

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ПРАДАКСА®
(PRADAXA®)

Склад:

діюча речовина: дабігатрану етексилат;

1 капсула містить дабігатрану етексилату (у вигляді мезилату) 110 мг;

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

оболонка капсули: карагінан (Е 407), калію хлорид, титану діоксид (Е 171), індигокармін (Е 132), гіпромелоза, вода очищена;

напис на капсулі чорнилом 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.

Основні фізико-хімічні властивості: довгасті капсули із гідроксипропілметилцелюлози (розмір 1) з непрозорою кришечкою світло-блакитного кольору з символом компанії Берінгер Інгельхайм чорного кольору та непрозорим світло-блакитного кольору тілом капсули з символом чорного кольору «R110», які містять жовтуваті пелети.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні агенти. Прямі інгібітори тромбіну.

Код АТХ В01А Е07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Дабігатрану етексилат належить до низькомолекулярних протромбінів, 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 у фібрин у системі згортання крові, то його пригнічення запобігає розвитку тромбу. Дабігатран інгібує вільний тромбін, фібринозв'язаний тромбін та спричинену тромбіном агрегацію тромбоцитів.

Фармакодинамічні впливи. Існує чітка кореляція між концентрацією дабігатрану в плазмі крові та ступенем антикоагулянтного ефекту згідно II фази досліджень. Дабігатран подовжує тромбіновий час (ТЧ), ЧЗК та АЧТЧ.

Кількісний тест на калібрований розведений тромбіновий час (pТЧ) надає приблизне значення концентрації дабігатрану в плазмі, яке можна зіставити з очікуваним. Якщо результат тесту на калібрований розведений тромбіновий час (pТЧ) знаходиться на рівні або нижче межі кількісного визначення, слід розглянути додаткові коагуляційні тести (ТЧ, ЧЗК та АЧТЧ).

ЧЗК може забезпечити безпосереднє вимірювання активності прямих тромбінових інгібіторів.

Тест АЧТЧ є широко розповсюдженим та забезпечує приблизний показник антикоагулянтної інтенсивності, що досягається дабігатраном. Однак тест АЧТЧ має обмежену чутливість та не підходить для точного кількісного визначення антикоагулянтного впливу, особливо при високих плазмових концентраціях дабігатрану. Хоча високі значення АЧТЧ слід інтерпретувати з обережністю, вони вказують на антикоагулянтний ефект у пацієнта.

Клінічна ефективність та безпека. У ході клінічного дослідження RE-LY продемонстровано, що дабігатрану етексилат у дозі 110 мг 2 рази на добу не поступається варфарину при профілактиці інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (НФП) зі зниженим ризиком внутрішньомозкового крововиливу, загальної кровотечі або масивної кровотечі. Доза дабігатрану 150 мг 2 рази на добу значно знижує ризик ішемічного та геморагічного інсульту, смерті від судинних захворювань, внутрішньомозкового крововиливу та загальної кровотечі у порівнянні з варфарином. Частота масивних кровотеч при даних дозуваннях була порівнювана з такою при застосуванні варфарину. Частота інфарктів міокарда при застосуванні дабігатрану етексилату у дозі 110 мг та 150 мг два рази на добу у порівнянні з такою при застосуванні варфарину практично не збільшувалась (відношення ризиків 1,29; $p=0,0929$ та відношення ризиків 1,27; $p=0,1240$ відповідно). Суттєвим позитивним впливом дабігатрану етексилату у порівнянні з варфарином є покращення моніторингу МНВ.

Дані неінтервенційних досліджень

У ході неінтервенційного дослідження (GLORIA-AF) проспективно (під час другої фази) збирали дані з безпеки та ефективності у пацієнтів із вперше виявленою неклапанною фібриляцією передсердь (НФП), які отримували дабігатрану етексилат в умовах реального життя. Дослідження включало 4859 пацієнтів, які отримували дабігатрану етексилат (55% отримували дозу 150 мг два рази на добу, 43% — 110 мг два рази на добу, 2% — 75 мг два рази на добу). За пацієнтами спостерігали протягом 2 років. Середні показники CHADS₂ та HAS-BLED становили 1,9 та 1,2 відповідно. Середній період спостереження під час лікування дорівнював 18,3 місяця. Масивні кровотечі спостерігалися у 0,97 випадку на 100 пацієнто-років. Загрозливі для життя кровотечі були зареєстровані у 0,46 випадку на 100 пацієнто-років, внутрішньочерепна кровотеча — у 0,17 випадку на 100 пацієнто-років і шлунково-кишкові кровотечі — у 0,60 випадку на 100 пацієнто-років. Інсульт спостерігався у 0,65 випадку на 100 пацієнто-років.

Крім того, під час неінтервенційного дослідження [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] у більш ніж 134 000 літніх пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (НФП) у США (еквівалент більш ніж 37 500 пацієнто-років спостережень в ході терапії) дабігатрану етексилат (84 % пацієнтів, що отримували 150 мг 2 р/д, 16 % пацієнтів, що отримували 75 мг 2 р/д) був пов'язаний зі зменшеним ризиком ішемічного інсульту (відношення ризиків 0,80; 95 % довірчий інтервал [ДІ] 0,67-0,96), внутрішньочерепного крововиливу (відношення ризиків 0,34; ДІ 0,26-0,46) та смертності (відношення ризиків 0,86; ДІ 0,77-0,96), а також підвищеним ризиком шлунково-кишкової кровотечі (відношення ризиків 1,28; ДІ 1,14-1,44) порівняно з варфарином. При порівнянні показників ризику масивної кровотечі різниці не було (відношення ризиків 0,97; ДІ 0,88-1,07).

Ці спостереження в умовах реального життя узгоджуються з профілем безпеки та ефективності дабігатрану етексилату, встановленим в дослідженні RE-LY при застосуванні за зазначеним показанням.

Пацієнти, які перенесли черезшкірну коронарну ангіопластику (ЧКА) зі стентуванням

Проспективне рандомізоване відкрите дослідження (фаза IIIb) з маскуванням кінцевих точок (PROBE), метою якого була оцінка подвійної терапії з використанням дабігатрану етексилату (в дозі 110 мг або 150 мг два рази на добу) плюс клопідогрель або тикагрелор (антагоніст P2Y12) в порівнянні з потрійною терапією варфарином (з коригуванням до МНВ 2,0-3,0) плюс клопідогрель чи тикагрелор та АСК, було проведено за участю 2725 пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які перенесли ЧКА зі стентуванням (RE-DUAL PCI). Пацієнти були рандомізовані до групи подвійної терапії із застосуванням дабігатрану етексилату в дозі 110 мг два рази на добу, групи подвійної терапії із застосуванням дабігатрану етексилату в дозі 150 мг два рази на добу або потрійної терапії варфарином. Пацієнти літнього віку за межами Сполучених Штатів (віком від 80 років для всіх країн та від 70 років для Японії) були рандомізовані для отримання подвійної терапії із застосуванням дабігатрану етексилату в дозі 110 мг або потрійної терапії варфарином. Первинною кінцевою точкою була комбінована кінцева точка масивних кровотеч на основі визначення ISTH (Міжнародного товариства тромбозу та гемостазу) або клінічно значущих невеликих кровотеч.

Частота досягнення первинної кінцевої точки становила 15,4 % (151 пацієнт) в групі подвійної терапії із застосуванням дабігатрану етексилату в дозі 110 мг порівняно з 26,9 % (264 пацієнти) в групі потрійної терапії варфарином (ВР 0,52; 95% ДІ 0,42, 0,63; $P < 0,0001$ для не меншої ефективності та $P < 0,0001$ для вищої ефективності) та 20,2 % (154 пацієнти) в групі подвійної терапії із застосуванням дабігатрану етексилату в дозі 150 мг порівняно з 25,7 % (196 пацієнтів) у відповідній групі потрійної терапії варфарином (ВР 0,72; 95% ДІ 0,58, 0,88; $P < 0,0001$ для не меншої ефективності та $P = 0,002$ для вищої ефективності). За результатами описового аналізу частота масивних кровотеч за шкалою TIMI (тромболізис при інфаркті міокарда) була нижчою в обох групах подвійної терапії із застосуванням дабігатрану етексилату, ніж в групі потрійної терапії варфарином: 14 явищ (1,4%) в групі подвійної терапії із застосуванням дабігатрану етексилату в дозі 110 мг порівняно з 37 явищами (3,8%) в групі потрійної терапії варфарином (ВР 0,37; 95% ДІ 0,20, 0,68; $P = 0,002$) та 16 явищ (2,1%) в групі подвійної терапії із застосуванням дабігатрану етексилату в дозі 150 мг порівняно з 30 явищами (3,9%) у відповідній групі потрійної терапії варфарином (ВР 0,51; 95% ДІ 0,28, 0,93; $P = 0,03$). В обох групах подвійної терапії із застосуванням дабігатрану етексилату було відзначено нижчу частоту внутрішньочерепного крововиливу, ніж у відповідній групі потрійної терапії варфарином: 3 явища (0,3%) в групі подвійної терапії із застосуванням дабігатрану

етексилату в дозі 110 мг порівняно з 10 явищами (1,0%) в групі потрійної терапії варфарином (ВР 0,30; 95% ДІ 0,08, 1,07; $P=0,06$) та 1 явище (0,1%) в групі подвійної терапії із застосуванням дабігатрану етексилату в дозі 150 мг порівняно з 8 явищами (1,0%) у відповідній групі потрійної терапії варфарином (ВР 0,12; 95% ДІ 0,02, 0,98; $P=0,047$). За частотою досягнення комбінованої кінцевої точки ефективності за випадками смерті, тромбоемболічних явищ (інфаркту міокарда, інсульту і системної емболії) або непланової ревазуляризації обидві групи подвійної терапії із застосуванням дабігатрану етексилату сукупно не поступались групі потрійної терапії варфарином (13,7% проти 13,4% відповідно; ВР 1,04; 95% ДІ 0,84, 1,29; $P=0,0047$ для не меншої ефективності). Не було відзначено статистичних відмінностей в окремих компонентах кінцевих точок ефективності між будь-якою з груп подвійної терапії з використанням дабігатрану етексилату та групою потрійної терапії варфарином.

Клінічні дослідження щодо профілактики тромбоемболії у пацієнтів з механічним клапаном серця

У ході клінічного дослідження у пацієнтів, які нещодавно перенесли операції по заміні механічного клапана серця (наприклад, під час стаціонарного лікування), та пацієнтів, які перенесли операцію по заміні механічного клапана серця більше ніж 3 місяці тому, було виявлено збільшення тромбоемболічних подій (головним чином інсульту та тромбози штучного клапана з клінічними проявами та/або безсимптомні) та більше випадків кровотеч при лікуванні дабігатрану етексилатом у порівнянні з варфарином. У пацієнтів в ранній післяопераційний період масивні кровотечі проявляються в основному у вигляді геморагічного ексудату в порожнині перикарда, особливо у пацієнтів, які починали застосування дабігатрану етексилату (наприклад, на 3 день) після операції по заміні клапана серця (див. розділ «Протипоказання»).

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 застосування 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 ході дослідження постопераційне всмоктування дабігатрану етексилату через 1–3 години після хірургічної операції було відносно низьким порівняно з абсорбцією у здорових добровольців і показало рівний профіль AUC без високих пікових 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. Додаткове дослідження показало, що повільне та відтерміноване всмоктування зазвичай спостерігається тільки в день хірургічної операції. У наступні дні всмоктування дабігатрану є швидким, з піковою концентрацією в плазмі, що досягається через 2 години після застосування препарату.

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

$C_{\max}$ та AUC були пропорційні дозі.

Біодоступність при пероральному застосуванні може бути збільшена порівняно з такою при застосуванні лікарської форми у вигляді капсул на 75 % після застосування однієї дози та на 37 % у рівноважному стані, коли пелети застосовуються без оболонки капсули з гідроксипропілметилцелюлозою (ГПМЦ) у складі. Тому слід завжди зберігати цілісність ГПМЦ-капсул при клінічному застосуванні для запобігання ненавмисному підвищенню біодоступності дабігатрану етексилату (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.

Біотрансформація. Метаболізм та виведення дабігатрану вивчали після введення одноразової внутрішньовенної дози радіоміченого дабігатрану здоровим добровольцям чоловічої статі. 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-O, 2-O, 3-O, 4-O-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 незміненому вигляді із сечею зі швидкістю приблизно 100 мл/хв, що відповідає швидкості клубочкової фільтрації.

Виведення

Концентрація дабігатрану в плазмі крові знижується біекспоненціально із середнім кінцевим періодом напіввиведення 11 годин у здорових добровольців літнього віку. Після багаторазових доз термінальний період напіввиведення становив близько 12–14 годин. Період напіввиведення не залежав від дози. Період напіввиведення подовжується при зниженні ниркової функції (див. таблицю 1).

Особливі групи пацієнтів.

Ниркова недостатність. У фазі I досліджень експозиція (AUC) дабігатрану після перорального застосування була приблизно у 2,7 раза вищою у дорослих добровольців з помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну (CrCl) між 30 і 50 мл/хв) порівняно з такою у дорослих добровольців без ниркової недостатності.

У невеликої кількості дорослих добровольців з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну (CrCl) 10–30 мл/хв) експозиція (AUC) дабігатрану була приблизно у 6 разів вища і період напіввиведення приблизно у 2 рази довшим порівняно з таким у добровольців без ниркової недостатності (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Таблиця 1

Період напіввиведення дабігатрану у здорових добровольців та осіб з порушенням функції нирок

Рівень клубочкової фільтрації (кліренс креатиніну), мл/хв	Період напіввиведення, години (gCV %; інтервал)
> 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)

Крім того, експозиція дабігатрану (в точці мінімуму та піка) оцінювалася у проспективному відкритому рандомізованому фармакокінетичному дослідженні за участю пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну (CrCl) 15–30 мл/хв), які отримували дабігатрану етексилат 75 мг двічі на день.

У результаті цього режиму застосування середня геометрична концентрація в точці мінімуму, виміряна безпосередньо перед прийомом наступної дози, становила 155 нг/мл (гКВ 76,9%), а середня геометрична пікова концентрація, виміряна через дві години після прийому останньої дози, дорівнювала 202 нг/мл (гКВ 70,6 %).

Кліренс дабігатрану при гемодіалізі досліджувався за участю 7 дорослих пацієнтів із термінальною стадією хвороби нирок (ТСХН) без фібриляції передсердь. Діаліз проводився зі швидкістю діалізату 700 мл/хв протягом 4 годин та зі швидкістю кровотоку або 200 мл/хв, або 350–390 мл/хв. Це призводило до зниження концентрації дабігатрану на 50 % та до 60 % відповідно. Кількість речовини, що виводиться за допомогою діалізу, є пропорційною до швидкості кровотоку 300 мл/хв. Антикоагулянтна 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 таким у молодих пацієнтів. Вплив віку на експозицію дабігатрану підтверджений у ході дослідження RE-LY: приблизно на 31 % вища концентрація у пацієнтів ≥ 75 років та приблизно на 22 % нижча у пацієнтів < 65 років порівняно з такими показниками у пацієнтів віком від 65 до 75 років (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Печінкова недостатність. Не спостерігалось змін у експозиції дабігатрану у 12 дорослих пацієнтів з помірною печінковою недостатністю (класифікація Чайлда – П'ю, клас B) порівняно з 12 контрольними пацієнтами (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

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

Стать. Експозиція активної речовини у ході досліджень щодо профілактики венозних тромбоемболічних подій була на 40 %–50 % вищою у пацієнтів жіночої статі; корекція дози не рекомендується. Пацієнти жіночої статі з фібриляцією передсердь мали в

середньому на 30 % вищі концентрації під час та після застосування. Корекція дози не рекомендується (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

Фармакокінетичні взаємодії. Дослідження взаємодії *in vitro* не показали пригнічення або індукування головних ізоензимів цитохрому Р450. Це було підтверджено дослідженнями *in vivo* за участю здорових добровольців, у яких не спостерігалось жодних взаємодій між дабігатраном та такими активними субстанціями, як аторвастатин (СYP3A4), дигоксин (взаємодія з Р-gp транспортером) та диклофенак (СYP2C9).

Клінічні характеристики.

Показання.

Первинна профілактика венозних тромбоемболічних подій у дорослих пацієнтів, які перенесли планову операцію із повної заміни кульшового суглоба або колінного суглоба.

Профілактика інсульту та системної 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 профілактика рецидивуючого ТГВ і ЛЕ у дорослих.

Протипоказання.

- Відома підвищена чутливість до діючої речовини, або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад».
- Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).
- Активні клінічно значущі кровотечі.
- Ушкодження або стан, який розглядається як істотний фактор ризику масивної кровотечі, зокрема поточна або нещодавня шлунково-кишкова виразка, наявність злоякісних пухлин з високим ризиком кровотечі, нещодавнє пошкодження головного або спинного мозку, нещодавня хірургічна операція на головному або спинному мозку або офтальмологічна хірургічна операція, нещодавня внутрішньомозкова кровотеча, відоме або підозрюване езофагеальне варикозне розширення судин, артеріовенозні мальформації, судинні анеризми або значні інтраспінальні або інтрацеребральні судинні патології.
- Одночасне застосування будь-якого антикоагулянтного 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 специфічних умов, зокрема випадків переходу із або на антикоагулянтну терапію (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), коли НФГ застосовують у дозах, необхідних для підтримання відкритого центрального венозного або артеріального катетера, або коли НФГ застосовують протягом катетерної абляції при фібриляції передсердь (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

- Порушення функції печінки або захворювання печінки, що може вплинути на виживання.
- Одночасне лікування з такими сильними інгібіторами Р-гр: системний кетоконазол, циклоспорин, ітраконазол, дронедарон та фіксована комбінація глекапревір/пібрентасвір (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Штучний клапан серця, що потребує антикоагулянтної терапії (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії транспортера.

Дабігатрану етексилат є субстратом для ефлюксного транспортера Р-гр. Одночасне застосування інгібіторів Р-гр (див. таблицю 2) 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 Р-гр. Може бути потрібне зменшення дози дабігатрану при застосуванні в комбінації з деякими інгібіторами Р-гр (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Особливості застосування» та підрозділ «Фармакодинаміка»).

Таблиця 2

Взаємодії транспортера

<i>Інгібітори Р-гр</i>	
<i>Одночасне застосування протипоказане (див. розділ «Протипоказання»)</i>	
Кетоконазол	Кетоконазол підвищує загальне значення $AUC_{0-\infty}$ та C_{max} дабігатрану у 2,38 раза та 2,35 раза відповідно після перорального прийому дози 400 мг і у 2,53 раза та 2,49 раза відповідно після багаторазового перорального прийому 400 мг кетоконазолу 1 раз на добу.
Дронедарон	При одночасному застосуванні дабігатрану етексилату та дронедарону загальні значення $AUC_{0-\infty}$ та C_{max} дабігатрану підвищувалися приблизно у 2,4 раза та у 2,3 раза відповідно після багаторазових доз 400 мг дронедарону двічі на добу та приблизно у 2,1 раза та у 1,9 раза відповідно після разової дози 400 мг.
Ітраконазол та циклоспорин	З огляду на результати <i>in vitro</i> може очікуватися ефект, подібний такому при застосуванні кетоконазолу.

Глекапревір/ пібрентасвір	Одночасне застосування дабігатрану етексилату з фіксованою комбінацією інгібіторів P-гр глекапревіру/пібрентасвіру збільшує вплив дабігатрану і може підвищити ризик кровотечі.
<i>Одночасне застосування не рекомендується</i>	
Такролімус	З'ясовано <i>in vitro</i> , що такролімус має такий же рівень інгібуючого ефекту на P-гр, як і ітраконазол та циклоспорин. Не було клінічно досліджено застосування дабігатрану етексилату з такролімусом. Проте обмежені клінічні дані щодо застосування з іншим P-гр субстратом (еверолімус) дають змогу припустити, що інгібування P-гр такролімусом слабше, ніж сильними інгібіторами P-гр.
<i>Необхідна обережність при одночасному застосуванні (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»)</i>	
Верапаміл	При одночасному застосуванні дабігатрану етексилату (150 мг) і верапамілу для перорального застосування $C_{\max}$ і AUC дабігатрану збільшувалися залежно від часу прийому та лікарської форми верапамілу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»). Найсильніше підвищення експозиції дабігатрану спостерігалася при прийомі першої дози верапамілу з негайним вивільненням, що застосовувалася за одну годину до прийому дабігатрану етексилату (збільшення $C_{\max}$ приблизно у 2,8 раза і AUC приблизно 2,5 раза). Ефект поступово зменшувався при прийомі верапамілу з тривалим вивільненням (збільшення $C_{\max}$ приблизно у 1,9 раза і AUC – приблизно у 1,7 раза) або введенні багаторазових доз верапамілу (збільшення $C_{\max}$ приблизно у 1,6 раза і AUC приблизно у 1,5 раза). Значущої взаємодії не спостерігалася при прийомі верапамілу через 2 години після прийому дабігатрану етексилату (збільшення $C_{\max}$ приблизно у 1,1 раза і AUC приблизно у 1,2 раза). Це пояснюється повним всмоктуванням дабігатрану через 2 години.
Аміодарон	При одночасному застосуванні дабігатрану етексилату з разовою дозою аміодарону 600 мг об'єм та швидкість всмоктування аміодарону та його активного метаболіту діетаноламіну (DEA) не змінювались суттєво. Площа під кривою «концентрація-час» (AUC) та $C_{\max}$ збільшилися приблизно у 1,6 раза та 1,5 раза відповідно. З огляду на тривалий період напіввиведення аміодарону можливість взаємодії може існувати декілька тижнів після припинення застосування аміодарону (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).
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. $AUC_{\tau,ss}$ та $C_{\max,ss}$ дабігатрану збільшилися в цілому у 1,53 раза та 1,56 раза відповідно при одночасному застосуванні хінідину (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).
Кларитроміцин	При одночасному застосуванні кларитроміцину (500 мг 2 рази на день) з дабігатрану етексилатом здоровими добровольцями спостерігалася збільшення AUC приблизно у 1,19 раза і $C_{\max}$ приблизно у 1,15 раза.

Тикагрелор	При одночасному застосуванні однієї дози дабігатрану етексилату 75 мг з найвищою початковою дозою тикагрелору 180 мг AUC та C_{max} дабігатрану підвищувалися в 1,73 раза та 1,95 раза відповідно. Після багаторазової дози тикагрелору (90 мг двічі на день) експозиція дабігатрану підвищувалась в 1,56 раза і 1,46 раза для C_{max} та AUC відповідно. Супутне застосування найвищої початкової дози тикагрелору 180 мг та дабігатрану етексилату 110 мг (в рівноважній концентрації) збільшує AUC_{t,ss} та $C_{max,ss}$ дабігатрану в 1,49 раза та 1,65 раза відповідно порівняно з такими у разі застосування тільки дабігатрану етексилату. Коли найвищу початкову дозу 180 мг тикагрелору застосовували через 2 години після застосування 110 мг дабігатрану етексилату (в рівноважній концентрації), підвищення AUC_{t,ss} та $C_{max,ss}$ дабігатрану було зменшено до 1,27 раза та 1,23 раза відповідно порівняно з такими у разі застосування тільки дабігатрану етексилату. Таке змішане застосування рекомендується для початку застосування тикагрелору у найвищій початковій дозі. Супутне застосування 90 мг тикагрелору два рази на добу (підтримуюча доза) з 110 мг дабігатрану етексилату збільшує AUC_{t,ss} та $C_{max,ss}$ дабігатрану в 1,26 раза та 1,29 раза відповідно порівняно з такими у разі застосування лише дабігатрану.
Посаконазол	Посаконазол також інгібує P-гр до певної міри, але не був клінічно досліджений. Слід проявляти обережність, коли дабігатрану етексилат приймають спільно з посаконазолом.
<i>Індуктори P-гр</i>	
<i>Слід уникати одночасного застосування</i>	
Наприклад, рифампіцин, екстракт звіробоя (<i>Hypericum perforatum</i>), карбамазепін або фенітоїн	Одночасне застосування очікувано призводить до зниження концентрацій дабігатрану. Попередній прийом рифампіцину дозою 600 мг 1 раз на добу протягом 7 днів знижує загальну C_{max} дабігатрану та загальну експозицію на 65,5 і 67 % відповідно. Індукуючий вплив знизився, що призвело до експозиції дабігатрану, близької до стандартної, на 7 день після припинення терапії рифампіцином. Подальшого збільшення біодоступності не спостерігалось після наступних 7 днів.
<i>Інгібітори протеази, такі як ритонавір</i>	
<i>Одночасне застосування не рекомендується</i>	
Наприклад, ритонавір та його комбінації з іншими інгібіторами протеази	Впливають на P-гр (і як інгібітори, і як індуктори). Вони не досліджувалися і тому не рекомендуються для одночасного застосування з дабігатрану етексилатом.
<i>P-гр субстрат</i>	
Дигоксин	У ході дослідження, проведеного за участю 24 здорових добровольців, при одночасному застосуванні дабігатрану етексилату та дигоксину не спостерігалось жодних змін показників дигоксину та клінічно значущих змін в експозиції дабігатрану.

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 дабігатрану

етексилатом: 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 протидіють агрегації тромбоцитів, такі як антагоністи рецепторів GPIIb/IIIa, тиклопідин, празугрель, тикагрелор, декстран та сульфінпіразон (див. розділ «Особливості застосування»).

Згідно з даними дослідження RE-LY, фази III (див. підрозділ «Фармакодинаміка»), одночасне застосування інших пероральних або парентеральних антикоагулянтів з дабігатрану етексилатом і з варфарином підвищує кількість випадків масивних кровотеч приблизно у 2,5 раза, головним чином при переході з одного антикоагулянту на інший (див. розділ «Протипоказання»). Крім того, одночасне використання антиагрегантів, АСК або клопідогрелю приблизно вдвічі збільшує частоту масивних кровотеч як з дабігатрану етексилатом, так і з варфарином (див. розділ «Особливості застосування»).

НФГ можна застосовувати в дозах, необхідних для підтримання відкритого центрального венозного або артеріального катетера або під час катетерної абляції при фібриляції передсердь (див. розділ «Протипоказання»).

-

Таблиця 3

Взаємодія з антикоагулянтами та лікарськими засобами, що протидіють агрегації тромбоцитів

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 НПЗП у ході дослідження RE-LY підвищувався ризик кровотечі приблизно на 50 % при застосуванні як дабігатрану етексилату, так і варфарину.
Клопідогрель	У молодих здорових добровольців чоловічої статі одночасне застосування дабігатрану етексилату та клопідогрелю не спричиняло пролонгації часу капілярної кровотечі порівняно з таким при монотерапії клопідогрелем. До того ж $AUC_{\tau,ss}$ та $C_{max,ss}$ дабігатрану та показники коагуляції, за якими оцінюють вплив дабігатрану, або пригнічення агрегації тромбоцитів як ефект прийому клопідогрелю залишаються незмінними порівняно з такими при комбінованій терапії та відповідній монотерапії. При застосуванні 300 мг або 600 мг клопідогрелю $AUC_{\tau,ss}$ та $C_{max,ss}$ дабігатрану збільшувалися приблизно на 30-40 % (див. розділ «Особливості застосування»).
Ацетилсаліцилова кислота	Дані досліджень свідчать, що одночасне застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) з дабігатрану етексилатом у дозі 150 мг 2 рази на добу може підвищити ризик будь-яких кровотеч з 12 % до 18 % або 24 % (у дозі АСК 81 мг або 325 мг відповідно) (див. розділ «Особливості застосування»).

Низькомолекулярні гепарини	Одночасне застосування низькомолекулярних гепаринів, таких як еноксапарин, та дабігатрану етексилату не досліджувалося. Після переходу з 3-денної терапії еноксапарином 40 мг 1 раз на добу, через 24 години після прийому останньої дози еноксапарину експозиція дабігатрану була трохи нижчою, ніж після застосування лише дабігатрану етексилату (разова доза 220 мг). Вища анти-FXa/FIIa активність спостерігалась після застосування дабігатрану етексилату з претерапією еноксапарином порівняно з такою при лікуванні лише дабігатрану етексилатом. Це відбувається внаслідок залишку ефекту лікування еноксапарином та не є клінічно значущим. Претерапія еноксапарином не впливала значно на інші антикоагулянтні тести дабігатрану.
----------------------------	---

Таблиця 4

Інші взаємодії

<i>Одночасне застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (C133C) або селективних інгібіторів зворотного захоплення норепінефрину (C133H).</i>	
C133C та C133H	C133C та C133H підвищують ризик кровотечі під час дослідження в усіх групах лікування.
<u>Речовини, що впливають на шлунковий pH</u>	
Пантопразол	При одночасному застосуванні ПРАДАКСА в комбінації з пантопразолом спостерігалось зменшення AUC дабігатрану приблизно на 30 %. У ході клінічних випробувань пантопразол та інші інгібітори протонної помпи (ІПП) приймали супутньо з ПРАДАКСА. Одночасне застосування ІПП не знижувало ефективності препарату ПРАДАКСА.
Ранітидин	Одночасне застосування ранітидину і дабігатрану етексилату не мало клінічно важливого впливу на об'єм всмоктування дабігатрану.

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

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

-

Особливості застосування.

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

При виникненні загрози для життя чи при неконтрольованій кровотечі, коли необхідне

швидке припинення антикоагулянтного ефекту дабігатрану, специфічний реверсивний агент ідаруцизумаб доступний для призначення. Дабігатран виводиться при гемодіалізі. Можна розглянути доцільність застосування свіжої цільної крові або свіжої замороженої плазми, концентратів коагуляційних факторів (активованих або неактивованих), рекомбінантного фактора VIIa або концентратів тромбоцитів та інших можливих варіантів (див. розділ «Передозування»).

У ході клінічних досліджень застосування дабігатрану етексилату асоціювалося з високими рівнями масивних шлунково-кишкових кровотеч. Підвищений ризик спостерігався у пацієнтів літнього віку (≥ 75 років) при застосуванні препарату 150 мг 2 рази на добу. Додаткові фактори ризику (див. також таблицю 5) включають супутнє застосування з інгібіторами агрегації тромбоцитів, такими як клопідогрель та ацетилсаліцилова кислота (АСК), або з нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), як і присутність езофагіту, гастриту або гастроезофагеального рефлюксу.

Фактори ризику

Таблиця 5

Фактори, які можуть підвищити ризик кровотечі

	Фактори ризику
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). · Сильні інгібітори Р-гр (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). · Одночасне застосування від легких до помірних інгібіторів Р-гр (таких як аміодарон, верапаміл, хінідин та тикагрелор, див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). <u>Незначні</u> · Низька маса тіла (< 50 кг).
Фармакодинамічні взаємодії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)	· Ацетилсаліцилова кислота та інші інгібітори агрегації тромбоцитів, такі як клопідогрель. · НПЗП. · СІЗЗС або СІЗЗН. · 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 гастроезофагеальний рефлюкс.

Дані щодо категорії пацієнтів з масою тіла < 50 кг обмежені (див. підрозділ «Фармакокінетика»).

Попереджувальні заходи та управління ризиками кровотеч

Щодо попередження розвитку геморагічних ускладнень див. розділ «Передозування».

Оцінка користі та ризиків

Ушкодження, стани, процедури та/або фармакологічна терапія (наприклад НПЗП, антиагрегаційними препаратами, СІЗЗС та СІЗЗН, див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), що значно підвищують ризик масивної кровотечі, потребують ретельної оцінки переваг та ризиків. Дабігатрану етексилат слід застосовувати лише у разі, коли переваги переважають ризики кровотеч.

Ретельне клінічне спостереження

Рекомендовано ретельне клінічне спостереження щодо виникнення ознак кровотечі чи анемії протягом лікування, особливо при поєднанні факторів ризику (див. таблицю 5 вище).

Слід проявляти обережність при одночасному застосуванні дабігатрану етексилату з верапамілом, аміодароном, хінідином або кларитроміцином (інгібітори P-gp) та у разі появи кровотечі, зокрема в пацієнтів зі зниженою функцією нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Рекомендовано ретельне клінічне спостереження щодо виникнення ознак кровотечі при одночасному лікуванні нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Припинення застосування дабігатрану етексилату

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

При виникненні тяжкої кровотечі слід припинити лікування, дослідити джерело кровотечі та розглянути можливість застосування специфічного реверсивного агента (ідаруцизумаб). Дабігатран виводиться при гемодіалізі.

Застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП)

Для запобігання шлунково-кишковим кровотечам можна розглянути доцільність застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП).

Лабораторні параметри коагуляції

Хоча цей лікарський засіб загалом не потребує антикоагулянтного моніторингу, визначення антикоагулянтного впливу, пов'язаного з дабігатраном, може бути корисним для виявлення надмірно високої експозиції дабігатрану за наявності додаткових факторів ризику.

Розведений тромбіновий час (рТЧ), час згортання крові (ЧЗК) та активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) можуть надати корисну інформацію, але результати слід інтерпретувати з обережністю через відмінність між тестами (див. розділ

«Фармакодинаміка»).

Тест МНВ (міжнародне нормалізоване відношення) є недостовірним у пацієнтів, які застосовують дабігатрану етексилат, спостерігалися хибнопозитивні підвищення МНВ. Тому тест МНВ не слід проводити.

У таблиці 6 наведено порогові нижні значення коагуляційного тесту, що можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком кровотеч (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Таблиця 6

Порогові значення коагуляційного тесту, що можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком кровотечі

Тест	Показання	
	первинна профілактика ВТЕ в ортопедичній хірургії	профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з одним або кількома факторами ризику (профілактика ІНФП), ТГВ/ЛЕ
рТЧ [нг/мл]	> 67	> 200
ЧЗК [х-кратна верхня межа норми]	дані відсутні	> 3
АЧТЧ [х-кратна верхня межа норми]	> 1,3	> 2
МНВ	не потрібно проводити	не потрібно проводити

Застосування фібринолітичних препаратів 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 верхню межу норми (ВМН) відповідно до місцевих референтних значень.

Хірургічне та оперативне втручання. Пацієнти, які застосовують дабігатрану етексилат та проходять хірургічні або інвазивні процедури, мають підвищений ризик кровотечі. Тому хірургічне втручання може потребувати тимчасового припинення застосування дабігатрану етексилату.

Пацієнти можуть застосовувати дабігатрану етексилат при кардіоверсії. Дані про застосування дабігатрану етексилату 110 мг 2 рази на добу пацієнтам з фібриляцією передсердь при катетерній абляції відсутні (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Слід дотримуватись обережності при тимчасовому припиненні лікування для хірургічного втручання та забезпечити моніторинг антикоагуляції. Кліренс дабігатрану у пацієнтів з нирковою недостатністю може тривати довше (див. розділ «Фармакокінетика»). Слід

дотримуватися обережності при будь-яких процедурах. У таких випадках тест на коагуляцію (див. розділ «Протипоказання» та підрозділ «Фармакодинаміка») може допомогти визначити, чи є порушення гемостазу.

Невідкладна хірургія або термінові процедури. Застосування дабігатрану етексилату потрібно тимчасово припинити. Коли необхідне швидке припинення антикоагулянтного ефекту, може бути призначений специфічний реверсивний агент ідаруцизумаб. Дабігатран виводиться при гемодіалізі.

Зворотна дія до терапії дабігатраном спричиняє тромботичний ризик у пацієнтів, пов'язаний з їхнім основним захворюванням. Застосування дабігатрану етексилату можна відновити через 24 години після введення ідаруцизумабу, якщо пацієнт є клінічно стабільним і було досягнуто адекватного гемостазу.

Хірургічне та оперативне втручання при підгострих станах. Застосування дабігатрану етексилату потрібно тимчасово припинити. Хірургічне або оперативне втручання потрібно відкласти щонайменше на 12 годин після останнього прийому дабігатрану, якщо це можливо. Якщо хірургічне втручання не можна відкласти, ризик кровотечі може бути збільшений. Потрібно зважити ризик кровотечі та терміновість втручання перед застосуванням.

Планова операція. Якщо можливо, застосування дабігатрану етексилату потрібно припинити щонайменше за 24 години до інвазивних або хірургічних процедур. Для пацієнтів з підвищеним ризиком кровотечі або у разі серйозної операції, коли може бути потрібне проведення гемостазу, необхідно розглянути можливість припинення застосування дабігатрану етексилату за 2–4 дні до операції.

Таблиця 7

Правила припинення лікування перед інвазивними або хірургічними процедурами

Ниркова функція (кліренс креатиніну, мл/хв)	Передбачуваний період напіввиведення (години)	Застосування дабігатрану етексилату слід припинити до планового хірургічного втручання	
		Високий ризик кровотечі або значного оперативного втручання	Стандартний ризик
≥ 80	~ 13	за 2 доби	за 24 години
≥ 50 - < 80	~ 15	за 2–3 доби	за 1–2 доби
≥ 30 - < 50	~ 18	за 4 доби	за 2–3 доби (> 48 годин)

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 разі 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/ розпочати після інвазивної процедури 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 зі зниженою функцією нирок (див. також таблицю 5), слід проводити терапію з обережністю (див. розділ «Особливості застосування» та підрозділ «Фармакодинаміка»).

Пацієнти з високим ризиком смертності у разі оперативного втручання та спадковими факторами ризику тромбоемболічних подій.

Дані щодо ефективності та безпеки застосування дабігатрану етексилату для цієї групи пацієнтів обмежені, тому терапію слід проводити з обережністю.

Хірургічне втручання при переломі кісток кульшового суглоба.

Немає даних щодо застосування дабігатрану етексилату пацієнтам, які перенесли операцію при переломі кісток кульшового суглоба, тому лікування не рекомендується.

Порушення функції печінки.

Пацієнти з підвищеним рівнем ферментів печінки, що більше ніж у 2 рази перевищував ВМН, були виключені з основних випробувань. Через відсутність досвіду застосування прийом дабігатрану етексилату не рекомендований для цієї групи пацієнтів. Пацієнтам з печінковою недостатністю або захворюванням печінки, що можуть впливати на виживання, застосування препарату протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Взаємодія з індукторами P-гр.

Одночасне застосування індукторів P-гр очікувано призведе до зниження рівня дабігатрану в плазмі крові, тому слід уникати одночасного застосування із зазначеною групою лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та підрозділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти з антифосфоліпідним синдромом.

Прямі оральні антикоагулянти (ПОАК), включаючи дабігатрану етексилат, не рекомендовані пацієнтам з тромбозом в анамнезі, у яких діагностований антифосфоліпідний синдром. Зокрема, у пацієнтів з потрійною позитивною реакцією (на вовчаковий антикоагулянт, антитіла до антикардіоліпіну та антитіла до анти-бета-2-глікопротеїну I) лікування ПОАК може бути пов'язане зі збільшенням частоти рецидивуючих тромботичних явищ порівняно з терапією антагоністами вітаміну К.

Інфаркт міокарда (ІМ).

У фазі III клінічного дослідження RE-LY (профілактика ІНФП, див. підрозділ «Фармакодинаміка») загальна частота ІМ становила 0,82, 0,81 та 0,64 %/рік при

застосуванні дабігатрану етексилату у дозі 110 мг двічі на день, дабігатрану етексилату у дозі 150 мг двічі на день та варфарину відповідно, відносний ризик збільшувався при застосуванні дабігатрану на 29 % та 27 % порівняно з таким при застосуванні варфарину. Незалежно від терапії найвищий абсолютний ризик ІМ спостерігався у таких підгрупах із подібним відносним ризиком: пацієнти з інфарктом міокарда в анамнезі, пацієнти віком ≥ 65 років з цукровим 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.

У трьох активно контрольованих дослідженнях ТГВ/ЛЕ фази III вищий показник частоти випадків інфаркту міокарда спостерігався у пацієнтів, які отримували дабігатрану етексилат, ніж у тих, хто отримував варфарин: 0,4 % та 0,2 % відповідно в короткотривалих дослідженнях RE-COVER і RE-COVER II та 0,8 % і 0,1 % у довготривалому дослідженні RE-MEDY. Підвищення було статистично достовірним у цих дослідженнях ($p = 0,022$).

Згідно з даними дослідження RE-SONATE, у якому порівнювали дабігатрану етексилат та плацебо, показник частоти випадків 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 для цієї групи пацієнтів не досліджувались.

Особливі застереження щодо застосування. Виймаючи капсули ПРАДАКСА з блістера слід дотримуватися таких правил: відділити один окремий блістер від іншого блістера уздовж перфорованої лінії; діставати тверду капсулу з блістера безпосередньо перед прийомом; зняти фольгу з блістера, не продавлюючи фольгу капсулою.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку. Жінкам репродуктивного віку слід уникати вагітності протягом лікування препаратом ПРАДАКСА.

Вагітність. Немає відповідних даних щодо застосування препарату ПРАДАКСА вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для вагітних жінок невідомий. Вагітним не слід застосовувати дабігатрану етексилат, окрім випадку, коли очікувана користь для жінки буде перевищувати потенційний ризик для плода.

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

Фертильність. Немає даних щодо впливу на фертильність у людей.

У дослідженнях на тваринах спостерігався вплив на фертильність самок у вигляді зменшення кількості імплантацій та збільшення передімплантаційних втрат при дозі 70 мг/кг (рівень експозиції у плазмі крові у 5 разів перевищував такий у людей). Інших впливів на фертильність

самок не спостерігалось. Не було виявлено впливу на фертильність самців. При дозах, які були токсичними для самок (рівень експозиції в плазмі крові у 5–10 разів перевищував такий у людини), у щурів і кролів спостерігалось зниження маси тіла плода та життєздатності ембріона разом зі збільшенням фетальних змін. У пре- та постнатальному дослідженні спостерігалось підвищення внутрішньоутробної смертності при дозах, які були токсичними для самок (доза, при якій рівень експозиції в плазмі крові в 4 рази перевищує такий у людини).

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

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

Спосіб застосування та дози.

Первинна профілактика венозної тромбоемболії (далі – ВТЕ) в ортопедичній хірургії.

Рекомендовані дози дабігатрану етексилату та тривалість лікування для первинної профілактики ВТЕ в ортопедичній хірургії наведені в таблиці 8.

Таблиця 8

Рекомендовані дози та тривалість лікування для первинної профілактики ВТЕ в ортопедичній хірургії

Групи пацієнтів	Початок лікування в день операції, 1–4 години після завершення операції	Підтримуюча доза, починаючи з першого дня після операції	Тривалість застосування підтримуючої дози
Пацієнти після планової хірургічної операції із заміни колінного суглоба	по 1 капсулі (по 110 мг) дабігатрану етексилату	220 мг дабігатрану етексилату 1 раз на добу: 2 капсули по 110 мг	10 днів
Пацієнти після планової хірургічної операції із заміни кульшового суглоба			28–35 днів
Рекомендоване зменшення дози			

Пацієнти з помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну CrCL 30-50 мл/хв)	по 1 капсулі по 75 мг дабігатрану етексилату	150 мг дабігатрану етексилату 1 раз на добу: 2 капсули по 75 мг	10 днів (операція із заміни колінного суглоба) або 28-35 днів (операція із заміни кульшового суглоба)
Пацієнти, які одночасно застосовують верапаміл*, аміодарон, хінідин			
Пацієнти віком від 75 років			

*Для пацієнтів з помірними порушеннями функції нирок, які одночасно застосовують верапаміл, див. «Особливі групи пацієнтів».

Для обох хірургічних операцій: якщо не відбувся гемостаз, то початок лікування слід відкласти. Якщо лікування не розпочалося в день операції, тоді слід розпочати з 2 капсул на день.

Оцінка функції нирок до та протягом лікування дабігатрану етексилатом

Для всіх пацієнтів та особливо хворих літнього віку (>75 років), оскільки порушення функції нирок можуть часто виникати в цій віковій групі:

- Перед початком терапії дабігатрану етексилатом функцію нирок слід оцінити шляхом розрахунку кліренсу креатиніну для виключення пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (CrCL < 30 мл/хв) (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).
- Слід оцінювати функцію нирок, якщо є підозра на погіршення функції нирок під час терапії (наприклад, при гіповолемії, дегідратії та сумісному застосуванні з певними лікарськими засобами).

Метод, що використовується для оцінки функції нирок (CrCL в мл/хв), – це метод Кокрофта – Голта.

Пропущена доза

Рекомендується продовжити застосування добової дози дабігатрану етексилату у той самий час на наступний день.

Не слід застосовувати подвійну дозу для компенсації пропущеної дози.

Припинення прийому дабігатрану етексилату

Лікування дабігатрану етексилатом не можна припиняти без консультації з лікарем. Пацієнти повинні бути попереджені про необхідність звернутися до лікаря у разі виникнення шлунково-кишкових симптомів, таких як диспепсія (див. розділ «Побічні реакції»).

-

Перехід з прийому дабігатрану етексилату на прийом парентерального антикоагулянту

Перед переходом з прийому дабігатрану етексилату на парентеральний антикоагулянт рекомендується зачекати 24 години після прийому останньої дози (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Перехід з лікування парентеральними антикоагулянтами на прийом дабігатрану етексилату

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

-

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти з порушеннями функції нирок.

Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) лікування дабігатрану етексилатом протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнтам із помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну 30–50 мл/хв) рекомендується зменшення дози (див. таблицю 8 вище та розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Одночасне застосування дабігатрану етексилату з інгібіторами Р-глікопротеїну від легких до помірних, наприклад з аміодароном, хінідином або верапамілом

Дозу дабігатрану етексилату необхідно зменшити, як зазначено в таблиці 8 (див. також розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У цьому випадку дабігатрану етексилат та зазначені лікарські засоби слід застосовувати в один і той же час.

Пацієнтам із помірною нирковою недостатністю, які застосовують верапаміл, слід знизити дозу дабігатрану етексилату до 75 мг на добу (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти літнього віку.

Пацієнтам літнього віку (> 75 років) дозу рекомендується зменшити (див. таблицю 8 вище та розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Маса тіла

Клінічний досвід застосування пацієнтам з масою тіла < 50 кг або > 110 кг при рекомендованому режимі дозування обмежений. З огляду на наявні клінічні та кінетичні дані корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»), але рекомендовано ретельний клінічний контроль (див. розділ «Особливості застосування»).

Стать.

Корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з одним або кількома факторами ризику (профілактика ІНФП).

Лікування ТГВ і ЛЕ та профілактика рецидивуючого ТГВ і ЛЕ у дорослих.

Таблиця 9

Рекомендовані дози при ІНФП, ТГВ та ЛЕ

Рекомендована доза	
Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з одним або кількома факторами ризику (профілактика ІНФП)	Рекомендована доза дабігатрану етексилату становить 300 мг: по 1 капсулі 150 мг 2 рази на добу
Лікування ТГВ і ЛЕ та профілактика рецидивуючого ТГВ і ЛЕ у дорослих (ТГВ/ЛЕ)	Рекомендована доза дабігатрану етексилату становить 300 мг: по 1 капсулі 150 мг 2 рази на добу після п'ятиденної терапії парентеральним антикоагулянтом
Рекомендоване зменшення дози	
Пацієнти віком від 80 років	Добова доза дабігатрану етексилату становить 220 мг: по 1 капсулі 110 мг 2 рази на добу
Пацієнти, які одночасно застосовують верапаміл	
Розглянути зменшення дози	
Пацієнти віком 75–80 років	Добову дозу дабігатрану етексилату 300 мг або 220 мг визначають на основі індивідуальної оцінки тромбоемболічного ризику та ризику кровотечі
Пацієнти з помірною нирковою недостатністю (CrCL 30-50 мл/хв)	
Пацієнти з гастритом, езофагітом або гастроєзофагеальним рефлюксом	
Інші пацієнти з підвищеним ризиком кровотечі	

У разі ТГВ/ЛЕ рекомендовано застосовувати 220 мг дабігатрану етексилату: 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 разі непереносимості дабігатрану етексилату пацієнти повинні бути проінструктовані про необхідність негайної консультації з лікарем щодо переходу на альтернативну прийнятну терапію для профілактики інсульту та системної емболії, пов'язаної з фібриляцією передсердь, та для лікування ТГВ і ЛЕ.

Оцінка функції нирок до та протягом лікування дабігатрану етексилатом

У всіх пацієнтів і особливо у літніх людей (> 75 років), так як порушення функції нирок може часто виникати у пацієнтів цієї вікової групи:

- Перед початком терапії дабігатрану етексилатом функцію нирок слід оцінити шляхом розрахунку кліренсу креатиніну для виключення тяжкої ниркової недостатності (CrCL < 30 мл/хв) (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).
- Слід оцінювати функцію нирок, якщо є підозра на погіршення функції нирок під час терапії (наприклад, при гіповолемії, дегідратації та сумісному застосуванні з певними лікарськими засобами).

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

- Під час терапії дабігатрану етексилатом 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, дегідратації, сумісному застосуванні з певними лікарськими засобами).

Метод, що використовувався для оцінки функції нирок (CrCL в мл/хв), – це метод Кокрофта – Голта.

Таблиця 10

Тривалість лікування при ІНФП, ТГВ та ЛЕ

Показання	Тривалість лікування
ІНФП	Застосування препарату повинно бути довготривалим
ТГВ та ЛЕ	Тривалість лікування визначають індивідуально після ретельної оцінки користі лікування та ризику кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).
	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.

Пропущена доза

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.

Не слід застосовувати подвійну дозу для компенсації пропущеної дози.

Припинення прийому дабігатрану етексилату

Лікування дабігатрану етексилатом не можна припиняти без медичної консультації. Пацієнтів потрібно попередити, що в разі виникнення шлунково-кишкових симптомів, таких як диспепсія, вони мають зв'язатися з лікарем (див. розділ «Побічні реакції»).

Перехід із застосування дабігатрану етексилату на парентеральний антикоагулянт.

Перед переходом із застосування 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 прийом дабігатрану етексилату.

Після припинення застосування парентерального антикоагулянту дабігатрану етексилат починають приймати за 0–2 години до часу ймовірного застосування наступної дози парентерального антикоагулянту або у момент припинення лікування парентеральним антикоагулянтом під час безперервного лікування (наприклад, внутрішньовенний нефракціонований гепарин (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)).

Перехід із застосування дабігатрану етексилату на антагоністи вітаміну К (АВК).

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

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

Оскільки дабігатрану етексилат може підвищити міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), то МНВ буде краще відображати ефект АВК лише через 2 дні після припинення застосування дабігатрану етексилату. До цього часу показник МНВ слід розглядати із застереженням.

Перехід із застосування антагоністів вітаміну К (АВК) на дабігатрану етексилат.

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

Кардіоверсія (профілактика ІНФП).

Пацієнти можуть застосовувати дабігатрану етексилат при кардіоверсії.

Катетерна абляція при фібриляції передсердь (профілактика ІНФП).

Дані про застосування дабігатрану етексилату 110 мг 2 рази на добу відсутні.

Черезшкірна коронарна ангіопластика (ЧКА) зі стентуванням (профілактика ІНФП)

Пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які перенесли ЧКА зі стентуванням, можна лікувати за допомогою дабігатрану етексилату в комбінації з антитромбоцитарними засобами

після досягнення гемостазу (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку.

Щодо особливостей підбору дози для цієї категорії пацієнтів див. таблицю 9 вище.

Пацієнти з ризиком кровотечі.

Пацієнтів з підвищеним ризиком кровотечі (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакологічні властивості») слід ретельно контролювати клінічно (щодо ознак кровотечі або анемії). Індивідуальна корекція дози можлива за рішенням лікаря після оцінки потенційних переваг і ризиків для кожного пацієнта (див. таблицю 9 вище). 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 зменшена 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 можна розглянути зменшення дози через підвищений ризик масивних шлунково-кишкових кровотеч (див. таблицю 9 вище та розділ «Особливості застосування»).

Порушення функції нирок

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

Пацієнтам з легкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну 50–≤ 80 мл/хв) корекція дози не потрібна. Для пацієнтів із помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну 30–50 мл/хв) рекомендована доза дабігатрану етексилату становить 300 мг – по 1 капсулі 150 мг 2 рази на добу. Однак для пацієнтів з високим ризиком кровотеч можливе зниження дози дабігатрану етексилату 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 дабігатрану етексилату з інгібіторами P-глікопротеїну від легких до помірних, наприклад з аміодароном, хінідином або верапамілом.

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 верапаміл, слід знизити дозу (див. таблицю 9 вище та розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У цьому випадку дабігатрану етексилат та верапаміл слід застосовувати в один і той же час.

Маса тіла

Корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»), але пацієнтам з масою тіла < 50 кг рекомендовано ретельний клінічний контроль (див. розділ «Особливості застосування»).

Стать

Корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Спосіб застосування.

Цей лікарський засіб застосовують перорально. 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»).

-

Діти.

Немає обґрунтування застосування препарату ПРАДАКСА дітям за показаннями:

- первинна профілактика венозних тромбоемболічних подій у пацієнтів, які перенесли планову операцію із повної заміни кульшового суглоба або колінного суглоба;
- профілактика інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь;
- лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та легеневої емболії (ЛЕ).

-

Передозування.

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

У разі підозри на передозування тест на коагуляцію може допомогти визначити ризик кровотечі (див. розділ «Особливості застосування» та підрозділ «Фармакодинаміка»). Калібрований кількісний рТЧ тест або повторне вимірювання рТЧ дає можливість передбачити, коли визначені рівні дабігатрану будуть досягнуті (див. підрозділ «Фармакодинаміка»), також як додатковий захід можна розпочати діаліз.

Надмірна протидія згортанню може потребувати припинення лікування дабігатрану етексилатом. Оскільки дабігатран виводиться головним чином нирками, то слід підтримувати адекватний діурез. Оскільки зв'язування з білками плазми низьке, дабігатран може виводитися за допомогою діалізу; клінічний досвід застосування діалізу обмежений (див. підрозділ «Фармакокінетика»).

Управління геморагічними ускладненнями

У разі геморагічних ускладнень слід припинити лікування та з'ясувати джерело кровотечі. Слід розглянути необхідність проведення відповідного підтримуючого лікування залежно від клінічної ситуації, наприклад хірургічного гемостазу чи відновлення об'єму циркулюючої крові, залежно від призначення лікаря.

При виникненні загрози для життя чи при неконтрольованій кровотечі, коли необхідне швидке припинення антикоагулянтного ефекту дабігатрану, може бути призначений специфічний реверсивний агент (ідаруцизумаб) з антагоністичним ефектом на фармакодинамічний вплив дабігатрану (див. розділ «Особливості застосування»).

Можна розглянути доцільність застосування концентратів коагуляційних факторів (активованих або неактивованих) або рекомбінантного фактора VIIa. Існують деякі експериментальні дані щодо ролі зазначених агентів у реверсуванні антикоагулянтного ефекту дабігатрану, але дані щодо їхньої користі в клінічних проявах, а також можливого ризику відновлення симптомів тромбоемболії дуже обмежені. Коагуляційні тести можуть стати недостовірними після застосування запропонованих концентратів коагуляційних факторів. 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 разі масивних кровотеч (при наявності даного експерта).

-

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

Безпеку дабігатрану етексилату було оцінено в ході клінічних випробувань приблизно у 64000 пацієнтів; з них приблизно 35000 пацієнтів отримували лікування дабігатрану етексилатом.

Загалом у 9 % пацієнтів, які перенесли планову операцію із заміни кульшового або колінного суглоба (короткочасне лікування до 42 днів), 22 % пацієнтів з фібриляцією передсердь, які лікувалися для профілактики інсульту та системної емболії (довготривале лікування більше 3 років), 14 % пацієнтів, яким лікували ТГВ/ЛЕ, та 15 % пацієнтів, які лікувалися для профілактики ТГВ та ЛЕ, спостерігалися побічні реакції.

Найчастішою побічною реакцією була кровотеча, що спостерігалася приблизно у 14 % пацієнтів з короткотривалим лікуванням у зв'язку з плановою заміною кульшового або колінного суглоба, у 16,6 % пацієнтів з фібриляцією передсердь, які тривалий час лікувалися для профілактики інсульту та системної емболії, та у 14,4 % у пацієнтів, яким лікували ТГВ/ЛЕ. Крім того, кровотеча виникла у 19,4 % пацієнтів у дослідженні RE-MEDY з профілактики ТГВ/ЛЕ та у 10,5 % пацієнтів у дослідженні RE-SONATE з профілактики 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 таблицях 12–15.

Хоча в клінічних дослідженнях кровотечі траплялись рідко, вони можуть бути масивними або тяжкими і, незалежно від локалізації, спричиняти втрату працездатності, загрожувати життю або навіть призводити до летального наслідку.

У таблиці 11 наведено побічні реакції, виявлені під час досліджень та постмаркетингових даних за показаннями первинної профілактики венозної тромбоемболії після операції із заміни кульшового або колінного суглоба, профілактики інсульту та системної емболії у пацієнтів з фібриляцією передсердь, а також лікування та профілактики тромбозу глибоких вен та легеневої емболії, за системою 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 11

Побічні реакції

	Показання / Частота		
Клас систем органів / Побічна реакція	Первинна профілактика ВТЕ після операції із заміни кульшового або колінного суглоба	Профілактика інсульту та системної емболії у пацієнтів з фібриляцією передсердь	Лікування та профілактика тромбозу глибоких вен/ легеневої емболії
<i>З боку системи крові та лімфатичної системи</i>			
анемія	нечасто	часто	нечасто
зниження рівня гемоглобіну	часто	нечасто	невідомо
тромбоцитопенія	рідко	нечасто	рідко
зниження гематокриту	нечасто	рідко	невідомо
нейтропенія	невідомо	невідомо	невідомо
агранулоцитоз	невідомо	невідомо	невідомо
<i>З боку імунної системи</i>			
медикаментозна гіперчутливість	нечасто	нечасто	нечасто
висипання	рідко	нечасто	нечасто
свербіж	рідко	нечасто	нечасто
анафілактичні реакції	рідко	рідко	рідко
ангіоневротичний набряк	рідко	рідко	рідко
кропив'янка	рідко	рідко	рідко
бронхоспазм	невідомо	невідомо	невідомо
<i>З боку нервової системи</i>			
внутрішньочерепний крововилив	рідко	нечасто	рідко
<i>З боку судинної системи</i>			
гематома	нечасто	нечасто	нечасто
кровотеча	рідко	нечасто	нечасто
кровотеча з рани	нечасто	-	
<i>З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння</i>			
носова кровотеча	нечасто	часто	часто
кровохаркання	рідко	нечасто	нечасто
<i>З боку травної системи</i>			
шлунково-кишкова кровотеча	нечасто	часто	часто
біль у животі	рідко	часто	нечасто
діарея	нечасто	часто	нечасто
диспепсія	рідко	часто	часто
нудота	нечасто	часто	нечасто
ректальна кровотеча	нечасто	нечасто	часто
гемороїдальна кровотеча	нечасто	нечасто	нечасто
шлунково-кишкова виразка, включно з виразкою стравоходу	рідко	нечасто	нечасто
гастроезофагіт	рідко	нечасто	нечасто
гастроезофагеальна рефлюксна хвороба	рідко	нечасто	нечасто
блювання	нечасто	нечасто	нечасто
дисфагія	рідко	нечасто	рідко
<i>Гепатобіліарні порушення</i>			
порушення функції печінки/відхилення від норми тесту функції печінки	часто	нечасто	нечасто
підвищення рівня аланінамінотрансферази	нечасто	нечасто	нечасто
підвищення рівня аспартатамінотрансферази	нечасто	нечасто	нечасто
підвищення рівня печінкових ферментів	нечасто	рідко	нечасто
гіпербілірубінемія	нечасто	рідко	невідомо
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>			
крововилив на шкірі	нечасто	часто	часто
алопеція	невідомо	невідомо	невідомо
<i>З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини</i>			
гемартроз	нечасто	рідко	нечасто
<i>З боку нирок та сечовидільної системи</i>			
сечостатева кровотеча, включаючи гематурію	нечасто	часто	часто
<i>Загальні розлади та стани у місці введення</i>			
крововилив у місці ін'єкції	рідко	рідко	рідко
крововилив у місці введення катетера	рідко	рідко	рідко
кров'янисті виділення	рідко	-	
<i>Ушкодження, токсичність та ускладнення при проведенні процедур</i>			
травматичний крововилив	нечасто	рідко	нечасто
крововилив у місці розрізу	рідко	рідко	рідко
постпроцедурна гематома	нечасто	-	-
постпроцедурний крововилив	нечасто	-	-
постопераційна анемія	рідко	-	-
постпроцедурні виділення	нечасто	-	-
виділення в рані	нечасто	-	-
<i>Хірургічні та медичні процедури</i>			
дренаж рани	рідко	-	-

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 11

Побічні реакції

	Показання / Частота		
Клас систем органів / Побічна реакція	Первинна профілактика ВТЕ після операції із заміни кульшового або колінного суглоба	Профілактика інсульту та системної емболії у пацієнтів з фібриляцією передсердь	Лікування та профілактика тромбозу глибоких вен/ легеневої емболії
<i>З боку системи крові та лімфатичної системи</i>			
анемія	нечасто	часто	нечасто
зниження рівня гемоглобіну	часто	нечасто	невідомо
тромбоцитопенія	рідко	нечасто	рідко
зниження гематокриту	нечасто	рідко	невідомо
нейтропенія	невідомо	невідомо	невідомо
агранулоцитоз	невідомо	невідомо	невідомо
<i>З боку імунної системи</i>			
медикаментозна гіперчутливість	нечасто	нечасто	нечасто
висипання	рідко	нечасто	нечасто
свербіж	рідко	нечасто	нечасто
анафілактичні реакції	рідко	рідко	рідко
ангіоневротичний набряк	рідко	рідко	рідко
кропив'янка	рідко	рідко	рідко
бронхоспазм	невідомо	невідомо	невідомо
<i>З боку нервової системи</i>			
внутрішньочерепний крововилив	рідко	нечасто	рідко
<i>З боку судинної системи</i>			
гематома	нечасто	нечасто	нечасто
кровотеча	рідко	нечасто	нечасто
кровотеча з рани	нечасто	-	
<i>З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння</i>			
носова кровотеча	нечасто	часто	часто
кровохаркання	рідко	нечасто	нечасто
<i>З боку травної системи</i>			
шлунково-кишкова кровотеча	нечасто	часто	часто
біль у животі	рідко	часто	нечасто
діарея	нечасто	часто	нечасто
диспепсія	рідко	часто	часто
нудота	нечасто	часто	нечасто
ректальна кровотеча	нечасто	нечасто	часто
гемороїдальна кровотеча	нечасто	нечасто	нечасто
шлунково-кишкова виразка, включно з виразкою стравоходу	рідко	нечасто	нечасто
гастроезофагіт	рідко	нечасто	нечасто
гастроезофагеальна рефлюксна хвороба	рідко	нечасто	нечасто
блювання	нечасто	нечасто	нечасто
дисфагія	рідко	нечасто	рідко
<i>Гепатобіліарні порушення</i>			
порушення функції печінки/відхилення від норми тесту функції печінки	часто	нечасто	нечасто
підвищення рівня аланінамінотрансферази	нечасто	нечасто	нечасто
підвищення рівня аспартатамінотрансферази	нечасто	нечасто	нечасто
підвищення рівня печінкових ферментів	нечасто	рідко	нечасто
гіпербілірубінемія	нечасто	рідко	невідомо
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>			
крововилив на шкірі	нечасто	часто	часто
алопеція	невідомо	невідомо	невідомо
<i>З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини</i>			
гемартроз	нечасто	рідко	нечасто
<i>З боку нирок та сечовидільної системи</i>			
сечостатева кровотеча, включаючи гематурію	нечасто	часто	часто
<i>Загальні розлади та стани у місці введення</i>			
крововилив у місці ін'єкції	рідко	рідко	рідко
крововилив у місці введення катетера	рідко	рідко	рідко
кров'янисті виділення	рідко	-	
<i>Ушкодження, токсичність та ускладнення при проведенні процедур</i>			
травматичний крововилив	нечасто	рідко	нечасто
крововилив у місці розрізу	рідко	рідко	рідко
постпроцедурна гематома	нечасто	-	-
постпроцедурний крововилив	нечасто	-	-
постопераційна анемія	рідко	-	-
постпроцедурні виділення	нечасто	-	-
виділення в рані	нечасто	-	-
<i>Хірургічні та медичні процедури</i>			
дренаж рани	рідко	-	-
постпроцедурний дренаж	рідко	-	-

Опис окремих побічних реакцій

Кровотечі

З огляду на фармакологічний механізм дії, застосування дабігатрану етексилату може бути асоційоване з підвищеним ризиком прихованої або явної кровотечі, яка може виникнути у будь-яких тканинах або органах. Симптоми та тяжкість (включаючи летальний наслідок) залежать від локалізації та ступеня або поширення кровотечі та/або анемії. В ході клінічних досліджень кровотечі слизових оболонок (наприклад шлунково-кишкові, сечостатевої) спостерігалися частіше при тривалому лікуванні дабігатрану етексилатом в порівнянні з лікуванням АВК (антагоністи вітаміну К). Таким чином, на додаток до достатнього клінічного спостереження, лабораторні перевірки показань гемоглобіну/гематокриту є важливими для виявлення прихованих кровотеч. Ризик кровотеч може зростати у певних груп пацієнтів, наприклад у пацієнтів з помірними порушеннями функції нирок та/або у пацієнтів із супутньою терапією, яка впливає на гемостаз, або сильними інгібіторами P-gp (див. розділ «Особливості застосування»: Ризик кровотечі). На геморагічні ускладнення можуть вказувати слабкість, блідість, запаморочення, головний біль або набряки з нез'ясованої причини, задишка та шок з нез'ясованої причини.

Повідомлялося, що відомі ускладнення кровотечі, такі як компартмент-синдром, гостра ниркова недостатність через гіперперфузію та нефропатія, пов'язана з антикоагулянтною терапією, спостерігались у пацієнтів зі сприятливими факторами ризику при застосуванні дабігатрану етексилату. Тому вірогідність кровотечі слід враховувати при оцінці стану у будь-якого пацієнта, який отримує антикоагулянтну терапію. Специфічний препарат зворотної дії для дабігатрану – ідаруцизумаб – можна застосовувати у разі виникнення неконтрольованої кровотечі (див. розділ «Передозування»).

Первинна профілактика ВТЕ в ортопедичній хірургії.

У таблиці 12 наведено дані щодо кількості (%) пацієнтів, у яких спостерігалася як побічна реакція кровотеча протягом лікування за показанням первинна профілактика венозних тромбоемболічних подій у двох базових клінічних дослідженнях, із зазначенням випробуваних доз.

Таблиця 12

Кількість (%) пацієнтів, у яких була побічна реакція кровотеча

Показник	Дабігатрану етексилат 150 мг 1 раз на день N (%)	Дабігатрану етексилат 220 мг 1 раз на день N (%)	Еноксапарин N (%)
Кількість пацієнтів	1866 (100,0)	1825 (100,0)	1848 (100,0)
Масивна кровотеча	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Будь-яка кровотеча	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів з фібриляцією передсердь з одним або кількома факторами ризику.

У таблиці 13 наведено дані щодо випадків кровотеч від масивних до будь-яких кровотеч, які спостерігалися у ході основного дослідження профілактики інсульту та системної емболії у пацієнтів з фібриляцією передсердь.

Таблиця 13

Випадки кровотеч у дослідженнях профілактики інсульту та системної емболії у пацієнтів з фібриляцією передсердь

Показник	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	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
внутрішньочерепна кровотеча	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
шлунково-кишкова кровотеча	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
летальна кровотеча	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Незначна кровотеча	1566 (13,16 %)	1787 (14,85 %)	1931 (16,37 %)
Будь-яка кровотеча	1759 (14,78 %)	1997 (16,60 %)	2169 (18,39 %)

У пацієнтів, рандомізованих до групи застосування дабігатрану етексилату у дозі 110 мг двічі на добу або 150 мг двічі на добу, спостерігався значно нижчий ризик виникнення небезпечних для життя кровотеч і внутрішньочерепних крововиливів порівняно з таким у пацієнтів, які отримували варфарин [$p < 0,05$]. Обидва дозування дабігатрану етексилату також характеризувались статистично значущо нижчою загальною частотою кровотеч. У пацієнтів, рандомізованих до групи застосування дабігатрану етексилату у дозі 110 мг двічі на добу, спостерігався значно нижчий ризик масивних кровотеч, ніж у пацієнтів, які отримували варфарин (відношення ризиків 0,81 [$p = 0,0027$]). У пацієнтів, рандомізованих до групи дабігатрану етексилату у дозі 150 мг двічі на добу, спостерігався значно вищий ризик масивних шлунково-кишкових кровотеч порівняно з таким у пацієнтів, які отримували варфарин (відношення ризиків 1,48 [$p = 0,0005$]). Цей ефект відзначався переважно у пацієнтів віком ≥ 75 років.

Клінічні переваги дабігатрану етексилату стосовно профілактики інсульту та системної 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 певні субгрупи пацієнтів мають підвищений ризик масивної кровотечі при застосуванні антикоагулянтів, надмірний ризик кровотечі для дабігатрану можливий внаслідок шлунково-кишкової кровотечі, що може виникнути протягом 3–6 місяців після початку терапії дабігатрану етексилатом.

Лікування ТГВ і ЛЕ та профілактика рецидивуючого ТГВ і ЛЕ у дорослих (лікування ТГВ/ЛЕ).

У таблиці 14 наведено дані щодо випадків кровотеч, які спостерігалися у ході об'єднаних основних досліджень RE-COVER і RE-COVER II 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 14

Випадки кровотеч у дослідженнях RE-COVER і RE-COVER II, які були направлені на лікування ТГВ та ЛЕ

Показник	Дабігатрану етексилат 150 мг 2 рази на день	Варфарин	Відношення ризиків 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 залежна кровотеча	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45; 0,71)
Будь-яка кровотеча	354 (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)

Випадки кровотеч для обох методів лікування були оцінені після першого застосування дабігатрану етексилату або варфарину після закінчення парентеральної терапії (тільки період перорального лікування). Наведені дані включають 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.

У таблиці 15 наведено дані щодо випадків кровотеч, які спостерігалися у ході основного дослідження RE-MEDY профілактики ТГВ/ЛЕ. Деякі кровотечі (масивні/ клінічно значущі; будь-які) при номінальному рівні значущості 5 % були значущо нижчими у пацієнтів, які отримували дабігатрану етексилат, порівняно з такими у пацієнтів, які отримували варфарин.

Таблиця 15

Випадки кровотеч у дослідженні RE-MEDY, яке було направлене на профілактику ТГВ та ЛЕ

Показник	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 можна розрахувати*
масивна шлунково- кишкова кровотеча	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Не можна розрахувати *
кровотеча, небезпечна для життя	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Не можна розрахувати *
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 в жодній з груп пацієнтів.

У таблиці 16 наведено дані щодо випадків кровотеч, які спостерігалися у ході основного дослідження RE-SONATE з профілактики ТГВ/ЛЕ. Рівень комбінації масивних кровотеч/клінічно значущих кровотеч та рівень будь-яких кровотеч при номінальному рівні альфа 5 % були значущо нижчими у пацієнтів, які отримували плацебо, порівняно з такими у пацієнтів, які отримували дабігатрану етексилат.

Таблиця 16

Випадки кровотеч у дослідженні RE-SONATE, яке було направлене на попередження ТГВ та ЛЕ

Показник	Дабігатрану етексилат 150 мг 2 рази на день	Плацебо	Відношення ризику порівняно із застосуванням плацебо (95 % довірчого інтервалу)
Кількість пацієнтів, включених в аналіз безпеки	684	659	
Масивні кровотечі	2 (0,3 %)	0	Не можна розрахувати *
внутрішньочерепна кровотеча	0	0	Не можна розрахувати *
масивна шлунково- кишкова кровотеча	2 (0,3 %)	0	Не можна розрахувати *
кровотеча, небезпечна для життя	0	0	Не можна розрахувати *

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 в жодній з груп пацієнтів.

Агранулоцитоз і нейтропенія

Дуже рідко повідомлялося про агранулоцитоз та нейтропенію під час застосування дабігатрану етексилату. Оскільки про побічні реакції повідомлялося протягом постмаркетингового дослідження населення невідомої чисельності, достовірно визначити частоту їх виникнення неможливо. Коефіцієнт звітності оцінювали як 7 явищ на 1 мільйон пацієнто-років щодо агранулоцитозу та як 5 явищ на 1 мільйон пацієнто-років щодо нейтропенії.

-

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням:
<https://aisf.dec.gov.ua>

термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від вологи при температурі не вище 25 °С.
Зберігати в недоступному для дітей місці!

Упаковка.

По 10 капсул у блістері; по 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 виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Бінгер Штрассе 173, 55216 Інгельхайм на Рейні, Німеччина/

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany.