

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**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 (E 407), калію хлорид, титану діоксид

(E 171), індигокармін (E 132), жовтий захід FCF (E 110), гіпромелоза, вода очищена; *надпис на капсулі*

*чорнилами чорного кольору SW-9008:* шелак, спирт бутиловий, спирт ізопропіловий, заліза оксид чорний (E 172), вода очищена, пропіленгліколь (E1520), 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 кремового 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 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 у фібрин у системі згортання крові, то його пригнічення запобігає розвитку тромбу. Дабігатран також інгібує 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 плазмових 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 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 показало відносно низьке всмоктування порівняно з абсорбцією у здорових добровольців, показуючи 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 затримане всмоктування зазвичай присутнє 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 максимальних концентрацій у плазмі на 2 години.

Пероральна біодоступність може бути збільшена на 75 % порівняно з такою при застосуванні лікарської форми у вигляді капсул, коли пелети застосовувались без гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ) у складі оболонки капсули. Тому слід завжди зберігати цілісність ГПМЦ-капсул при 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 на 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. 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).

**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-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 незміненому 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 такими у добровольців без ниркової недостатності. У невеликої кількості добровольців з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну (CrCl) 10-30 мл/хв) розподіл (AUC) дабігатрану був приблизно у 6 разів вищий 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 залежно від ниркової функції

Рівень гломерулярної 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)

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 таким у молодих пацієнтів. Вплив віку на розподіл дабігатрану підтверджений у ході RE-LY дослідження: приблизно на 31 % вища концентрація для 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 розподілі дабігатрану у 12 пацієнтів з помірною печінковою недостатністю (Чайлд-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 % нижча 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 ≥ 50 кг та < 100 кг без виявлення чіткої різниці у концентрації дабігатрану (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»). Обмежені дані щодо категорії пацієнтів з масою тіла < 50 кг.

*Стать.* Розподіл активної речовини у ході досліджень щодо запобігання венозним тромбоемболічним ускладненням був від 40 % до 50 % вищим 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 дозування. Корекція дози не рекомендується (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

*Фармакокінетичні взаємодії.* Субстратом транспортеру P-гр є проліки дабігатрану етексилат, а не дабігатран. Тому було досліджено одночасне застосування з інгібіторами P-гр транспорту (аміодарон, верапаміл, кларитроміцин, хінідин, дронедазон, 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 індукції головних ізоenzимів цитохрому P450. Це було підтверджено дослідженнями *in vitro* за участю здорових добровольців, у яких не спостерігалось жодних взаємодій між дабігатраном та такими активними субстанціями: аторвастатин (СҮР3А4), дигоксин (взаємодія P-гр транспортера) та диклофенак (СҮР2С9).

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Первинне запобігання венозним тромбоемболічним ускладненням у пацієнтів, які перенесли обширну ортопедичну операцію із заміни тазостегнового суглоба або колінного суглоба.

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 ≥ 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 ризикозначних 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 може вплинути на виживання.
- Одночасне лікування системним кетоконазолом, циклоспорином, ітраконазолом та дронедароном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Штучний клапан серця, що потребує антикоагулянтної терапії.

## **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 G<sub>PIIb/IIIa</sub>, 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 ексилатом і з варфарином підвищує рівні значних кровотеч приблизно у 2,5 рази, 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 спричиняло пролонгації часу капілярної кровотечі порівняно з таким при монотерапії клопідогрелем. До того ж АUC<sub>0-24</sub> та C<sub>max</sub> дабігатрану та вплив дабігатрану на пригнічення агрегації тромбоцитів залишаються незмінними порівняно з такими при комбінованій терапії та відповідній монотерапії. При дозуванні 300 мг або 600 мг клопідогрелю АUC<sub>0-24</sub> та C<sub>max</sub> 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 81 мг та 325 мг ацетилсаліцилової кислоти (АСК) з дабігатрану етексилатом у дозах 150 мг 2 рази на добу може підвищити ризик масивних кровотеч з 12 % до 18 % та 24 % відповідно (див. розділ «Особливості застосування»).

*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 ході дослідження 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). 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 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 мають *in vitro* жодного впливу на ферменти цитохрому P450. Тому не очікується взаємодії 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 дронедарон (див. розділ «Протипоказання»). Одночасне застосування з такролімусом не рекомендується.

Слід виявляти обережність з інгібіторами P-гр від легких до помірних (такими як аміодарон, цетокконазол, 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 утримання (див. розділ «Особливості застосування»). Застосування системного кетоконазолу протипоказане (див. розділ «Протипоказання».)

*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 (+136 % та 125 %) відповідно після багаторазових доз 400 мг дронедарону 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 дронедарон не впливав. Коли разову та багаторазові дози дронедарону 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 дронедароном 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) не змінювались суттєво. Площа під кривою «концентрація-час» (AUC) та  $C_{max}$  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»).

Пацієнтам, які лікуються з приводу запобігання венозним тромбоемболічним ускладненням після обширної ортопедичної операції із заміни тазостегнового суглоба або колінного суглоба **такі** одночасно приймають дабігатрану етексилат з аміодароном, дозу ПРАДАКСИ потрібно зменшити до 150 мг/раз на добу – 2 капсули по 75 мг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). 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.  $AUC_{\tau}$  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»). Пацієнтам, які лікуються з приводу запобігання венозним тромбоемболічним ускладненням після обширної ортопедичної операції із заміни тазостегнового суглоба або колінного суглоба **такі** одночасно приймають дабігатрану етексилат із хінідином, дозу ПРАДАКСИ потрібно зменшити до 150 мг/раз на добу – 2 капсули по 75 мг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). 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 %). Тому рекомендовано ретельне клінічне спостереження (щодо ознак кровотечі або анемії) при одночасному застосуванні дабігатрану етексилату та верапамілу. Для пацієнтів із нормальною функцією нирок після обширної ортопедичної операції із заміни тазостегнового суглоба або колінного суглоба **які** одночасно приймають дабігатрану етексилат та верапаміл, дозу ПРАДАКСИ потрібно зменшити до 150 мг/раз на добу – 2 капсули по 75 мг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Для пацієнтів із помірною нирковою недостатністю, які одночасно приймають дабігатрану етексилат та верапаміл дозу ПРАДАКСИ потрібно зменшити до 75 мг 1 раз на добу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Пацієнтам з неклапанною фібриляцією передсердь, які лікуються з приводу запобігання інсульту та системній емболії та тромбозу глибоких вен/легеневій емболії та які одночасно застосовують дабігатрану етексилат і верапаміл, слід знизити дозу препарату ПРАДАКСА до 220 мг – 110 мг двічі 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 із середньою та помірною нирковою недостатністю.

Значущої взаємодії не спостерігалася 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 спостерігалася 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 можливість 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  $C_{\max}$  та AUC 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 раза (+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 раза (+27 % та +23%) відповідно порівняно з таким у разі застосування 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) зі 110 мг дабігатрану етексилату збільшує AUC та  $C_{\max}$  дабігатрану в 1,26 та 1,29 раза відповідно порівняно з такими у разі застосування тільки 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 ефект, подібний такому при застосуванні кетоконазолу.

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.

Посаконазол також інгібує P-гр до певної міри, але не був клінічно досліджений. Слід проявляти обережність, коли ПРАДАКСу приймають спільно з посаконазолом.

#### *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 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 (СІЗЗС) або селективних інгібіторів зворотного захоплення норепінефрину (СІЗЗН).*

СІЗЗС та СІЗЗН підвищують ризик кровотечі під час дослідження в усіх групах лікування.

#### Шлунковий рН.

*Пантопразол.* При одночасному застосуванні ПРАДАКСИ в комбінації з пантопразолом спостерігалось зменшення AUC для дабігатрану приблизно на 30 %. У ході клінічних випробувань пантопразол та інші інгібітори протонної помпи (ІПП) приймали супутньо з ПРАДАКСОЮ. Одночасне застосування ІПП не знижувало ефективності препарату ПРАДАКСА.

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

### **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 застосування 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 з нез'ясованих причин та/або гематокриту або зниженні артеріального тиску потрібно дослідити наявність кровотеч.

Такі фактори, як зниження ниркової функції (кліренс креатиніну 30–50 мл/хв), вік  $\geq 75$  років, низька маса тіла  $< 50$  кг або одночасне застосування легких або помірних інгібіторів P-гр (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 ході дослідження 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 ( $\geq 75$  років). Застосування ацетилсаліцилової кислоти, клопідогрелю або нестероїдних протизапальних лікарських засобів, як і присутність езофагіту, гастриту або гастроезофагеального рефлюксу, підвищують ризик кровотеч. Для цієї групи пацієнтів із фібриляцією передсердь слід розглянути доцільність застосування дози дабігатрану 220 мг – 110 мг 2 рази на добу - та дотримуватися рекомендацій щодо застосування, викладених 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 (СІЗЗС) або селективні інгібітори зворотного захоплення норепінефрину (СІЗЗН) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Таблиця 2

Фармакодинамічні і кінетичні фактори	Вік $\geq 75$ років
Фактори підвищення рівня дабігатрану у плазмі крові	<u>Значні</u> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Помірна ниркова недостатність (кліренс креатиніну 30–50 мл/хв).</li><li><input type="checkbox"/> Одночасне застосування інгібіторів P-гр (деякі інгібітори P-гр протипоказані, див. розділ «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).</li></ul> <u>Незначні</u> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Низька маса тіла (<math>&lt; 50</math> кг).</li></ul>



Фармакодинамічні взаємодії	<input type="checkbox"/> Ацетилсаліцилова кислота. <input type="checkbox"/> Нестероїдні протизапальні лікарські засоби. <input type="checkbox"/> Клопідогрель. <input type="checkbox"/> СІЗЗС або СІЗЗН. <input type="checkbox"/> Інші лікарські засоби, які можуть погіршувати гемостаз.
Захворювання/процедури з ризиком кровотеч	<input type="checkbox"/> Вроджені або набуті розлади згортання крові. <input type="checkbox"/> Тромбоцитопенія або функціональні дефекти тромбоцитів. <input type="checkbox"/> Нещодавня біопсія або масивна травма. <input type="checkbox"/> Бактеріальний ендокардит. <input type="checkbox"/> Езофагіт, гастрит або гастроезофагеальний рефлюкс.

Пошкодження, стани, процедури та/або фармакологічна терапія (наприклад НПЗП, антиагрегаційними препаратами, СІЗЗС та СІЗЗН, див. розділ «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), що значно 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, а також спостерігалися хибнопозитивні підвищення МНВ. Тому тест МНВ не слід проводити. Розведений тромбіновий час (рТЧ), час згортання крові (ЧЗК) та активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) можуть надати корисну інформацію, але тести не стандартизовані і результати слід інтерпретувати з обережністю (див. розділ «Фармакодинаміка»). У таблиці 3 наведено порогові нижні значення коагуляційного тесту, що можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком кровотеч (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Таблиця 3

Тест	Показання	
	первинне запобігання ВТЕ в ортопедичній хірургії	запобігання 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

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 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 ВМН

*Взаємодія з індукторами P-гр.* Одночасне застосування індукторів P-гр (таких як рифампіцин, екстракт звіробоя (звіробій продірявлений), карбамазепін або фенітоїн) очікувано 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 проходять хірургічні або інвазивні процедури, мають підвищений ризик кровотечі. Тому хірургічне втручання може потребувати тимчасового припинення застосування дабігатрану етексилату. Слід виявляти увагу 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. розділи «Протипоказання» та «Фармакодинаміка») може допомогти визначити, чи є порушення гемостазу.

*Передопераційна фаза.* У таблиці 4 наведено правила припинення лікування перед інвазивними або хірургічними процедурами.

Таблиця 4

Ниркова функція (кліренс креатиніну, мл/хв)	Передбачуваний період напіввиведення (години)	Припинення застосування дабігатрану до 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)

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 терміновість 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 видалення 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 у разі оперативного втручання та спадковими факторами ризику тромбоемболічних ускладнень.* Дані щодо ефективності та безпеки дабігатрану для цієї групи пацієнтів обмежені, тому терапію слід проводити з обережністю.

*Хірургічне втручання щодо перелому кісток тазостегнового суглоба.* Немає даних щодо застосування препарату ПРАДАКСА пацієнтам, які перенесли обширну ортопедичну операцію щодо перелому кісток тазостегнового суглоба, тому лікування не рекомендується.

*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  $\geq 65$  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 застосовують 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.* Препарат містить допоміжну речовину жовтий захід FCF (E 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.

***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. Вагітним жінкам не слід застосовувати дабігатрану етексилат, окрім випадку, коли очікувана користь для матері 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.

*Фертильність.* Немає даних щодо впливу на фертильність.

***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.

***Спосіб застосування та дози.***

*Первинне запобігання венозному тромбоемболізму (далі – ВТЕ) в ортопедичній хірургії.*

*Пацієнти після хірургічної операції із заміни колінного суглоба.*

Рекомендована доза препарату ПРАДАКСА становить 220 мг 1 раз на добу – 2 капсули по 110 мг.

Застосування слід розпочати перорально через 1–4 години після завершення операції по 1 капсулі (по 110 мг) та після цього продовжувати приймати по 2 капсули 1 раз на день, усього протягом 10 днів.

*Пацієнти після хірургічної операції із заміни тазостегнового суглоба.*

Рекомендована доза препарату ПРАДАКСА становить 220 мг 1 раз на добу – 2 капсули по 110 мг. Лікування слід розпочати перорально через 1–4 години після завершення операції по 1 капсулі (по 110 мг) та після цього продовжувати приймати по 2 капсули 1 раз на день, усього протягом 28 – 35 днів.

Для нижчезазначених груп пацієнтів рекомендована доза препарату ПРАДАКСА становить 150 мг 1 раз на добу – 2 капсули по 75 мг:

- пацієнти з помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв) [див. *Пацієнти з порушеннями функції нирок (первинне запобігання ВТЕ в ортопедичній хірургії)*];
- пацієнти, які одночасно застосовують верапаміл, аміодарон, хінідин [див. *Одночасне застосування препарату ПРАДАКСА із інгібіторами Р-глікопротеїну від легких до помірних, наприклад з аміодароном, хінідином або верапамілом (первинне запобігання ВТЕ в ортопедичній хірургії)*];
- пацієнти віком від 75 років [див. *Пацієнти літнього віку (первинне запобігання ВТЕ в ортопедичній хірургії)*].

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

*Оцінка функції нирок (первинне запобігання ВТЕ в ортопедичній хірургії).*

Для всіх пацієнтів:

- Перед початком терапії препаратом ПРАДАКСА 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»). Препарат ПРАДАКСА протипоказаний пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок.
- 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 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 пацієнтів.*

*Пацієнти з порушеннями функції нирок (первинне запобігання ВТЕ в ортопедичній хірургії).*

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

Клінічний досвід застосування пацієнтам із помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв) обмежений. Лікування цієї групи хворих слід проводити з обережністю. Рекомендована доза становить 150 мг 1 раз на добу – 2 капсули по 75 мг (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

*Одночасне застосування препарату ПРАДАКСА з інгібіторами Р-глікопротеїну від легких до помірних, наприклад з аміодароном, хінідином або верапамілом (первинне запобігання ВТЕ в ортопедичній хірургії).*

Для пацієнтів, які приймають дабігатрану етексилат з аміодароном, хінідином або верапамілом, дозу препарату ПРАДАКСА потрібно зменшити до 150 мг 1 раз на добу – 2 капсули по 75 мг (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У цьому випадку препарат ПРАДАКСА та зазначені лікарські засоби слід застосовувати в один і той же час. Пацієнтам із помірною нирковою недостатністю, які застосовують одночасно дабігатрану етексилат та верапаміл, слід знизити дозу препарату ПРАДАКСА до 75 мг на добу (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Пацієнти літнього віку (первинне запобігання ВТЕ в ортопедичній хірургії).*

Клінічний досвід застосування пацієнтам літнього віку (> 75 років) обмежений. Лікування цієї групи хворих слід проводити з обережністю. Рекомендована доза становить 150 мг 1 раз на добу – 2 капсули по 75 мг (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Оскільки ниркова недостатність у літніх людей (> 75 років) може бути часто, то 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 у певних клінічних ситуаціях, якщо очікується, що ниркова функція може знижуватися або погіршуватися (наприклад при гіповолемії, дегідратації, сумісному застосуванні з певними лікарськими засобами та ін.) (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакокінетика»).

*Пацієнти з порушеннями функції печінки (первинне запобігання ВТЕ в ортопедичній хірургії).*

Пацієнти з підвищеним рівнем ферментів печінки, що більше ніж у 2 рази перевищував верхню межу норми (ВМН), були виключені з клінічних досліджень щодо запобігання венозним тромбоемболічним ускладненням у пацієнтів, які перенесли обширну ортопедичну операцію із заміни тазостегнового суглоба або колінного суглоба. Немає досвіду застосування цієї групи хворих, тому застосування препарату ПРАДАКСА не рекомендовано (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Пацієнтам з печінковою недостатністю або захворюванням печінки, що очікувано має вплив на виживання, застосування препарату протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

*Маса тіла (первинне запобігання ВТЕ в ортопедичній хірургії).*

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 (первинне запобігання ВТЕ в ортопедичній хірургії).*

З огляду на наявні клінічні та кінетичні дані, корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

*Перехід з прийому дабігатрану етексилату на прийом парентерального антикоагулянту (первинне запобігання ВТЕ в ортопедичній хірургії).*

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 (первинне запобігання ВТЕ в ортопедичній хірургії)*

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»)).

*Пропущена доза (первинне запобігання ВТЕ в ортопедичній хірургії).*

Рекомендується продовжити застосування добової дози дабігатрану етексилату у той самий час на наступний день. Не слід застосовувати подвійну дозу для компенсації пропущеної дози.

*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 і 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 пацієнтів слід проінструктувати 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 ТГВ/ЛЕ.

### 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, то 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», «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. 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 ( $\text{CrCL}$  в мл/хв) під час клінічної розробки ПРАДАКСИ – це метод Кокрофта-Голта (наведено нижче).

- Для креатиніну в мкмоль/л:

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

- Для креатиніну в мг/дл:

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

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

#### *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  $30-50$  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).*

З огляду на наявні клінічні та кінетичні дані 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).*

З огляду на наявні клінічні та кінетичні дані, 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 прийом парентерально антикоагулянту (запобігання ІНФП, ТГВ/ЛЕ).*

Перед переходом із прийому дабігатрану етексилату на застосування парентерального антикоагулянту 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 ПРАДАКСИ (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, якщо потрібне продовження терапії (наприклад, внутрішньовенний нефракціонований гепарин (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)).

*Перехід із застосування ПРАДАКСИ на прийом агоністів вітаміну К (АВК).*

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 підвищитиміжнародне 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 агоністів вітаміну К (АВК) на застосування ПРАДАКСИ.*

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

*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 ВТЕ в ортопедичній хірургії, 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»)

**Діти.**

Немає обґрунтування застосування препарату ПРАДАКСА дітям за показаннями:

- запобігання венозним тромбоемболічним ускладненням у пацієнтів, які перенесли обширну ортопедичну операцію із заміни тазостегнового суглоба або колінного суглоба;
- запобігання інсульту системній 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 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 дає можливість 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 необхідність 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 застосування діалізу обмежений.

### **Побічні реакції.**

Загалом у 9 % пацієнтів, які перенесли обширну ортопедичну операцію із заміни тазостегнового або колінного суглоба (короткотермінове лікування до 42 днів), 22 % пацієнтів з фібриляцією передсердь, які лікувалися для запобігання інсульту та системній емболії (довготривале лікування більше 3 років), 14 % пацієнтів, які лікували ТГВ/ЛЕ, та 15 % пацієнтів, які лікувалися для запобігання ТГВ та ЛЕ, спостерігалися побічні реакції.

Найчастішою побічною реакцією була кровотеча, що спостерігалася приблизно у 14 % пацієнтів з короткотривалим лікуванням з приводу заміни тазостегнового або колінного суглоба, 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 4 і таблиці 5.

Хоча у ході клінічних досліджень частота була низькою, масивні або тяжкі кровотечі можуть виникати і, залежно від локалізації, спричинити втрату працездатності, загрожувати життю або навіть призводити до летальних наслідків.

У таблиці 4 наведені побічні реакції, виявлені під час дослідження первинного запобігання венозній тромбоемболії після обширної ортопедичної операції із заміни тазостегнового або колінного суглоба, запобігання інсульту та системній емболії у пацієнтів з фібриляцією передсердь та лікування та запобігання 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).



Первинне запобігання венозній тромбоемболії в ортопедичній хірургії.

*Кровотеча.* У таблиці 6 наведено дані щодо кількості (%) пацієнтів, які брали участь у двох основних дослідженнях запобігання системній емболії.

Таблиця 6

	Дабігатрану етексилат, 150 мг N (%)	Дабігатрану етексилат, 220 мг 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)

Види масивних кровотеч, визначених у ході досліджень:

- летальні кровотечі;
- клінічно значуща кровотеча вище очікуваного рівня зі зниженням рівня гемоглобіну  $\geq 20$  г/л (відповідає 1,24 ммоль/л);
- клінічно значуща кровотеча вище очікуваного рівня, яка призводить до трансфузії щонайменше 2 одиниць крові чи осаджених еритроцитів вище очікуваного рівня;
- симптоматична ретроперитонеальна, внутрішньочерепна, внутрішньоочна або інтраспінальна кровотеча;
- кровотеча, що вимагає припинення лікування;
- кровотеча, що вимагає повторної операції.

Об'єктивне дослідження було необхідним для ретроперитонеальної кровотечі (ультразвук або комп'ютерна томографія), для внутрішньочерепної та інтраспінальної кровотечі (комп'ютерна томографія або магнітно-резонансна томографія).

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

*Кровотеча.* У таблиці 7 наведено дані щодо випадків кровотеч від масивних до будь-яких кровотеч, які спостерігалися у ході провітальних дослідженнях запобігання інсульту та системній емболії у пацієнтів з фібриляцією передсердь.

Таблиця 7

	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 визначали за одним з низчезазначених 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 перикардальна 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 стосовно 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 P-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 і ЛЕ у дорослих (лікування ТГВ/ЛЕ).

У таблиці 8 наведено дані щодо випадків кровотеч, які спостерігалися у ході об'єднаних основних досліджень 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 8

	Дабігатрану етексилат, 150 мг 2 рази на день	Варфарин	Відношення ризик 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	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 цільної крові або еритроцитів.

У таблиці 9 наведено дані щодо випадків кровотеч, які спостерігалися у ході об'єднаних основних досліджень профілактики ТГВ/ЛЕ Деякі кровотечі булизначущо нижчими порівняно з такими при застосуванні варфарину при номінальному рівні альфа 5 %.

Таблиця 9

	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 10 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 5 % порівняно з такими у пацієнтів, які отримували плацебо, та пацієнтів, які отримували дабігатрану етексилат.

Таблиця 10

	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 факторами 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 (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.

#### **Термін придатності.**

*Капсули у блістері.* 3 роки.

*Капсули у флаконі.* 3 роки. Використати протягом 4 місяців після першого відкриття флакона.

#### **Умови зберігання.**

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

*Капсули у флаконі.* Зберігати у щільно закритому флаконі 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 1 або 3, або 6 блістерів у коробці; по 60 капсул у флаконі; по 1 флакону в 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, D-55216 Інгельхайм, Німеччина/

Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim, Germany.