигатран удаляется при диализе; однако клинический опыт применения этого метода отсутствует.

Взаимодействие с другими препаратами

Совместное применение ПРАДАКСА[®] с лекарственными средствами, влияющими на гемостаз или процессы коагуляции, включая антагонисты витамина К, может существенно повысить риск развития кровотечения.

Дабигатрана этексилат и дабигатран не метаболизируются с участием системы цитохрома P450 и не влияют *in vitro* на ферменты цитохрома P450 у человека. Поэтому при совместном применении с ПРАДАКСА[®] взаимодействия лекарственных средств не ожидается.

Аторвастатин: при совместном применении с аторвастатином взаимодействие не наблюдается.

Диклофенак: при совместном применении фармакокинетика диклофенака и дабигатрана этексилата не изменяется, что свидетельствует о незначительном их взаимодействии. Применение в течение короткого времени НПВС для снижения боли после операции не повышало риска возникновения кровотечения.

Имеется ограниченный опыт применения ПРАДАКСА® в сочетании с длительным систематическим приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), в связи с чем требуется тщательный контроль за состоянием пациентов.

Дигоксин: фармакокинетического взаимодействия данной комбинации не выявлено.

Пантопразол: установлено снижение AUC примерно на 30%. В клинических исследованиях не выявлено влияния комбинации пантопразола или других ингибиторов протонного насоса и ПРАДАКСА® на развитие кровотечения или фармакологических эффектов.

Ранитидин: при совместном применении с ПРАДАКСА® степень всасывания дабигатрана не изменяется.

Взаимодействие на уровне транспортеров:

Амиодарон: при совместном применении ПРАДАКСА® и амиодарона скорость и степень всасывания последнего и образование его активного метаболита дезэтиламиодарона не изменяется. AUC и C_{max} возросли на 60% и 50% соответственно. При совместном применении дабигатрана этексилата и амиодарона необходимо снизить дозу ПРАДАКСА® до 150 мг в сутки. В связи с длительным периодом полувыведения амиодарона потенциальное взаимодействие препаратов может сохраняться на протяжении нескольких недель после отмены приема амиодарона.

Ингибиторы P-гликопротеина:

Следует соблюдать осторожность при совместном применении ПРАДАКСА® с активными ингибиторами P-гликопротеина, такими, как например, верапамил, кларитромицин.

Множественное введение верапамила в течение нескольких дней приводило к повышению концентрации дабигатрана на 50-60%. Этот эффект может быть снижен при назначении дабигатрана как минимум за два часа до приема верапамила.

Одновременный прием ПРАДАКСА® с хинидином противопоказан.

Индукторы Р-гликопротеина:

Потенциальные индукторы, такие как рифампицин и экстракт травы зверобоя могут уменьшать эффект дабигатрана. Следует соблюдать осторожность при совместном использовании дабигатрана с подобными препаратами.

При совместном применении дабигатрана с антацидами и средствами, угнетающими желудочную секрецию, изменения дозы дабигатрана не требуется.

Не обнаружено взаимодействия дабигатрана с наиболее часто применяемыми средствами: опиоидными анальгетиками, диуретиками, парацетамолом, нестероидными противовоспалительными средствами, ингибиторами циклооксигеназы 2, ингибиторами гидроксиметилглутарил-коэнзим А редуктазы; препаратами, снижающими уровень холестерина/триглицеридов (не относящиеся к статинам), блокаторами рецепторов ангиотензина II ингибиторами АПФ, блокаторами бета-адренорецепторов; блокаторами кальциевых каналов; прокинетиками; производными бензодиазепа.

Особые указания

Риск развития геморрагий: Нефракционированный гепарин может быть применен с целью сохранения функционирования центрального венозного или артериального катетера. Не следует одновременно применять с препаратом ПРАДАКСА®: нефракционированные гепарины или его производные, низкомолекулярные гепарины, фондапаринукс натрия, дезирудин, тромболитические средства, антагонисты рецепторов GР1Ь/Ша, клопидогрел, тиклопидин, декстран, сульфинпиразон и антагонисты витамина К.

Совместное применение ПРАДАКСА® в рекомендуемых для лечения тромбоза глубоких вен дозах и ацетилсалициловой кислоты в дозах 75-320 мг повышает риск развития кровотечения. Данные, свидетельствующие о возрастании риска кровотечения связанного с дабигатраном при приеме ПРАДАКСА® в рекомендуемой дозе больными, получающими небольшие дозы ацетилсалициловой кислоты с целью предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний, отсутствуют. Однако, имеющаяся информация ограничена, поэтому при совместном применении ацетилсалициловой кислоты в низкой дозе и ПРАДАКСА® необходимо контролировать состояние пациентов с целью своевременной диагностики кровотечения.

Тщательное наблюдение (за симптомами кровотечения или анемии) следует проводить в случаях, при которых возможно повышение риска развития геморрагических осложнений:

- Недавно выполненная биопсия или травма.
- Применение препаратов, повышающих риск развития геморрагических осложнений. Комбинация ПРАДАКСА® с лекарственными средствами, которые влияют на гемостаз или процессы коагуляции.
- Бактериальный эндокардит

Назначение в течение короткого времени НПВС при совместном применении с ПРАДАКСА® с целью анальгезии после операций не повышает риска развития кровотечения. Имеются ограниченные данные относительно систематического приема НПВС с периодом полувыведения менее, чем 12 часов в сочетании с ПРАДАКСА®, подтверждения о повышении риска кровотечения отсутствуют.

Почечная недостаточность: при проведении фармакокинетических исследований показано, что у пациентов со снижением функции почек, в том числе, связанным с возрастом, отмечалось увеличение эффективности препарата. У больных с умеренно сниженной функцией почек (клиренс креатинина 50-30 мл/мин) рекомендуется снижать суточную дозу до 150 мг в сутки. ПРАДАКСА® противопоказан больным с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин). При развитии острой почечной недостаточности прием ПРАДАКСА® следует отменить.

Спинальная анестезия/Эпидуральная анестезия/Люмбальная пункция: В случае травматичной или повторной спинномозговой пункции и длительного использования эпидурального катетера может повышаться риск развития спинномозгового кровотечения или эпидуральной гематомы. Первую дозу ПРАДАКСА® следует принимать не ранее чем через 2 часа после удаления катетера. Таких больных необходимо наблюдать с целью возможного выявления неврологических симптомов.

Влияние на способность управлять механизмами

Влияния дабигатрана этексилата на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не изучалось.

Форма выпуска

Капсулы по 75 и 110 мг.

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

По 60 капсул во флакон из полипропилена, укупоренный пластиковой завинчивающейся крышкой с контролем вскрытия от детей, с влагопоглотителем. Один флакон в пачку картонную с инструкцией по применению.

Условия хранения

Флакон: При температуре не выше 25°C. Хранить флакон плотно укупоренным, для защиты от влаги. После вскрытия флакона препарат использовать в течение 30 дней.

Блистеры: В сухом месте, при температуре не выше 25° С

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия
Германия, 55216 Ингельхайм-на-Рейне,
Бингерштрассе 173

Представительство в Москве:
119049, Москва, ул. Донская, 29/9, строение 1
Тел.: (495) 411 78 01, Факс: (495) 411 78 02