

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ПРАДАКСА®
(PRADAXA®)

Склад:

діюча речовина: дабігатрану етексилат;

1 капсула містить 150 мг дабігатрану етексилату у вигляді мезилату;

допоміжні речовини: акація, кислота винна, гіпромелоза, диметикон, тальк, гідроксипропілцелюлоза;

оболонка капсули: карагенан (Е 407), калію хлорид, титану діоксид (Е 171), індигокармін (Е 132), жовтий захід (Е 110), гіпромелоза, вода очищена; *напис на капсулі чорнилами чорного кольору SW-9008:* шелак, спирт бутиловий, спирт ізопропіловий, заліза оксид чорний (Е 172), вода очищена, пропіленгліколь (Е 1520), спирт етиловий безводний, розчин амонію концентрований, калію гідроксид.

Лікарська форма. Капсули тверді.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні агенти. Прямі інгібітори тромбіну.

Код АТС В01А Е07.

Клінічні характеристики.

Показання.

Запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (НФП) з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений

інсульт або транзиторна ішемічна атака (ТІА), вік ≥ 75 років, серцева недостатність (Нью-Йоркська Асоціація Кардіологів (НАК), клас $\geq II$), цукровий діабет або артеріальна гіпертензія.

Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) і легеневої емболії (ЛЕ) та запобігання рецидивуючому ТГВ і ЛЕ у дорослих.

Протипоказання.

- ☐ Відома підвищена чутливість до дабігатрану або дабігатрану етексилату, або до будь-якого з інгредієнтів препарату.
- ☐ Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
- ☐ Активні клінічно значущі кровотечі.
- ☐ Пошкодження або стан, який розглядається як істотний фактор ризику значних кровотеч, зокрема поточна або нещодавня шлунково-кишкова виразка, наявність злоякісних пухлин з високим ризиком кровотечі, нещодавнє пошкодження головного або спинного мозку, хірургічна операція на спинному мозку або офтальмологічна хірургічна операція, нещодавня внутрішньомозкова кровотеча, відоме або підозрюване езофагеальне варикозне розширення судин, артеріовенозні мальформації, судинні аневризми або значні інтраспінальні або інтрацеребральні судинні патології.
- ☐ Одночасне застосування будь-якого антикоагуляційного лікарського засобу, такого як нефракціонований гепарин (НФГ), низькомолекулярні гепарини (еноксапарин, дальтепарин та ін.), похідні гепарину (фондапаринукс та ін.), пероральні антикоагулянти (варфарин, ривароксабан, апіксабан та ін.), за винятком випадків переходу із або на антикоагулянтну терапію (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або коли НФГ застосовують у дозах, необхідних для підтримання відкритого центрального венозного або артеріального катетера (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- ☐ Порушення функції печінки або захворювання печінки, що можуть впливати на виживання.
- ☐ Одночасне застосування системного кетоконазолу, циклоспорину, ітраконазолу та дронедарону (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- ☐ Штучний клапан серця, що потребує антикоагулянтної терапії.

Спосіб застосування та дози.

Дозування (ІНФП, ТГВ/ЛЕ).

Запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з одним або більше фактором ризику (запобігання ІНФП).

Рекомендована доза препарату становить 300 мг – по 1 капсулі 150 мг 2 рази на добу. Лікування повинно бути довготривалим.

Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) і легеневої емболії (ЛЕ) та запобігання рецидивуючому ТГВ та ЛЕ у дорослих.

Рекомендована доза препарату становить 300 мг – по 1 капсулі 150 мг 2 рази на добу – після п'ятиденної терапії парентеральним антикоагулянтом. Тривалість лікування необхідно визначати індивідуально після ретельної оцінки користі лікування та ризику кровотечі (див. розділ «Протипоказання»). Короткотривале лікування (не менше 3 місяців) повинно базуватися на тимчасових факторах ризику (таких як нещодавня операція, травма, іммобілізація), а довготривале лікування повинно базуватися на постійних факторах ризику або ідіопатичному ТГВ або ЛЕ.

Запобігання ІНФП, ТГВ/ЛЕ

Для нижчезазначених груп пацієнтів рекомендована добова доза ПРАДАКСИ становить 220 мг – по 1 капсулі 110 мг 2 рази на добу:

- пацієнти віком від 80 років;
- пацієнти, які одночасно застосовують верапаміл.

Для нижчезазначених груп пацієнтів рекомендовану добову дозу ПРАДАКСИ 300 мг або 220 мг визначають на основі індивідуальної оцінки тромбоемболічного ризику та ризику кровотечі:

- пацієнти віком 75-80 років;
- пацієнти з помірною нирковою недостатністю;
- пацієнти з гастритом, езофагітом або гастроезофагеальним рефлюксом;
- інші пацієнти з підвищеним ризиком кровотечі.

Для ТГВ/ЛЕ рекомендовано застосовувати 220 мг ПРАДАКСИ – по 1 капсулі 110 мг 2 рази на добу, дана доза базується на фармакокінетичному та фармакодинамічному аналізі та не досліджувалася в клінічних умовах.

Див. інформацію, наведену нижче, та розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика».

У випадку непереносимості дабігатрану пацієнти повинні бути проінструктовані про необхідність негайної консультації з лікарем щодо переходу на альтернативну прийнятну терапію для попередження інсульту та системної емболії, пов'язаної з фібриляцією передсердь, та для лікування тромбозу глибоких вен та легеневої емболії.

Пацієнти літнього віку (запобігання ІНФП, ТГВ/ЛЕ).

Пацієнтам віком від 75 до 80 років слід застосовувати добову дозу 300 мг по 1 капсулі 150 мг 2 рази на добу. У разі коли ризик тромбоемболії є нижчим, а ризик кровотечі – вищий, на розсуд лікаря індивідуально може бути встановлена доза 220 мг – по 1 капсулі 110 мг 2 рази на добу (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнтам віком від 80 років слід застосовувати добову дозу 220 мг – по 1 капсулі 110 мг 2 рази на добу, оскільки у цієї групи пацієнтів підвищений ризик кровотечі.

Оскільки ниркова недостатність у літніх людей (> 75 років) може бути часто, перед початком терапії препаратом ПРАДАКСА функцію нирок слід оцінити шляхом розрахунку кліренсу креатиніну (CrCL) для виключення пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (CrCL < 30 мл/хв). Пацієнтам, які застосовують препарат ПРАДАКСА, слід оцінювати ниркову функцію щонайменше 1 раз на рік або частіше за потреби у певних клінічних ситуаціях, якщо очікується, що ниркова функція може знижуватися або погіршуватися (наприклад при гіповолемії, дегідратії, сумісному застосуванні з певними лікарськими засобами та ін.) (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Пацієнти з ризиком кровотечі (запобігання ІНФП, ТГВ/ЛЕ).

Пацієнтів з підвищеним ризиком кровотечі (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими

лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакокінетика») слід ретельно контролювати клінічно (щодо ознак кровотечі або анемії). Корекція дози можлива за рішенням лікаря після оцінки потенційних переваг і ризиків для кожного пацієнта. Тест на коагуляцію (див. розділ «Особливості застосування») може допомогти виявити пацієнтів з підвищеним ризиком кровотечі, спричиненої надмірною експозицією дабігатрану. Якщо виявлено надмірну експозицію дабігатрану в пацієнтів із високим ризиком кровотечі, рекомендується доза 220 мг – по 1 капсулі 110 мг 2 рази на добу. У разі клінічно значущої кровотечі лікування слід припинити.

Пацієнтам із гастритом, езофагітом або гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою може бути призначена доза 220 мг – по 1 капсулі 110 мг 2 рази на добу – через підвищений ризик масивних шлунково-кишкових кровотеч (див. розділ «Особливості застосування»).

Оцінка функції нирок (запобігання ІНФП, ТГВ/ЛЕ).

Для всіх пацієнтів

- Перед початком терапії препаратом ПРАДАКСА функцію нирок слід оцінити шляхом розрахунку кліренсу креатиніну для виключення пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю ($\text{CrCL} < 30$ мл/хв) (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Препарат ПРАДАКСА протипоказаний пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок.
- Слід оцінювати функцію нирок, якщо є підозра щодо погіршення функції нирок під час терапії (наприклад, при гіповолемії, дегідратії та сумісному застосуванні з певними лікарськими засобами).

Додаткові вимоги до пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю та пацієнтів віком від 75 років:

- Під час терапії препаратом ПРАДАКСА слід оцінювати ниркову функцію щонайменше 1 раз на рік або частіше за потреби у певних клінічних ситуаціях, якщо очікується, що ниркова функція може знижуватися або погіршуватися (наприклад при гіповолемії, дегідратії, сумісному застосуванні з певними лікарськими засобами та ін.).

Метод, що використовувався для оцінки функції нирок (CrCL в мл/хв) під час клінічної розробки ПРАДАКСИ, – це метод Кокрофта–Голта (наведено нижче).

- Для креатиніну в мкмоль/л:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{вік[роки]}) \times \text{маса тіла[кг]} \times (0,85 \text{ для жінок})}{\text{креатинін плазми [мкмоль/л]}}$$

- Для креатиніну в мг/дл:

$$\frac{(140 - \text{вік[роки]}) \times \text{маса тіла[кг]} \times (0,85 \text{ для жінок})}{72 \times \text{креатинін плазми [мг/дл]}}$$

Цей метод рекомендований для оцінки CrCL пацієнтів перед початком та під час лікування ПРАДАКСОЮ.

Особливі групи хворих.

Порушення функції нирок (запобігання ІНФП, ТГВ/ЛЕ).

Лікування пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) препаратом ПРАДАКСА протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнтам з легкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну $50 \leq 80$ мл/хв) корекція дози не потрібна. Для пацієнтів із помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну $30\text{--}50$ мл/хв) рекомендована доза становить 300 мг – по 1 капсулі 150 мг 2 рази на добу. Однак для пацієнтів з високим ризиком кровотеч можливе зниження дози ПРАДАКСИ до 220 мг – по 1 капсулі 110 мг 2 рази на добу (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Для пацієнтів із порушенням функції нирок рекомендовано ретельне клінічне спостереження.

Одночасне застосування препарату ПРАДАКСА з інгібіторами Р-глікопротеїну від легких до помірних, наприклад з аміодароном, хінідином або верапамілом (запобігання ІНФП, ТГВ/ЛЕ).

Не потрібно коригувати дозу при одночасному застосуванні з аміодароном або хінідином (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакокінетика»).

Пацієнтам, які застосовують одночасно дабігатрану етексилат та верапаміл, слід знизити дозу до 220 мг – по 1 капсулі 110 мг 2 рази на добу (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У цьому випадку ПРАДАКСУ та верапаміл слід застосовувати в один і той же час.

Маса тіла (запобігання ІНФП, ТГВ/ЛЕ).

Виходячи з наявних клінічних та кінетичних даних корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»), але пацієнтам з масою тіла <50 кг рекомендовано ретельний клінічний контроль (див. розділ «Особливості застосування»).

Стать (запобігання ІНФП, ТГВ/ЛЕ).

Виходячи з наявних клінічних та кінетичних даних, корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Порушення функції печінки (запобігання ІНФП, ТГВ/ЛЕ).

Пацієнти з підвищеним рівнем ферментів печінки, що більше ніж у 2 рази перевищував верхню межу норми (ВМН), були виключені з основних досліджень. Немає досвіду застосування таким пацієнтам, тому застосування препарату ПРАДАКСА не рекомендовано для цієї групи пацієнтів (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакокінетика»).

Перехід із застосування препарату ПРАДАКСА на парентеральний антикоагулянт (запобігання ІНФП, ТГВ/ЛЕ).

Перед переходом із прийому дабігатрану етексилату на парентеральний антикоагулянт рекомендується зачекати 12 годин після прийому останньої дози (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Перехід із застосування парентеральних антикоагулянтів на препарат ПРАДАКСА (запобігання ІНФП, ТГВ/ЛЕ).

Припиняють прийом парентерального антикоагулянту та приймають дабігатрану етексилат за 0-2 години до часу ймовірного застосування альтернативної терапії або у момент припинення лікування у випадку продовження терапії (наприклад, внутрішньовенний нефракціонований гепарин (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)).

Перехід із застосування препарату ПРАДАКСА на антагоністи вітаміну К (АВК) (запобігання ІНФП, ТГВ/ЛЕ).

Умови переходу на застосування АВК на основі CrCl (кліренсу креатиніну):

- ☐ CrCl $\geq$ 50 мл/хв, початок застосування АВК – 3 дні до припинення застосування дабігатрану етексилату;
- ☐ CrCl $\geq$ 30 - <50 мл/хв, початок застосування АВК – 2 дні до припинення застосування дабігатрану етексилату.

Оскільки ПРАДАКСА може підвищити міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), то МНВ буде краще відображати ефект АВК лише через 2 дні після припинення застосування ПРАДАКСИ. До цього часу МНВ слід розглядати з обережністю.

Перехід із застосування антагоністів вітаміну К (АВК) на застосування препарату ПРАДАКСА (запобігання ІНФП, ТГВ/ЛЕ).

Застосування антагоністів вітаміну К слід припинити. Дабігатрану етексилат можна застосовувати, як тільки міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) становить < 2,0.

Кардіоверсія (запобігання ІНФП, ТГВ/ЛЕ).

Пацієнти можуть застосовувати дабігатрану етексилат при кардіоверсії.

Пропущена доза (запобігання ІНФП, ТГВ/ЛЕ).

Пропущену дозу дабігатрану етексилату можна прийняти за 6 годин до встановленого часу застосування наступної дози. Якщо до застосування наступної дози менше 6 годин, пропущену дозу приймати не слід.

Спосіб застосування (запобігання ІНФП, ТГВ/ЛЕ).

Капсулу можна приймати незалежно від вживання їжі. Капсулу слід ковтати цілою, запиваючи склянкою води для полегшення потрапляння в шлунок. Пацієнтів слід попередити про те, що не можна відкривати капсулу, оскільки це може підвищити ризик кровотечі (див. розділ «Фармакокінетика»).

Побічні реакції.

Загалом у 22 % пацієнтів з фібриляцією передсердь, які лікувалися для запобігання інсульту та системній емболії (довготривале лікування більше 3 років), 14 % пацієнтів, які лікували тромбоз глибоких вен та легеневу емболію, та 15 % пацієнтів, які лікувалися для запобігання ТГВ та ЛЕ, спостерігалися побічні реакції.

Найчастішою побічною реакцією була кровотеча, що спостерігалася приблизно у 16,5 % пацієнтів з фібриляцією передсердь, які лікувалися для запобігання інсульту та системній емболії, та у 14,4 % пацієнтів, які лікували ТГВ/ЛЕ. Оскільки групи пацієнтів, які лікувалися за трьома показаннями, не є зіставними і випадки кровотеч розподілені за системами органів, коротка характеристика масивних і будь-яких кровотеч розділена за показаннями і наведена у таблиці 2 і таблиці 3.

Хоча у клінічних дослідженнях частота була низькою, масивні або тяжкі кровотечі можуть виникати і, залежно від локалізації, викликати втрату працездатності, загрозливі для життя стани або летальні наслідки. У таблиці 1 наведено побічні реакції, виявлені у пацієнтів під час дослідження запобігання інсульту та системній емболії та лікування та запобігання тромбозу глибоких вен та легеневій емболії, за системами органів і частотою. Частота визначається як: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), рідко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (не можна встановити за наявними даними).

Таблиця 1

Клас систем органів / Побічна реакція	Запобігання інсульту та системній емболії у пацієнтів з фібриляцією передсердь	Лікування та запобігання тромбозу глибоких вен /легеневій емболії
<i>З боку системи крові та лімфатичної системи</i>		
анемія	часто	нечасто
зниження рівня гемоглобіну	нечасто	невідомо
тромбоцитопенія	нечасто	рідко
зниження гематокриту	рідко	невідомо
<i>З боку імунної системи</i>		
гіперчутливість	нечасто	нечасто
висипання	нечасто	нечасто
свербіж	нечасто	нечасто
анафілактичні реакції	рідко	рідко
ангіоневротичний набряк	рідко	рідко
кропив'янка	рідко	рідко
бронхоспазм	невідомо	невідомо
<i>З боку нервової системи</i>		
внутрішньочерепний крововилив	нечасто	рідко
<i>З боку судинної системи</i>		
гематома	нечасто	нечасто
крововилив	нечасто	нечасто

<i>З боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння</i>		
носова кровотеча	часто	часто
відхаркування кров'ю	нечасто	нечасто
<i>З боку травної системи</i>		
шлунково-кишкова кровотеча	часто	часто
абдомінальний біль	часто	нечасто
діарея	часто	нечасто
диспепсія	часто	часто
нудота	часто	нечасто
ректальна кровотеча	нечасто	часто
гемороїдальна кровотеча	нечасто	нечасто
шлунково-кишкова виразка	нечасто	нечасто
гастроезофагіт	нечасто	нечасто
гастроезофагеальна рефлюксна хвороба	нечасто	нечасто
блювання	нечасто	нечасто
дисфагія	нечасто	рідко
<i>Гепатобіліарні порушення</i>		
підвищення рівня аланінамінотрансферази	нечасто	нечасто
підвищення рівня аспартатамінотрансферази	нечасто	нечасто
порушення функції печінки/ відхилення від норми тесту функції печінки	нечасто	нечасто
підвищення рівня печінкових ферментів	рідко	нечасто
гіпербілірубінемія	рідко	невідомо
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>		
крововилив на шкірі	часто	часто
<i>З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини</i>		
гемартроз	рідко	нечасто
<i>З боку сечовидільної системи</i>		
сечостатева кровотеча, включаючи гематурію	часто	часто
<i>Загальні розлади</i>		
крововилив у місці ін'єкції	рідко	рідко
крововилив у місці введення катетера	рідко	рідко
<i>Ушкодження та ускладнення при проведенні процедур</i>		
травматичний крововилив	рідко	нечасто
крововилив у місці розрізу	рідко	рідко

Кровотеча.

Запобігання інсульту та системній емболії у пацієнтів з фібриляцією передсердь з одним або більше фактором ризику.

У таблиці 2 наведено дані про випадки кровотеч від масивних до будь-яких кровотеч у провітальних дослідженнях запобігання інсульту та системній емболії у пацієнтів з фібриляцією передсердь.

	Дабігатрану етексилат 110 мг 2 рази на день	Дабігатрану етексилат 150 мг 2 рази на день	Варфарин
Кількість рандомізованих пацієнтів	6015	6076	6022
Масивна кровотеча	342 (2,87 %)	399 (3,32 %)	421 (3,57 %)
внутрішньочерепна кровотеча	27 (0,23 %)	38 (0,32 %)	90 (0,76 %)
шлунково-кишкова кровотеча	134 (1,14 %)	186 (1,57 %)	125 (1,07 %)
летальна кровотеча	23 (0,19 %)	28 (0,23 %)	39 (0,33 %)
Незначна кровотеча	1566 (13,16 %)	1787 (14,85 %)	1931 (16,37 %)
Будь-яка кровотеча	1754 (14,74 %)	1993 (16,56 %)	2166 (18,37 %)

Масивні кровотечі визначалися за одним з нижчезазначених критеріїв:

кровотеча, пов'язана зі зниженням рівня гемоглобіну до 20 г/л або яка призводить до трансфузії щонайменше 2 одиниць крові чи осаджених еритроцитів;

симптоматична кровотеча у критичній ділянці або в органі: внутрішньоочна, внутрішньо-черепна, інтраспінальна або внутрішньом'язова з підвищенням тиску в будь-якій анатомічній порожнині, ретроперитонеальна, інтраартикулярна або перикардіальна кровотеча.

Масивні кровотечі класифікувалися як загрозові для життя, якщо вони задовольняли один з таких критеріїв: летальна кровотеча; симптоматична внутрішньочерепна кровотеча; зниження рівня гемоглобіну до 50 г/л; трансфузія щонайменше 4 одиниць крові або осаджених еритроцитів; кровотеча, пов'язана з артеріальною гіпотензією, що потребує застосування внутрішньовенних інотропних засобів; кровотеча, що потребує хірургічного втручання.

Клінічні переваги дабігатрану відносно запобігання інсульту та системній емболії та знижений ризик внутрішньомозкової кровотечі порівняно з такими при застосуванні варфарину зафіксовані в індивідуальних субгрупах, наприклад за нирковою недостатністю, віком, одночасним застосуванням інших лікарських засобів, таких як антитромбоцитарні засоби або інгібітори Р-гр. Тоді як певна субгрупа пацієнтів має підвищений ризик масивної кровотечі при застосуванні антикоагулянтів, надмірний ризик кровотечі для дабігатрану можливий внаслідок шлунково-кишкової кровотечі, типової протягом 3-6 місяців після початку терапії дабігатрану етексилатом.

Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) і легеневої емболії (ЛЕ) та запобігання рецидивуючому ТГВ та ЛЕ у дорослих (ТГВ/ЛЕ).

У таблиці 3 наведено дані щодо випадків кровотеч, які спостерігалися у ході об'єднаних основних досліджень з лікування ТГВ/ЛЕ. В об'єднаних дослідженнях початкові кінцеві точки безпеки масивних кровотеч, масивних або клінічно значущих кровотеч та будь-яких кровотеч були значущо нижчими порівняно з такими при застосуванні варфарину при номінальному рівні альфа 5%.

Таблиця 3

	Дабігатрану етексилат, 150 мг 2 рази на день	Варфарин	Відношення ризiku порівняно із застосуванням варфарину (95 % довірчого інтервалу)
Кількість пацієнтів, включених в аналіз безпеки	2456	2462	
Масивні кровотечі	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36; 0,99)
внутрішньочерепна кровотеча	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09; 2,74)
масивна шлунково-кишкова кровотеча	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36; 1,93)
кровотеча, небезпечна для життя	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19; 2,36)
Масивна кровотеча/клінічно значуща кровотеча	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45; 0,71)

Будь-яка кровотеча	374 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59; 0,77)
Будь-яка шлунково-кишкова кровотеча	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90; 1,82)

Кровотечі для обох методів лікування були оцінені після першого застосування дабігатрану етексилату або варфарину після закінчення парентеральної терапії (тільки період перорального лікування). Включає всі випадки кровотеч, які спостерігалися протягом застосування дабігатрану етексилату. Для варфарину було включено всі випадки кровотеч, за винятком тих, які спостерігалися протягом перехідного періоду з парентеральної терапії на варфарин.

Масивні кровотечі визначали відповідно до рекомендацій Міжнародної Спільноти Тромбозів та Гемостазу.

Кровотечі були класифіковані як масивні у разі відповідності одному з таких критеріїв:

- ☐ летальна кровотеча;
- ☐ симптоматична кровотеча в критичних зонах та органах, така як внутрішньочерепна, інтраспінальна, внутрішньоочна, забрюшинна, внутрішньосуглобова, перикардіальна, внутрішньом'язова з синдромом здавлювання. Для того щоб кровотеча в критичних зонах та органах була класифікована як масивна, її необхідно оцінювати за симптоматичними клінічними проявами;
- ☐ кровотеча спричиняє падіння рівня гемоглобіну до 20 г/л (1,24 ммоль/л) або більше або призводить до трансфузії 2 або більше одиниць крові або еритроцитів.

У таблиці 4 наведено дані щодо випадків кровотеч, які спостерігалися у ході об'єднаних основних досліджень профілактики ТГВ/ЛЕ. Деякі кровотечі були значущо нижчим порівняно з такими при застосуванні варфарину при номінальному рівні альфа 5%.

Таблиця 4

	Дабігатрану етексилат, 150 мг 2 рази на день	Варфарин	Відношення ризику порівняно із застосуванням варфарину (95 % довірчого інтервалу)
Кількість пацієнтів, включених в аналіз безпеки	1430	1426	
Масивні кровотечі	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25; 1,16)
внутрішньочерепна кровотеча	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Не розраховано*
масивна шлунково-кишкова кровотеча	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Не розраховано*
кровотеча, небезпечна для життя	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Не розраховано*
Масивна кровотеча /клінічно значуща кровотеча	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41; 0,72)
Будь-яка кровотеча	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61; 0,83)
Будь-яка шлунково-кишкова кровотеча	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87; 2,20)

* Відношення ризику не оцінювали, оскільки не виявлено випадків ні в одній з груп пацієнтів.

У таблиці 5 наведено дані щодо випадків кровотеч, які спостерігалися у ході основного дослідження з профілактики ТГВ/ЛЕ. Рівень комбінації масивних кровотеч/клінічно значущих кровотеч та рівень будь-яких кровотеч були значущо нижчими при номінальному рівні альфа 9% порівняно з такими у пацієнтів, які отримували плацебо, та пацієнтів, які отримували дабігатрану етексилат.

Таблиця 5

	Дабігатрану етексилат, 150 мг 2 рази на день	Плацебо	Відношення ризику порівняно із застосуванням варфарину (95 % довірчого інтервалу)
Кількість пацієнтів, включених в аналіз безпеки	684	659	
Масивні кровотечі	(0,3 %)	0	Не розраховано*
внутрішньочерепна кровотеча	0	0	Не розраховано*
масивна шлунково-кишкова кровотеча	2 (0,3 %)	0	Не розраховано*
кровотеча, небезпечна для життя	0	0	Не розраховано*
Масивна кровотеча /клінічно значуща кровотеча	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43; 5,07)
Будь-яка кровотеча	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20; 2,61)
Будь-яка шлунково-кишкова кровотеча	5 (0,7 %)	2 (0,3 %)	2,38 (0,46; 12,27)

* Відношення ризику не оцінювали, оскільки не виявлено випадків ні в одній з груп пацієнтів.

Інфаркт міокарда.

Запобігання інсульту та системній емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з одним або більше фактором ризику.

Згідно з даними досліджень річний рівень інфаркту міокарда для дабігатрану етексилату був збільшений з 0,64 % (варфарин) до 0,82 % (дабігатрану етексилат, 110 мг 2 рази на добу) / 0,81 % (дабігатрану етексилат, 150 мг 2 рази на добу).

Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) і легеневої емболії (ЛЕ) та запобігання рецидивуючому ТГВ та ЛЕ у дорослих (лікування ТГВ/ЛЕ).

Згідно з даними досліджень вищий рівень інфаркту міокарда спостерігався у пацієнтів, які отримували дабігатрану етексилат, ніж у тих, хто отримував варфарин: 0,4 % та 0,2 % відповідно в короткотривалих дослідженнях та 0,8% і 0,1 % у довготривалих дослідженнях.

Згідно з даними іншого дослідження, в якому порівнювали дабігатрану етексилат та плацебо, рівень інфаркту міокарда був 0,1% у пацієнтів, які отримували дабігатрану етексилат, та 0,2 % у пацієнтів, які отримували плацебо.

Передозування.

Дози дабігатрану етексилату, що перевищують рекомендовані, призводять до підвищення ризику кровотечі.

У випадку підозри на передозування тест на коагуляцію може допомогти визначити ризик кровотечі (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»). Калібрований кількісний тест або повторне вимірювання розведеного тромбінового тесту дозволяє передбачити час, коли визначені рівні дабігатрану будуть досягнені (див. розділ «Фармакологічні властивості»), також як додатковий захід можна розпочати діаліз.

Надмірна протидія згортанню може потребувати припинення лікування препаратом ПРАДАКСА. Не існує антидоту для дабігатрану етексилату чи дабігатрану. У разі геморагічних ускладнень лікування слід припинити та з'ясувати джерело кровотечі. Оскільки дабігатран виводиться, головним чином, нирками, то слід підтримувати адекватний діурез. Слід розглянути проведення відповідного лікування, наприклад хірургічного гемостазу чи відновлення об'єму циркулюючої крові.

Можна розглянути доцільність застосування концентрату активованого протромбінового комплексу (наприклад ФВІБА) або рекомбінантного фактора VIIa, або концентратів коагуляційних факторів II, IX і X. Існують деякі експериментальні дані щодо підтримки ролі зазначених агентів у реверсуванні антикоагуляційного ефекту дабігатрану, але дані щодо їх користі в клінічних проявах, а також можливого ризику відновлення симптомів тромбоемболії дуже обмежені. Коагуляційні тести можуть стати недостовірними після застосування запропонованих реверсивних агентів. Слід виявляти обережність при тлумаченні цих тестів. Також слід виявляти обережність при застосуванні концентратів тромбоцитів у випадках, коли присутня тромбоцитопенія або застосовувалися антитромбоцитарні лікарські засоби пролонгованої дії. Симптоматичне лікування проводять за рекомендаціями лікаря.

Консультація експерта з коагуляції може бути розглянута у випадку значної кровотечі (при наявності даного експерта).

Оскільки зв'язування з білками плазми низьке, дабігатран може виводитися за допомогою діалізу.

Клінічний досвід щодо застосування діалізу обмежений.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку / контрацепція у чоловіків та жінок. Жінкам репродуктивного віку слід уникати вагітності протягом лікування дабігатрану етексилатом.

Вагітність. Немає відповідних даних щодо застосування препарату ПРАДАКСА вагітним жінкам.

Годування груддю. Немає клінічних даних щодо впливу дабігатрану на немовлят, яких годують груддю. Як застереження слід припинити годування груддю.

Фертильність. Немає даних щодо впливу на фертильність.

Діти.

Немає обґрунтування застосування ПРАДАКСИ педіатричним пацієнтам за показаннями: запобігання інсульту системній емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та легеневої емболії (ЛЕ).

Особливості застосування.

Порушення функції печінки. Пацієнти з підвищеним рівнем ферментів печінки, що більше ніж у 2 рази перевищував ВМН, були виключені з клінічних досліджень. Через відсутність досвіду лікування прийом дабігатрану етексилату не рекомендований для цієї групи пацієнтів.

Ризик кровотечі. Дабігатрану етексилат слід з обережністю застосовувати при станах з високим ризиком кровотечі та у випадках одночасного застосування лікарських засобів, що впливають на гемостаз шляхом пригнічення агрегації тромбоцитів. Кровотеча може виникнути у будь-якому місці під час лікування дабігатраном. При зниженні рівня гемоглобіну та/або гематокриту з нез'ясованих причин чи зниженні артеріального тиску слід дослідити наявність кровотеч.

Такі фактори, як зниження ниркової функції (кліренс креатиніну 30–50 мл/хв), вік ≥ 75 років, низька маса тіла < 50 кг або одночасне застосування легких або помірних інгібіторів P-gr (наприклад аміодарону, хінідину або верапамілу), пов'язані з підвищенням рівня дабігатрану в плазмі крові (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакокінетика»).

Супутнє застосування тікагрелору підвищує експозицію дабігатрану і може показувати фармакодинамічні взаємодії, які можуть призвести до зростання ризику кровотечі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У дослідженні щодо запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь дабігатран був асоційований з високими рівнями масивних шлунково-кишкових кровотеч, які були статистично важливими при застосуванні дабігатрану 150 мг 2 рази на добу. Цей підвищений ризик спостерігався у пацієнтів літнього віку (≥ 75 років). Застосування ацетилсаліцилової кислоти, клопідогрелю або нестероїдних протизапальних лікарських засобів, як і присутність езофагіту, гастриту або гастроєзофагеального рефлюксу, що потребує лікування інгібіторами протонної помпи або блокаторами гістаміну H_2 , підвищують ризик кровотеч. Для цієї групи пацієнтів із фібриляцією передсердь слід розглянути застосування дози дабігатрану 220 мг – 110 мг 2 рази на добу – та дотримуватися рекомендацій щодо застосування, зазначених у розділі «Спосіб застосування і дози». Для запобігання шлунково-кишковим кровотечам може бути розглянута доцільність застосування інгібіторів протонної помпи.

Ризик кровотечі може збільшуватися у пацієнтів, які одночасно застосовують селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (CІЗЗС) або селективні інгібітори зворотного захоплення норепінефрину (CІЗЗН) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

Рекомендовано ретельне спостереження (на предмет ознак кровотечі чи анемії) протягом лікування, особливо при поєднанні факторів ризику (див. розділ «Фармакодинаміка»). У таблиці 6 наведено фактори, які можуть підвищити ризик кровотечі. Також див. інформацію щодо протипоказань у розділі «Протипоказання».

Таблиця 6

Фармакодинамічні і кінетичні фактори	Вік ≥ 75 років
Фактори підвищення рівня дабігатрану у плазмі крові	<u>Значні:</u> ☐ Помірна ниркова недостатність (кліренс креатиніну 30–50 мл/хв). ☐ Одночасне застосування інгібіторів Р-гр (деякі інгібітори Р-гр протипоказані, див. розділ «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). <u>Незначні:</u> ☐ Низька маса тіла (<50 кг).
Фармакодинамічні взаємодії	☐ Ацетилсаліцилова кислота. ☐ Нестероїдні протизапальні лікарські засоби. ☐ Клопідогрель. ☐ CІЗЗС або CІЗЗН. ☐ Інші лікарські засоби, які можуть погіршувати гемостаз.
Захворювання/процедури з ризиком кровотеч	☐ Вроджені або набуті розлади згортання крові. ☐ Тромбоцитопенія або функціональні дефекти тромбоцитів. ☐ Нещодавня біопсія або масивна травма. ☐ Бактеріальний ендокардит. ☐ Езофагіт, гастрит або гастроєзофагеальний рефлюкс.

Пошкодження, стани, процедури та/або фармакологічна терапія (наприклад НПЗП, антиагрегаційними препаратами, CІЗЗС та CІЗЗН, див. розділ «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), що підвищують ризик значних кровотеч, потребують ретельної оцінки переваг та ризиків. ПРАДАКСУ слід застосовувати лише у випадку, коли переваги переважають ризики кровотеч. ПРАДАКСА в цілому не потребує антикоагуляційного моніторингу. Однак визначення антикоагуляційного

впливу, пов'язаного з дабігатраном, може бути корисним для запобігання надмірно високому розподілу дабігатрану за наявності додаткових факторів ризику. Тест МНВ (міжнародне нормалізоване відношення) є недостовірним у пацієнтів, які застосовують ПРАДАКСУ, також спостерігалися хибнопозитивні підвищення МНВ. Тому тест МНВ не слід проводити. Такі показники, як розведений тромбіновий час (рТЧ), час згортання крові (ЧЗК) та активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) можуть бути корисними, але тести не стандартизовані і результати слід інтерпретувати з обережністю (див. розділ «Фармакодинаміка»). У таблиці 7 наведено порогові нижні значення коагуляційного тесту, що можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком кровотеч (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Таблиця 7

Тест	Показання
	ІНФП, ТГВ/ЛЕ
рТЧ [нг/мл]	> 200
ЧЗК [х-кратна верхня межа норми]	> 3
АЧТЧ [х-кратна верхня межа норми]	> 2
МНВ	не потрібно проводити

Пацієнти, у яких розвинулась гостра ниркова недостатність, повинні припинити застосування ПРАДАКСИ (див. розділ «Протипоказання»).

Обмежені дані щодо пацієнтів із масою тіла <50 кг (див. розділ «Фармакокінетика»).

При виникненні тяжкої кровотечі слід припинити лікування та дослідити джерело кровотечі (див. розділ «Передозування»).

Лікарські засоби, які можуть посилювати ризик кровотечі, не слід застосовувати одночасно або слід застосовувати з обережністю при прийомі ПРАДАКСИ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування фібринолітичних засобів для лікування гострого ішемічного інсульту.

Застосування фібринолітичних засобів для лікування гострого ішемічного інсульту може бути розглянуто, якщо результати аналізу рТЧ, ЕСТ або АЧТЧ не перевищують ВМН

Взаємодія з індукторами Р-гр. Одночасне застосування індукторів Р-гр (таких як рифампіцин, екстракт звіробію (Звіробій продірявлений), карбамазепін або фенітоїн), як очікується, призведе до зниження рівня дабігатрану в плазмі крові. Слід уникати одночасного застосування із зазначеною групою лікарських засобів (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакокінетика»).

Хірургічне та оперативне втручання. Пацієнти, які застосовують дабігатрану етексилат та переносять хірургічні або інвазивні процедури, мають підвищений ризик кровотечі. Тому хірургічне втручання може потребувати тимчасового припинення застосування дабігатрану етексилату. При тимчасовому припиненні лікування через втручання слід забезпечити моніторинг антикоагуляції. Кліренс дабігатрану у пацієнтів з нирковою недостатністю може зайняти більше часу (див. розділ «Фармакокінетика»). Слід дотримуватися обережності при будь-яких процедурах. У таких випадках тест на коагуляцію (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакодинаміка») може допомогти визначити, чи є порушення гемостазу.

Передопераційна фаза. У таблиці 8 наведено правила припинення лікування перед інвазивними або хірургічними процедурами.

Таблиця 8

Ниркова функція (кліренс креатиніну, мл/хв)	Передбачуваний період напіввиведення (год)	Припинення застосування дабігатрану до хірургічного втручання	
		Високий ризик кровотечі або значного оперативного втручання	Стандартний ризик

≥ 80	~ 13	за 2 доби	за 24 години
$\geq 50 < 80$	~ 15	за 2–3 доби	за 1–2 доби
$\geq 30 < 50$	~ 18	за 4 доби	за 2–3 доби (> 48 годин)

За необхідності гострого втручання слід тимчасово припинити застосування дабігатрану етексилату. Оперативне втручання слід відкласти щонайменше на 12 годин після прийому останньої дози. Якщо оперативне втручання не можна відкласти, ризик кровотечі може збільшитись. Слід зважити ризик кровотечі та терміновості оперативного втручання (щодо кардіоверсії див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Спинномозкова анестезія/епідуральна анестезія/люмбальна пункція. Процедури, такі як спинномозкова анестезія, можуть потребувати повної гемостатичної функції.

Ризик появи спинномозкової чи епідуральної гематоми може підвищитись у випадках травматичної чи повторної пункції та подовженого післяопераційного застосування епідуральних катетерів. Після вилучення катетера слід зачекати щонайменше 2 години до прийому першої дози дабігатрану етексилату. Такі пацієнти потребують ретельного спостереження щодо неврологічних симптомів та симптомів спинномозкової або епідуральної гематоми.

Післяопераційна фаза. Застосування дабігатрану етексилату слід відновити після інвазивних процедур або хірургічного втручання, як тільки дозволить клінічна ситуація та буде досягнуто достатнього рівня гемостазу. Пацієнтам з ризиком кровотечі або пацієнтам з ризиком надмірного впливу, особливо з помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 30–50 мл/хв), слід проводити терапію з обережністю (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакодинаміка»).

Пацієнти з високим ризиком смертності оперативного втручання та спадковими факторами ризику тромбоемболічних ускладнень. Дані щодо ефективності та безпеки застосування дабігатрану для цієї групи пацієнтів обмежені, тому терапію слід проводити з обережністю.

Інфаркт міокарда (ІНФП). Згідно з даними клінічного дослідження RE-LY (дабігатрану етексилат – 110 мг 2 рази на добу, дабігатрану етексилат – 150 мг 2 рази на добу та варфарин) найвищий абсолютний ризик інфаркту міокарда спостерігався у таких підгрупах із подібним відносним ризиком: пацієнти з інфарктом міокарда в анамнезі, пацієнти ≥ 65 років з діабетом або захворюванням коронарної артерії, пацієнти з фракцією викиду лівого шлуночка $< 40\%$ та пацієнти з помірною нирковою недостатністю. Крім того, підвищений ризик інфаркту міокарда спостерігався у пацієнтів, які одночасно застосовували ацетилсаліцилову кислоту з клопідогрелем або тільки клопідогрель.

Інфаркт міокарда (ТГВ/ЛЕ). Згідно з даними досліджень вищий рівень інфаркту міокарда спостерігався у пацієнтів, які отримували дабігатрану етексилат ніж у тих, хто отримував варфарин: 0,4 % та 0,2 % відповідно в короткотривалих дослідженнях та 0,8% і 0,1 % у довготривалих дослідженнях.

Згідно з даними іншого дослідження, у якому порівнювали дабігатрану етексилат та плацебо, рівень інфаркту міокарда був 0,1% у пацієнтів, які отримували дабігатрану етексилат та 0,2 % для пацієнтів, які отримували плацебо.

Хворі на рак (ТГВ/ЛЕ)

Ефективність та безпека застосування ПРАДАКСИ для даної групи пацієнтів не досліджувалися.

Барвники. ПРАДАКСА, тверді капсули, містить барвник жовтий захід Є 110), який може спричинити алергічні реакції.

Особливі застереження щодо застосування. При вийманні капсули ПРАДАКСА з блістера слід дотримуватися таких правил: діставати тверду капсулу з блістера безпосередньо перед прийомом, знімаючи при цьому фольгу з блістера, а не продавлюючи її капсулою.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

ПРАДАКСА не має або має незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антикоагулянти та лікарські засоби, що протидіють агрегації тромбоцитів.

Лікарські засоби, терапія якими не досліджувалась або досвід застосування яких обмежений, і які можуть підвищити ризик кровотеч при одночасному застосуванні з препаратом ПРАДАКСА: антикоагулянти, такі як нефракціонований гепарин (НФГ), низькомолекулярні гепарини (НМГ) та похідні гепарину (фондапаринукс, дезирудин), тромболітики та антагоністи вітаміну К (ривароксабан та інші пероральні антикоагулянти (див. розділ «Протипоказання»)), лікарські засоби, що сприяють агрегації тромбоцитів, такі як антагоністи рецепторів GPIIb/IIIa, тиклопідин, празугрель, тикагрелор, декстран та сульфінпіразон, (див. розділ «Особливості застосування»).

Згідно з обмеженими даними дослідження RE-LY у пацієнтів з атріальною фібриляцією одночасне застосування інших пероральних або парентеральних антикоагулянтів з дабігатрану етексилатом і з варфарином підвищує рівні значних кровотеч приблизно у 2,5 раза, головним чином при переході з одного антикоагулянту на інший (див. розділ «Протипоказання»).

НФГ можна застосовувати в дозах, необхідних для підтримання відкритого центрального венозного або артеріального катетера (див. розділ «Протипоказання»).

Клопідогрель та ацетилсаліцилова кислота (АСК). Згідно з даними досліджень RE-LY застосування антитромботичних засобів, АСК або клопідогрелю з дабігатрану етексилатом та з варфарином приблизно подвоює рівні значних кровотеч (див. розділ «Особливості застосування»).

Клопідогрель. У фазі I досліджень у молодих здорових добровольців чоловічої статі одночасне застосування дабігатрану етексилату та клопідогрелю не викликало пролонгації часу капілярної кровотечі порівняно з таким при монотерапії клопідогрелем. До того ж AUC та C_{max} дабігатрану і вплив дабігатрану на пригнічення агрегації тромбоцитів залишалися незмінними порівняно з такими при комбінованій терапії та відповідній монотерапії.

При дозуванні 300 мг або 600 мг клопідогрелю AUC та C_{max} дабігатрану збільшувалися приблизно на 30–40 % (див. розділ «Особливості застосування») (також див. підрозділ щодо АСК, наведений нижче).

Ацетилсаліцилова кислота. Дані досліджень свідчать, що одночасне застосування АСК або клопідогрелю з дабігатрану етексилатом у дозах 110 мг або 150 мг 2 рази на добу може підвищити ризик масивних кровотеч (див. розділ «Особливості застосування»). Найвищий показник випадків кровотеч, спричинених одночасним застосуванням АСК або клопідогрелю, також спостерігався для варфарину.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Застосування НПЗП протягом короткого часу для періопераційної аналгезії не було пов'язано з підвищенням ризику кровотечі при одночасному застосуванні з дабігатрану етексилатом. При тривалому застосуванні у дослідженні НПЗП підвищують ризик кровотечі приблизно на 50 % для дабігатрану етексилату і варфарину. Тому через ризик кровотечі, особливо для НПЗП з періодом напіввиведення > 12 годин, рекомендується ретельне спостереження щодо ознак кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Низькомолекулярні гепарини. Одночасне застосування низькомолекулярних гепаринів, таких як еноксапарин та дабігатрану етексилат, не досліджувалося. Після переходу з 3-денної терапії еноксапарином 40 мг 1 раз на добу через 24 години після прийому останньої дози еноксапарину розподіл дабігатрану був трохи нижчий, ніж після застосування лише дабігатрану етексилату (разова доза 220 мг). Найвища анти-FXa/FIIa активність спостерігалась після застосування дабігатрану етексилату з претерапією еноксапарином порівняно з лікуванням лише дабігатрану етексилатом. Це відбувається внаслідок перенесення лікування еноксапарином та не є клінічно значущим. Претерапія еноксапарином не впливала на інші антикоагуляційні тести дабігатрану.

Взаємодії, пов'язані з метаболічним профілем дабігатрану етексилату та дабігатрану.

Дабігатрану етексилат та дабігатран не метаболізуються системою цитохрому P450 та не мали *in vitro* жодного впливу на ферменти цитохрому P450. Тому не очікується взаємодія дабігатрану етексилату чи дабігатрану з відповідними лікарськими засобами.

Взаємодії транспортера.

Інгібітори P-гр. Дабігатрану етексилат є субстратом для транспортера P-гр. Одночасне застосування інгібіторів P-гр (таких як аміодарон, верапаміл, хінідин, кетоконазол, кларитроміцин та тікагрелор) очікувано призведе до підвищення концентрації дабігатрану в плазмі крові.

Якщо не вказано інше, рекомендовано ретельне клінічне спостереження (щодо ознак кровотечі чи анемії) при одночасному застосуванні дабігатрану та сильних інгібіторів P-гр. Тест на коагуляцію допоможе визначити пацієнтів з підвищеним ризиком кровотеч через підвищений розподіл дабігатрану (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Такі сильні інгібітори P-гр протипоказані: системний кетоконазол, циклоспорин, ітраконазол та дронедазон (див. розділ «Протипоказання»). Одночасне застосування з такролімусом не рекомендується.

Слід виявляти обережність з інгібіторами P-гр від легких до помірних (такими як аміодарон, кетоконазол, хінідин, верапаміл та тікагрелор) (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Кетоконазол. Кетоконазол підвищує загальне значення $AUC_{0-\infty}$ та C_{max} дабігатрану на 138 % та 135 % відповідно після перорального прийому дози 400 мг та на 153 % та 149 % відповідно після багаторазового перорального прийому 400 мг кетоконазолу 1 раз на добу. Кетоконазол не впливав на час максимальної концентрації (C_{max}), термінальний період напіввиведення та середній час перебування (див. розділ «Особливості застосування»). Застосування системного кетоконазолу протипоказане (див. розділ «Протипоказання».)

Дронедазон. При одночасному застосуванні дабігатрану етексилату та дронедазону загальні значення $AUC_{0-\infty}$ та C_{max} дабігатрану підвищувалися приблизно у 2,4 раза та у 2,3 раза (+136 % та 125 %) відповідно після багаторазових доз 400 мг дронедазону двічі на добу та приблизно у 2,1 раза та у 1,9 раза (+114 % та 87 %) відповідно після разової дози 400 мг. На кінцевий період напіввиведення та нирковий кліренс дабігатрану дронедазон не впливав. Коли разову та багаторазові дози дронедазону застосовували через 2 години після дабігатрану етексилату, значення $AUC_{0-\infty}$ та C_{max} дабігатрану були відповідно у 1,3 раза та 1,6 раза вищі. Одночасне застосування з дронедазоном протипоказане.

Аміодарон. При одночасному застосуванні дабігатрану етексилату з разовою дозою аміодарону 600 мг об'єм та швидкість всмоктування аміодарону та його активного метаболіту діетаноламіну (DEA) суттєво не змінювалися. Площа під кривою «концентрація–час» (AUC) та C_{max} дабігатрану в плазмі крові збільшилися приблизно на 60 % та 50 % відповідно. Механізм взаємодії не був встановлений повністю. З огляду на тривалий період напіввиведення аміодарону можливість лікарської взаємодії може існувати декілька тижнів після припинення застосування аміодарону (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»). Рекомендовано ретельне клінічне спостереження при одночасному застосуванні дабігатрану етексилату та аміодарону, особливо у випадку появи кровотечі, зокрема в пацієнтів із середньою та помірною нирковою недостатністю.

Хінідин. Хінідин застосовували в дозі 200 мг кожні 2 години до загальної дози 1000 мг. Дабігатрану етексилат застосовували 2 рази на день протягом 3 днів, на 3-й день – з або без хінідину. AUC_t та C_{max} дабігатрану збільшилися в цілому на 53 % та 56 % відповідно при одночасному застосуванні хінідину (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»). Рекомендовано ретельне клінічне спостереження при одночасному застосуванні дабігатрану етексилату та хінідину, особливо у випадку появи кровотечі, зокрема в пацієнтів із середньою та помірною нирковою недостатністю.

Верапаміл. При одночасному застосуванні дабігатрану етексилату (150 мг) і верапамілу для перорального застосування, C_{max} і AUC дабігатрану збільшувалися залежно від розрахунку часу прийому та лікарської форми верапамілу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»). Найсильніша дія дабігатрану спостерігалася при прийомі першої дози верапамілу з негайним вивільненням, що застосовувалася за одну годину до прийому дабігатрану етексилату (збільшення C_{max} приблизно на 180 % і AUC приблизно на 150 %). Ефект поступово зменшувався при прийомі верапамілу з тривалим вивільненням (збільшення C_{max} приблизно на 90 % і AUC – приблизно на 70 %) або введенні багаторазових доз верапамілу (збільшення C_{max} приблизно на 60 % і AUC приблизно на 50 %).

Пацієнтам, які одночасно застосовують дабігатрану етексилат та верапаміл, слід знизити дозу до 220 мг – по 1 капсулі 110 мг 2 рази на добу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Рекомендовано ретельне клінічне спостереження при одночасному застосуванні дабігатрану етексилату та верапамілу, особливо у випадку появи кровотечі, зокрема в пацієнтів зі середньою та помірною нирковою недостатністю. Значущої взаємодії не спостерігалось при прийомі верапамілу через 2 години після прийому дабігатрану етексилату (збільшення $C_{\max}$ приблизно на 10 % і AUC – приблизно на 20 %). Це пояснюється повним всмоктуванням дабігатрану через 2 години (див. розділ «Особливості застосування»).

Кларитроміцин. При одночасному застосуванні кларитроміцину (500 мг 2 рази на день) з дабігатрану етексилатом здоровими добровольцями спостерігалось збільшення $C_{\max}$ приблизно на 19 % і AUC – приблизно на 15 % без клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії. Однак у пацієнтів, які застосовують дабігатран, не можна виключати клінічно значущих взаємодій при одночасному застосуванні з кларитроміцином. Тому рекомендовано ретельне клінічне спостереження при одночасному застосуванні дабігатрану етексилату та кларитроміцину, особливо у випадку появи кровотечі, зокрема в пацієнтів із середньою та помірною нирковою недостатністю.

Тікагрелор. При одночасному застосуванні однієї дози дабігатрану етексилату (75 мг) з найвищою початковою дозою тікагрелору (180 мг) AUC та $C_{\max}$ підвищувалися в 1,73 та 1,95 (+73 % та 95 %) рази відповідно. Після багаторазової дози тікагрелору (90 мг двічі на день) експозиція дабігатрану підвищувалась в 1,56 і 1,46 рази (+56 % та 46 %) для AUC та $C_{\max}$ відповідно.

Супутнє застосування найвищої початкової дози тікагрелору 180 мг та дабігатрану етексилату 110 мг (в рівноважній концентрації) збільшує AUC та $C_{\max}$ дабігатрану в 1,49 та 1,65 рази (+49 % та +65 %) відповідно порівняно з такими у разі застосування тільки дабігатрану етексилату. Коли найвищу початкову дозу 180 мг тікагрелору застосовували через 2 години після застосування 110 мг дабігатрану етексилату (в рівноважній концентрації), підвищення AUC та $C_{\max}$ дабігатрану було знижено до 1,29 та 1,23 рази (+27 % та +23 %) відповідно порівняно з такими у разі застосування тільки дабігатрану етексилату.

Дане змішане застосування рекомендується для початку застосування тікагрелору у найвищій початковій дозі.

Супутнє застосування 90 мг тікагрелору два рази на добу (підтримуюча доза) з 110 мг дабігатрану етексилату збільшує AUC та $C_{\max}$ дабігатрану в 1,26 та 1,29 рази відповідно порівняно з такими у разі застосування дабігатрану.

Такі сильні інгібітори P-гр, як ітраконазол та циклоспорин, які протипоказані (див. розділ «Протипоказання») клінічно не досліджувалися, але з огляду на результати *in vitro* може очікуватися подібний ефект з кетоконазолом.

З'ясовано *in vitro*, що такролімус має такий же рівень інгібуючого ефекту на P-гр, як і ітраконазол та циклоспорин. Не було клінічно досліджено застосування дабігатрану етексилату разом з такролімусом.

Проте обмежені клінічні дані щодо застосування з іншим P-гр субстратом (еверолімус) дають змогу припустити, що інгібування P-гр такролімусом слабше, ніж це спостерігається з сильними інгібіторами P-гр. На підставі цих даних супутнє лікування такролімусом не рекомендується. Пасаконазол також інгібує P-гр до певної міри, але не був клінічно досліджений. Слід проявляти обережність, коли ПРАДАКСу приймають спільно з пасаконазолом.

Індуктори P-гр.

Слід уникати одночасного застосування індукторів P-гр (таких як рифампіцин, екстракт звіробоя (Звіробій продірявлений), карбамазепін або фенітоїн) через можливе зниження концентрацій дабігатрану (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Рифампіцин. Передозування рифампіцину в дозі 600 мг 1 раз на добу протягом 7 днів знижує загальну $C_{\max}$ дабігатрану та загальний розподіл на 65,5 і 67 % відповідно. Індукуючий вплив знизився, що призвело до розподілу дабігатрану, близького до стандартного, на 7-й день після припинення терапії рифампіцином. Подальшого збільшення біодоступності не спостерігалось після наступних 7 днів.

Інші лікарські засоби, які впливають на P-гр.

Інгібітори протеази, включаючи ритонавір та його комбінації з іншими інгібіторами, впливають на P-гр (і як інгібітори, і як індуктори). Вони не досліджувалися і тому не рекомендуються для одночасного застосування з ПРАДАКСОЮ.

P-гр субстрат.

Дигоксин. У ході дослідження, проведеного за участю 24 здорових добровольців, при одночасному застосуванні ПРАДАКСИ та дигоксину не спостерігалось жодних змін відносно дигоксину та клінічно значущих змін у розподілі дабігатрану.

Одночасне застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (CІ33С) або селективних інгібіторів зворотного захоплення норепінефрину (CІ33Н).

CІ33С та CІ33Н підвищували ризик кровотечі у дослідженні у всіх групах лікування.

Шлунковий рН.

Пантопразол. При одночасному застосуванні ПРАДАКСИ та пантопразолу спостерігалось зниження AUC дабігатрану на 30 %. Пантопразол та інші інгібітори протонної помпи (ППП) одночасно застосовувалися з ПРАДАКСОЮ у клінічних дослідженнях. Одночасне застосування ППП не знижувало ефективності препарату ПРАДАКСА.

Ранітидин. Одночасне застосування ранітидину і ПРАДАКСИ не мало клінічно важливого впливу на об'єм всмоктування дабігатрану.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Дабігатрану етексилат належить до низькомолекулярних проліків, які не проявляють фармакологічної активності. Після перорального прийому дабігатрану етексилат швидко всмоктується і перетворюється на дабігатран шляхом каталізованого естеразою гідролізу в плазмі та печінці. Дабігатран є сильним конкурентним зворотним прямим інгібітором тромбіну та головною активною речовиною в плазмі.

Оскільки тромбін (серин-протеаза) активує перетворення фібриногену в фібрин у системі згортання крові, то його пригнічення запобігає розвитку тромбу. Дабігатран також пригнічує вільний тромбін, фібринозв'язаний тромбін та спричинену тромбіном агрегацію тромбоцитів.

Фармакодинамічні впливи. Існує чітка кореляція між концентрацією дабігатрану в плазмі крові та ступенем антикоагуляційного ефекту на основі досліджень. Дабігатран подовжує тромбіновий час (ТЧ), ЧЗК та АЧТЧ. Тест на калібрований розведений тромбіновий час (рТЧ) надає приблизне значення концентрації дабігатрану в плазмі, яке можна зіставити з очікуваним.

ЧЗК може забезпечити безпосереднє вимірювання активності прямих тромбінових інгібіторів.

Тест АЧТЧ є широко розповсюдженим та забезпечує приблизний показник антикоагуляційної інтенсивності, що досягається дабігатраном. Однак тест АЧТЧ має обмежену чутливість та не підходить для точного кількісного визначення антикоагуляційного впливу, особливо при високих плазматичних концентраціях дабігатрану. Високі значення АЧТЧ слід інтерпретувати з обережністю.

Фармакокінетика.

Після перорального застосування дабігатрану етексилат швидко та повністю перетворюється на дабігатран, який є активною формою в плазмі. Перетворення пролікарського засобу дабігатрану етексилату шляхом каталізованого естеразою гідролізу на активну речовину дабігатран є домінантною метаболічною реакцією. Абсолютна біодоступність дабігатрану після перорального прийому дабігатрану етексилату становила приблизно 6,5 %.

Після перорального прийому дабігатрану етексилату фармакокінетичний профіль дабігатрану в плазмі характеризується швидким збільшенням концентрації з досягненням C_{max} через 0,5-2 години після застосування.

Всмоктування. Оцінене в дослідженні постопераційне всмоктування дабігатрану етексилату через 1-3 години після хірургічної операції показало відносно низьке всмоктування порівняно з абсорбцією у здорових добровольців, показуючи рівний профіль AUC без високих максимальних концентрацій у плазмі. Максимальна концентрація у плазмі досягається через 6 годин після застосування у післяопераційний період внаслідок супутніх факторів, таких як анестезія, шлунково-кишковий парез та хірургічне втручання незалежно від пероральної форми лікарського засобу. У додатковому дослідженні було показано, що повільне та затримане всмоктування зазвичай присутнє тільки в день хірургічної операції. У наступні дні

всмоктування дабігатрану є швидким, з максимальною концентрацією в плазмі, що досягається через 2 години після застосування препарату.

Їжа не впливає на біодоступність дабігатрану етексилату, але затримує час досягнення максимальних концентрацій у плазмі на 2 години.

Пероральна біодоступність може бути збільшена на 75 % порівняно з лікарською формою у вигляді капсул, коли пелети застосовувались без гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ) у складі оболонки капсули. Тому слід завжди зберігати цілісність ГПМЦ-капсул у клінічному застосуванні для запобігання ненавмисному підвищенню біодоступності дабігатрану етексилату. Пацієнтів слід попередити про те, що не можна відкривати капсули та застосовувати пелети окремо (наприклад висипати в їжу або в напої) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розподіл. Спостерігалось низьке (34–35 %), незалежне від концентрації зв’язування дабігатрану з білками плазми людини. Об’єм розподілу дабігатрану 60–70 л перевищував об’єм загальної рідини організму, вказуючи на помірний розподіл дабігатрану в тканинах.

$C_{\max}$ та AUC були пропорційні дозуванню. Концентрація дабігатрану в плазмі знижується біекспоненціально із середнім кінцевим періодом напіввиведення 1 годин у здорових добровольців літнього віку. Період напіввиведення не залежить від дози. Період напіввиведення подовжується при зниженні ниркової функції (див. таблицю 9).

Біотрансформація. Метаболізм та виведення дабігатрану вивчали після введення одноразової внутрішньовенної дози радіоміченого дабігатрану здоровим чоловікам. Після внутрішньовенного введення радіоактивний дабігатран головним чином виводився із сечею (85 %). Виведення з фекаліями становило 6 % уведеної дози. Відновлення вихідної радіоактивності до рівня 88–94 % відбувалося через 168 годин після прийому дабігатрану. Дабігатран кон’югується, формуючи фармакологічно активні ацилглюкуроніди. Існують чотири позиційні ізомери, 1-О, 2-О, 3-О, 4-О-ацилглюкуроніди, кожний становить менше 10 % загального дабігатрану в плазмі. Сліди інших метаболітів можна було виявити тільки за допомогою високочутливих аналітичних методів. Дабігатран головним чином виводиться у незмінену вигляді із сечею при швидкості приблизно 100 мл/хв, що відповідає швидкості клубочкової фільтрації.

Особливі групи пацієнтів.

Ниркова недостатність. У фазі I досліджень розподіл (AUC) дабігатрану після перорального застосування був приблизно у 2,7 раза вищим у добровольців з помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 30–50 мл/хв) порівняно з таким у добровольців без ниркової недостатності. У невеликої кількості добровольців з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 10–30 мл/хв) розподіл (AUC) дабігатрану був приблизно у 6 разів вищий і період напіввиведення – приблизно у 2 рази довший порівняно з таким у добровольців без ниркової недостатності (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Таблиця 9

Період напіввиведення дабігатрану залежно від ниркової функції

Рівень гломерулярної фільтрації (кліренс креатиніну), мл/хв	Період напіввиведення, год (gCV %; інтервал)
≥ 80	13,4 (25,7 %; 11,0–21,6)
$\geq 50 - < 80$	15,3 (42,7 %; 11,7–34,1)
$\geq 30 - < 50$	18,4 (18,5 %; 13,3–23,0)
< 30	27,2 (15,3 %; 21,6–35,0)

Кліренс дабігатрану при гемодіалізі досліджувався за участю 7 пацієнтів із термінальною стадією хвороби нирок (ТСХН) без фібриляції передсердь. Діаліз проводився зі швидкістю діалізату 700 мл/хв, тривалістю 4 години та швидкістю кровотоку або 200 мл/хв, або 350–390 мл/хв. Це призводило до зниження концентрації дабігатрану від 50 % до 60 % відповідно. Кількість лікарського засобу, що виводиться за допомогою діалізу, є пропорційною до швидкості кровотоку 300 мл/хв. Антикоагуляційна активність дабігатрану знижується зі зниженням концентрації в плазмі крові. Процедура не впливала на взаємовідношення фармакодинаміка/фармакокінетика.

Пацієнти літнього віку. У фазі I спеціального фармакокінетичного дослідження у пацієнтів літнього віку спостерігалось збільшення AUC з 40 % до 60 % та $C_{\max}$ більше ніж на 25 % порівняно з молодими

пацієнтами. Вплив віку на розподіл дабігатрану підтверджений у RE-LY дослідженні: приблизно на 31 % вища концентрація для пацієнтів ≥ 75 років та приблизно на 22 % нижча у пацієнтів < 65 років порівняно з пацієнтами віком від 65 до 75 років (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Печінкова недостатність. Не спостерігалось змін у розподілі дабігатрану у 12 пацієнтів з помірною печінковою недостатністю (Чайлд-П'ю, клас В) порівняно з 12 контрольними пацієнтами (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Маса тіла. Концентрації дабігатрану була приблизно на 20 % нижчою у пацієнтів з масою тіла >100 кг порівняно з такою у пацієнтів з масою тіла 50–100 кг. Більшість (80,8 %) добровольців були у категорії ≥ 90 кг та < 100 кг без виявлення чіткої різниці (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»). Обмежені дані щодо категорії пацієнтів з масою тіла ≤ 50 кг.

Стать. Пацієнти жіночої статі з фібриляцією передсердь мали в середньому на 30 % вищі концентрації під час та після дозування. Корекція дози не рекомендується (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Расова приналежність. У фармакокінетиці та фармакодинаміці дабігатрану немає клінічно значущої внутрішньоетнічної різниці серед пацієнтів європеїдної та негроїдної рас, латиноамериканського, японського або китайського походження.

Фармакокінетичні взаємодії. Субстратом транспортеру P-gp є проліки дабігатрану етексилат, а не дабігатран. Тому було досліджено одночасне застосування з інгібіторами P-gp транспорту (аміодарон, верапаміл, кларитроміцин, хінідин, дронедарон, тікагрелор та кетоконазол) та індукторами (рифампіцин) (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Дослідження взаємодії *in vitro* не показали пригнічення або індуквання головних ізоензимів цитохрому P450. Це було підтверджено дослідженнями *in vitro* за участю здорових добровольців, в яких не спостерігалось жодних взаємодій між лікуванням та такими активними субстанціями: аторвастатин (CYP3A4), дигоксин (взаємодія P-gp транспортера) та диклофенак (CYP2C9).

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: довгасті капсули з гідроксипропілметилцелюлози (0 розміру) з непрозорою світло-блакитною кришечкою із символом компанії Берінгер Інгельхайм чорного кольору та непрозорим кремовим тілом капсули із символом чорного кольору « R150», що містить жовтуваті пелети.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в сухому, недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °C.

Упаковка.

По 10 капсул у блістері; по 3 або 6 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Germany.

Місцезнаходження.

Бінгер Штрассе 173, D-55216, Інгельхайм, Німеччина/
Binger Strasse 173, D-55216, Ingelheim, Germany.