ЛП-№(007380)-(РГ-RU) от 25.10.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дабигатрана этексилат, 75 мг, капсулы

Дабигатрана этексилат,110 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дабигатрана этексилат.

Дабигатрана этексилат, 75 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 75 мг дабигатрана этексилата (в виде дабигатрана этексилата мезилата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сахароза (сахарная крупка) (см. раздел 4.4).

Дабигатрана этексилат,110 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 110 мг дабигатрана этексилата (в виде дабигатрана этексилата мезилата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сахароза (сахарная крупка) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Дабигатрана этексилат, 75 мг, капсулы

Твердые капсулы (размер 2), непрозрачный корпус светло-желтого цвета с маркировкой «D10» черного цвета, непрозрачная крышечка светло-желтого цвета с маркировкой «H» черного цвета. Содержимое капсулы – смесь пеллет двух видов: более крупные пеллеты от желтовато-белого до желтого цвета и более мелкие пеллеты от белого до почти белого цвета.

Дабигатрана этексилат, 110 мг, капсулы

Твердые капсулы (размер 1), непрозрачный корпус светло-желтого цвета с маркировкой «D16» черного цвета, непрозрачная крышечка светло-желтого цвета с маркировкой «H» черного цвета. Содержимое капсулы – смесь пеллет двух видов: более крупные пеллеты от желтовато-белого до желтого цвета и более мелкие пеллеты от белого до почти белого цвета.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Первичная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов (в возрасте от 18 лет), перенесших плановое тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава или тотальное эндопротезирование коленного сустава

Рекомендуемые дозы препарата Дабигатрана этексилат и продолжительность терапии для первичной профилактики венозных тромбоэмболий при ортопедических операциях приведены в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендуемые дозы и продолжительность терапии для первичной профилактики венозных тромбоэмболий при ортопедических операциях.

	Начало лечения в день операции через 1−4 часа после завершения операции	**Начало приема поддерживающей дозы в первый день после операции**	**Продолжительность приема поддерживающей дозы**
Пациенты после планового тотального эндопротезирования коленного сустава	1 капсула по 110мг	220 мг 1 раз в сутки (2 капсулы по 110 мг)	10 дней

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Пациенты после планового тотального эндопротезирования тазобедренного сустава			28 – 35 дней
Рекомендовано снижение дозы			
Пациенты с умеренным нарушением функции почек (КК 30–50 мл/мин)	1 капсула по 75 мг	150 мг 1 раз в сутки (2 капсулы по 75 мг)	10 дней (эндопротезирование коленного сустава) или 28 – 35 дней (эндопротезирование тазобедренного сустава)
Пациенты, которые одновременно принимают верапамил*, амиодарон, хинидин			
Пациенты в возрасте 75 лет или старше			

* Для пациентов с умеренным нарушением функции почек, которые одновременно принимают верапамил, см. подраздел «Применение в особых группах пациентов».

При протезировании коленного и тазобедренного суставов, если гемостаз не достигнут, начало лечения следует отложить. Если лечение не начато в день операции, то лечение следует начать с 2 капсул 1 раз в сутки.

Оценка функции почек до и во время терапии препаратом Дабигатрана этексилат

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

- перед терапией, во избежание назначения препарата пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (КК <30 мл/мин), необходимо предварительно оценить клиренс креатинина;
- функция почек должна оцениваться в процессе лечения, когда возникает подозрение о возможном снижении или ухудшении функции почек (например, при гиповолемии, дегидратации, одновременном применении определенных лекарственных препаратов и т.п.).

В качестве метода оценки функции почек используется расчет КК по формуле Кокрофта-Голта.

Пропущенная доза

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Рекомендуется принять обычную суточную дозу препарата Дабигатрана этексилат в обычное время на следующий день. В случае пропуска отдельных доз не следует принимать двойную дозу препарата.

Отмена препарата Дабигатрана этексилат

Лечение препаратом Дабигатрана этексилат не должно быть прекращено без консультации с врачом. Пациента следует проинструктировать о необходимости обращения к лечащему врачу при возникновении симптомов со стороны пищеварительной системы, такие как диспепсия (см. раздел 4.8.).

Изменение антикоагулянтной терапии

Переход от применения препарата Дабигатрана этексилат к парентеральному применению антикоагулянтов

Парентеральное применение антикоагулянтов следует начинать через 24 часа после приема последней дозы препарата Дабигатрана этексилат (см. раздел 4.5).

Переход от парентерального применения антикоагулянтов к применению препарата Дабигатрана этексилат.

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

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

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

Рекомендуемые дозы препарата Дабигатрана этексилат по указанным показаниям приведены в Таблице 2.

Таблица 2. Рекомендуемые дозы.

	Рекомендуемые дозы
Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска	Суточная доза 300 мг (1 капсула по 150 мг 2 раза в сутки). В некоторых клинических ситуациях может быть рассмотрено использование сниженной дозы − 220 мг (1 капсула по 110 мг

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	2 раза в сутки) (см. таблицу 2 ниже и подраздел «Особые группы пациентов»).
Лечение и профилактика рецидивов острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями	Суточная доза 300 мг (1 капсула по 150 мг 2 раза в сутки) после парентерального лечения антикоагулянтом, проводящегося в течение, как минимум, 5 дней. В некоторых клинических ситуациях может быть рассмотрено использование сниженной дозы − 220 мг (1 капсула по 110 мг 2 раза в сутки) (см. таблицу 2 ниже и подраздел «Особые группы пациентов»).
Рекомендовано снижение дозы	
Пациенты старше 80 лет	Суточная доза 220 мг (1 капсула по 110 мг 2 раза в сутки)
Пациенты, получающие верапамил	
Снижение дозы по усмотрению врача	
Пациенты 75 − 80 лет	Суточная доза 300 мг или 220 мг должна подбираться на основе индивидуальной оценки риска тромбоэмболии и риска кровотечения
Пациенты с умеренным нарушением функции почек (КК 30 − 50 мл/мин)	
Пациенты с эзофагитом, гастритом или гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью	
Другие пациенты с повышенным риском кровотечения	

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

Оценка функции почек до и во время терапии препаратом Дабигатрана этексилат

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

- перед терапией, во избежание назначения препарата пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (КК <30 мл/мин), необходимо предварительно оценить клиренс креатинина;
- функция почек должна оцениваться в процессе лечения, когда возникает подозрение о возможном снижении или ухудшении функции почек (например, при гиповолемии, дегидратации, одновременном применении определенных лекарственных препаратов и т.п.).

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

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

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

Длительность применения

Длительность применения препарата Дабигатрана этексилат для профилактики инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) и одним или более факторами риска, ТГВ и ТЭЛА приведена в Таблице 3.

Таблица 3. Длительность применения для профилактики инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов с неклапанной ФП и одним или более факторами риска и ТГВ/ТЭЛА

Показание	**Длительность применения**
Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов с неклапанной ФП и одним или более факторами риска	Терапия должна продолжаться пожизненно.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ТГВ/ТЭЛА	Продолжительность терапии должна быть определена индивидуально после тщательной оценки эффективности лечения и риска кровотечения (см. раздел 4.4.). Короткая продолжительность терапии (по крайней мере 3 месяца) должна рассматриваться при наличии транзиторных факторов риска (например, недавняя операция, травма, иммобилизация), а более длительная продолжительность терапии − при наличии постоянных факторов риска или при идиопатическом ТГВ или ТЭЛА.

Пропущенная доза

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

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

Отмена препарата Дабигатрана этексилат

Лечение препаратом Дабигатрана этексилат не должно быть прекращено без консультации с врачом. Пациента следует проинструктировать о необходимости обращения к лечащему врачу при возникновении симптомов со стороны пищеварительной системы, такие как диспепсия (см. раздел 4.8.).

Изменение антикоагулянтной терапии

Переход от применения препарата Дабигатрана этексилат к парентеральному применению антикоагулянтов

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

Переход от парентерального применения антикоагулянтов к применению препарата Дабигатрана этексилат.

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

Переход от применения препарата Дабигатрана этексилата к применению антагонистов витамина К

При КК ≥ 50 мл/мин прием антагонистов витамина К может быть начат за 3 дня, а при КК ≥ 30 – <50 мл/мин − за 2 дня до отмены препарата Дабигатрана этексилат.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Поскольку препарат Дабигатрана этексилат может влиять на Международное Нормализованное Отношение (МНО), МНО будет лучше отражать эффект антагонистов витамина К только спустя не менее 2 дней после отмены препарата Дабигатрана этексилат. До этого значения МНО должны быть интерпретированы с осторожностью.

Переход от применения антагонистов витамина К к применению препарата Дабигатрана этексилат

Применение антагонистов витамина К следует прекратить; возможно применение препарата Дабигатрана этексилат при МНО <2,0.

Кардиоверсия

Проведение плановой или экстренной кардиоверсии не требует отмены терапии препаратом Дабигатрана этексилат.

Катетерная аблация при фибрилляции предсердий

Данные о лечении препаратом Дабигатрана этексилат (1 капсула по 110 мг 2 раза в сутки) отсутствуют.

Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) со стентированием коронарных артерий

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

Особые группы пациентов

Первичная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов (в возрасте от 18 лет), перенесших плановое тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава или тотальное эндопротезирование коленного сустава

Пациенты с нарушением функции почек

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

Рекомендуется коррекция дозы у пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30 − 50 мл/мин) (см. Таблицу 1 и разделы 4.4. и 5.1.).

Одновременное применение препарата Дабигатрана этексилат со слабыми или умеренными ингибиторами Р-гликопротеина (P-gp), например, с амиодароном, хинидином или верапамилом

Следует снизить дозу, как указано в Таблице 1 (см. также разделы 4.4. и 4.5.). В этой ситуации препарат Дабигатрана этексилат и указанные лекарственные препараты следует принимать одновременно.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

У пациентов с умеренным нарушением функции почек, которые одновременно принимают верапамил, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы препарата Дабигатрана этексилат до 75 мг в сутки (см. разделы 4.4. и 4.5.).

Пациенты пожилого возраста

Рекомендуется снижение дозы препарата у пациентов старше 75 лет (см. Таблицу 1 и разделы 4.4. и 5.1.).

Влияние массы тела

Клинический опыт применения у пациентов с массой тела <50 кг или >110 кг в рекомендуемых дозах крайне ограничен. Учитывая имеющиеся клинические и кинетические данные, коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2.), но рекомендуется тщательное клиническое наблюдение (см. раздел 4.4.).

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

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

Пациенты пожилого возраста

Принципы выбора дозы препарата у пожилых пациентов указаны в Таблице 2.

Применение у пациентов с повышенным риском кровотечений

Пациентам с повышенным риском кровотечения показано тщательное клиническое наблюдение (на предмет выявления признаков кровотечений или анемии) (см. разделы 4.4., 4.5. и 5.1.). Решение о выборе дозы препарата принимается по усмотрению врача на основании оценки потенциального соотношения «польза – риск» индивидуально для каждого пациента (см. Таблицу 2). Оценка параметров коагуляции (см. раздел 4.4.) может помочь выявить пациентов с повышенным риском кровотечения, вызванным чрезмерным воздействием дабигатрана. Если у пациентов с высоким риском кровотечения выявлено чрезмерное воздействие дабигатрана, рекомендуется уменьшить дозу до 220 мг (1 капсула по 110 мг 2 раза в сутки). При развитии клинически значимого кровотечения, лечение следует прервать.

У пациентов с гастритом, эзофагитом или гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью может быть рассмотрено снижение дозы из-за повышенного риска желудочно-кишечного кровотечения (см. Таблицу 2 и раздел 4.4.).

Пациенты с нарушением функции почек

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

Коррекции дозы не требуется у пациентов с легким нарушением функции почек (КК 50 − ≤80 мл/мин). Для пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30 − 50 мл/мин) рекомендуемая доза препарата Дабигатрана этексилат составляет 300 мг (1 капсула по 150 мг 2 раза в сутки). Тем не менее, для пациентов с высоким риском кровотечения может быть рассмотрена возможность снижения дозы препарата Дабигатрана этексилат до 220 мг (1 капсула по 110 мг 2 раза в сутки) (см. разделы 4.4. и 5.2.). У пациентов с нарушением функции почек рекомендуется тщательное клиническое наблюдение.

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

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

Снижение дозы рекомендуется для пациентов, которые одновременно получают верапамил (см. Таблицу 2 и разделы 4.4., 4.5.). В этой ситуации препарат Дабигатрана этексилат и верапамил следует принимать одновременно.

Влияние массы тела

В соответствии с фармакокинетическими и клиническими данными коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2.). Однако, за пациентами с массой тела менее 50 кг рекомендуется клиническое наблюдение (см. раздел 4.4.).

Способ применения

Капсулы следует принимать внутрь, 1 или 2 раза в сутки независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу (см. разделы 5.2.).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Тяжелая степень почечной недостаточности (КК <30 мл/мин);
- Активное клинически значимое кровотечение;
- Поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

- Наличие состояний, при которых повышен риск обширных кровотечений, в том числе: имеющиеся или недавние изъязвления желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно-расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутрипозвоночные или внутримозговые сосудистые аномалии;
- Одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе, нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат Дабигатрана этексилат или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера или при выполнении катетерной аблации при фибрилляции предсердий;
- Одновременное назначение мощных ингибиторов Р-гликопротеина: кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронедарона (см. раздел 4.5.);
- Нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость;
- Наличие протезированного клапана сердца, требующего назначения антикоагулянтной терапии;
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Детский возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Риск развития кровотечений

Применение дабигатрана этексилата, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии дабигатрана этексилатом возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение уровня гемоглобина и/или гематокрита по невыясненным причинам, или снижение АД является основанием для поиска источника кровотечения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

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

Факторы риска

Таблица 4. Факторы риска, которые могут повышать риск кровотечения.

Фармакодинамические и фармакокинетические факторы	Возраст ≥75 лет
Факторы, повышающие концентрацию дабигатрана в плазме крови	Значительные: • Умеренное нарушение функции почек (КК 30 − 50 мл/мин) • Мощные ингибиторы Р-гликопротеина (см. разделы 4.3. и 4.5.) • Слабые и умеренные ингибиторы Р-гликопротеина (например, амиодарон, верапамил, хинидин и тикагрелор; см. раздел 4.5.) Незначительные: Низкая масса тела (<50 кг)
Фармакодинамические взаимодействия (см. раздел 4.5.)	Одновременное применение: • АСК и других ингибиторов агрегации тромбоцитов, таких как клопидогрел • НПВП • Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина • Других лекарственных препаратов, которые могут нарушать гемостаз

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Заболевания/процедуры с особыми геморрагическими рисками	• Врожденные или приобретенные нарушения свертываемости крови • Тромбоцитопения или функциональные дефекты тромбоцитов • Недавно проведенная биопсия или перенесенная обширная травма • Бактериальный эндокардит • Эзофагит, гастрит или гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Тщательное клиническое наблюдение

Тщательное наблюдение в отношении признаков кровотечения или анемии рекомендуется на протяжении всего периода лечения, особенно если присутствуют сразу несколько факторов риска (см. таблицу 4 выше). Особую осторожность следует соблюдать, когда дабигатрана этексилат назначается одновременно с верапамилом, амиодароном, хинидином или кларитромицином (ингибиторы Р-гликопротеина) и, в частности, при возникновении кровотечения, особенно у пациентов, имеющих легкое или умеренное нарушение функции почек (см. раздел 4.5.).

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

Прекращение приема препарата

При развитии острой почечной недостаточности прием дабигатрана этексилата необходимо прекратить (см. также раздел 4.3.).

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

Снижение дозы

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

Применение ингибиторов протонного насоса

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

Лабораторные показатели свертывания крови

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Несмотря на то, что дабигатрана этексилат в целом не требует регулярного антикоагулянтного мониторинга, измерение антикоагулянтного эффекта, связанного с дабигатраном, может быть полезным для обнаружения чрезмерно высокой экспозиции дабигатрана при наличии дополнительных факторов риска.

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

Таблица 5. Пороговые значения коагуляционных тестов в момент достижения минимальной концентрации препарата в крови, которые могут быть ассоциированы с повышенным риском кровотечений.

Лабораторный показатель (минимальное значение)	Показание к применению	
	Профилактика венозных тромбоэмболий у пациентов после ортопедических операций	Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов с неклапанной ФП и одним или более факторами риска, ТГВ/ТЭЛА
рТВ [нг/мл]	>67	>200
ЭВС [кратность превышения верхней границы нормы]	Данные отсутствуют	>3
АЧТВ [кратность превышения верхней границы нормы]	>1,3	>2
МНО	Не следует выполнять	Не следует выполнять

Применение фибринолитических препаратов для лечения острого ишемического инсульта

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

Хирургические вмешательства и инвазивные процедуры

Пациенты, которые принимают дабигатрана этексилат, имеют повышенный риск кровотечения при выполнении хирургических или инвазивных процедур. Выполнение хирургического вмешательства может потребовать временного прекращения приема дабигатрана этексилата.

Проведение кардиоверсии не требует перерыва в приеме дабигатрана этексилата.

Данные о применении дабигатрана этексилата (1 капсула по 110 мг 2 раза в сутки) у пациентов, которым выполняется катетерная аблация при фибрилляции предсердий, отсутствуют (см. раздел 4.2.). Выполнение катетерной аблации при фибрилляции предсердий у пациентов, получающих дабигатрана этексилат в дозе 150 мг (1 капсула) 2 раза в сутки, не требует перерыва в приеме препарата (см. раздел 4.2.).

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

Экстренные хирургические вмешательства и процедуры

Дабигатрана этексилат следует временно отменить. Если для выполнения вмешательства/процедуры требуется быстрое прекращение антикоагулянтного эффекта, следует рассмотреть возможность введения специфического антагониста к дабигатрана этексилату, идаруцизумаба.

Прекращение терапии дабигатраном подвергает пациентов тромботическому риску, связанному с их основным заболеванием. Прием дабигатрана этексилата может быть возобновлен через 24 часа после введения специфического антагониста к дабигатрану – идаруцизумаба, при условии достижения адекватного гемостаза и стабильного состояния пациента.

Срочные хирургические вмешательства/процедуры

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

Плановые хирургические вмешательства

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

Таблица 6. Правила отмены дабигатрана этексилата перед инвазивными или хирургическими процедурами.

Функция почек (КК, мл/мин)	$T_{1/2}$	Прекращение приема препарата перед плановой хирургической операцией	
		Высокий риск кровотечения или проведение большой операции	Стандартный риск
≥80	~ 13	За 2 дня	За 24 часа
≥50 – <80	~ 15	За 2 – 3 дня	За 1 – 2 дня
≥30 – <50	~18	За 4 дня	За 2 – 3 дня (>48 часов)

Спинальная анестезия/эпидуральная анестезия/люмбальная пункция

Такие процедуры, как спинномозговая анестезия, могут потребовать полного восстановления гемостаза.

В случае травматичной или повторной спинномозговой пункции и длительного использования эпидурального катетера может повышаться риск развития спинномозгового кровотечения или эпидуральной гематомы. Первую дозу дабигатрана этексилата следует принимать не ранее, чем через 2 часа после удаления катетера. Необходим контроль состояния пациентов для исключения неврологических симптомов, которые могут быть обусловлены спинномозговым кровотечением или эпидуральной гематомой.

Послеоперационная фаза

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

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

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

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

Хирургическое вмешательство при переломе шейки бедренной кости

Данные об использовании дабигатрана этексилата у пациентов, которым проводится хирургическое вмешательство при переломе шейки бедренной кости, отсутствуют. Терапия не рекомендуется.

Нарушение функции печени

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

Взаимодействие с индукторами Р-гликопротеина

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

Пациенты с антифосфолипидным синдромом

У пациентов с антифосфолипидным синдромом (особенно при тройном положительном результате на антифосфолипидные антитела) повышен риск тромбоэмболических событий. Несмотря на то, что эффективность дабигатрана этексилата установлена для лечения и профилактики венозной тромбоэмболии, она не была изучена конкретно в подгруппе пациентов с антифосфолипидным синдромом.

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

Пациенты с активными злокачественными новообразованиями (ТГВ/ТЭЛА)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

Вспомогательные вещества

Препарат Дабигатрана этексилат содержит сахарозу

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или дефицитом сахаразы-изомальтазы не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействия с белками-переносчиками

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

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

Таблица 7. Взаимодействия с белками-переносчиками.

Ингибиторы Р-гликопротеина	
Одновременное применение противопоказано (см. раздел 4.3.)	
Кетоконазол	Кетоконазол увеличивал общие значения $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} дабигатрана в 2,38 раза и в 2,35 раза соответственно, после однократного приема внутрь дозы 400 мг, и в 2,53 раза и 2,49 раза соответственно, после многократного приема внутрь дозы 400 мг кетоконазола 1 раз в сутки.
Дронедарон	При одновременном применении дабигатрана этексилата и дронедарона общие значения $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} дабигатрана увеличивались примерно в 2,4 раза и 2,3 раза соответственно, после многократного приема 400 мг дронедарона 2 раза в сутки, и примерно в 2,1 раза и 1,9 раза соответственно, после однократного приема дозы 400 мг.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Итраконазол, циклоспорин	На основании результатов исследований *in vitro* можно ожидать эффект, сходный с кетоконазолом.
Одновременное применение не рекомендуется	
Такролимус	В исследованиях *in vitro* обнаружено, что такролимус имеет такой же уровень ингибирующего эффекта на Р-гликопротеин, как итраконазол и циклоспорин. Применение дабигатрана этексилата вместе с такролимусом не было изучено в клинических исследованиях. Однако ограниченные клинические данные о применении вместе с другим субстратом Р-гликопротеина (эверолимусом) позволяют предположить, что ингибирование Р-гликопротеина такролимусом слабее, чем при применении мощных ингибиторов Р-гликопротеина.
Глекапревир/ пибрентасвир	Одновременное использование комбинации фиксированных доз ингибиторов Р-гликопротеина глекапревира/пибрентасвира приводит к увеличению концентрации дабигатрана в плазме крови и может повысить риск кровотечений.
Следует соблюдать осторожность в случае одновременного применения (см. разделы 4.2. и 4.4.)	
Верапамил	При одновременном применении дабигатрана этексилата (150 мг) и верапамила для приема внутрь C_{max} и AUC дабигатрана увеличивались, но степень этого увеличения различалась в зависимости от времени приема и лекарственной формы верапамила (см. разделы 4.2. и 4.4.). Максимальное увеличение экспозиции дабигатрана наблюдалось при приеме первой дозы лекарственной формы верапамила с немедленным высвобождением за один час до приема дабигатрана этексилата (увеличение C_{max} примерно в 2,8 раза и увеличение AUC примерно в 2,5 раза). Эффект постепенно уменьшался при приеме лекарственной формы верапамила с длительным высвобождением (увеличение C_{max} примерно в 1,9 раза и увеличение AUC примерно в 1,7 раза) или при приеме многократных доз верапамила (увеличение C_{max} примерно в 1,6 раза и увеличение AUC примерно в 1,5 раза). Не наблюдалось значимых взаимодействий при приеме верапамила через 2 часа после приема дабигатрана этексилата (увеличение C_{max} примерно в 1,1 раза и увеличение AUC примерно в 1,2 раза). Это объясняется полным всасыванием дабигатрана через 2 часа.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Амиодарон	При одновременном применении препарата Дабигатрана этексилата с однократной пероральной дозой 600 мг амиодарона степень и скорость всасывания амиодарона и его активного метаболита дезэтиламиодарона существенно не изменялись. Значения AUC и C_{max} дабигатрана возрастали примерно в 1,6 раза и 1,5 раза соответственно. Учитывая длительный период полувыведения амиодарона, возможность взаимодействия может сохраняться в течение нескольких недель после отмены амиодарона (см. разделы 4.2. и 4.4.).
Хинидин	Хинидин назначали в дозе 200 мг каждые 2 часа до достижения общей дозы 1000 мг. Дабигатрана этексилат назначали 2 раза в сутки в течение 3 дней подряд, на 3-й день - с хинидином или без хинидина. Значения $AUC_{\tau, ss}$ и $C_{max, ss}$ дабигатрана увеличивались в среднем в 1,53 раза и 1,56 раза соответственно, при одновременном применении с хинидином (см. разделы 4.2. и 4.4.).
Кларитромицин	При одновременном применении кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) с дабигатрана этексилатом у здоровых добровольцев наблюдалось увеличение AUC примерно в 1,19 раза и увеличение C_{max} примерно в 1,15 раза.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Тикагрелор	При одновременном применении однократной дозы 75 мг дабигатрана этексилата с нагрузочной дозой 180 мг тикагрелора значения AUC и C_{max} дабигатрана увеличивались в 1,73 раза и 1,95 раза соответственно. После многократного приема тикагрелора 90 мг 2 раза в сутки увеличение экспозиции дабигатрана составляло 1,56 раза и 1,46 раза для C_{max} и AUC соответственно. Одновременное назначение нагрузочной дозы 180 мг тикагрелора и 110 мг дабигатрана этексилата (в равновесном состоянии) увеличивало значения $AUC_{\tau, ss}$ и $C_{max, ss}$ дабигатрана в 1,49 раза и 1,65 раза соответственно, по сравнению с приемом одного дабигатрана этексилата. При назначении нагрузочной дозы 180 мг тикагрелора через 2 часа после приема 110 мг дабигатрана этексилата (в равновесном состоянии) степень увеличения $AUC_{\tau, ss}$ и $C_{max, ss}$ дабигатрана снижалась до 1,27 раза и 1,23 раза соответственно, по сравнению с приемом одного дабигатрана этексилата. Такой раздельный прием рекомендуется для начала терапии тикагрелором с нагрузочной дозы. Одновременное назначение 90 мг тикагрелора 2 раза в сутки (поддерживающая доза) с 110 мг дабигатрана этексилата увеличивало скорректированные значения $AUC_{\tau, ss}$ и $C_{max, ss}$ дабигатрана в 1,26 раза и 1,29 раза соответственно, по сравнению с приемом только дабигатрана этексилата.
Позаконазол	Позаконазол также в определенной степени ингибирует Р-гликопротеин, но он не был изучен в клинических исследованиях. Следует соблюдать осторожность, когда дабигатрана этексилат назначается одновременно с позаконазолом.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Индукторы Р-гликопротеина	
Следует избегать одновременного применения	
Например, рифампицин, Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum),* карбамазепин или фенитоин	Ожидается, что одновременное назначение приводит к снижению концентраций дабигатрана. Предварительный прием индуктора Р-гликопротеина рифампицина в дозе 600 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней уменьшал максимальную и общую экспозицию дабигатрана и общий уровень воздействия на 65,5% и 67% соответственно. Индуцирующий эффект уменьшался, что приводило к экспозиции дабигатрана, близкой к референсному значению, к 7-му дню после прекращения лечения рифампицином. Дальнейшего увеличения биодоступности еще через 7 дней не наблюдалось.
Ингибиторы протеазы, такие как ритонавир	
Одновременное применение не рекомендуется	
Например, ритонавир и его комбинации с другими ингибиторами протеазы	Эти препараты влияют на Р-гликопротеин (либо в качестве ингибитора, либо в качестве индуктора). Они не изучались и поэтому не рекомендуются для одновременного назначения с препаратом Дабигатрана этексилат.
Субстрат Р-гликопротеина	
Дигоксин	В ходе исследования, проведенного с участием 24 здоровых добровольцев, при одновременном применении дабигатрана этексилата и дигоксина не наблюдалось никаких изменений экспозиции дигоксина и клинически значимых изменений в экспозиции дабигатрана.

Антикоагулянты и лекарственные средства, которые ингибируют агрегацию тромбоцитов

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

На основании данных, собранных в исследовании III фазы RE-LY (см. раздел 5.2.), было отмечено, что сопутствующее использование других пероральных или парентеральных антикоагулянтов увеличивает частоту развития обширных кровотечений при лечении как дабигатрана этексилатом, так и варфарином приблизительно в 2,5 раза, главным образом, при переводе с одного антикоагулянта на другой (см. раздел 4.3.). Кроме того, сопутствующее применение антиагрегантов, АСК или клопидогрела приблизительно удваивало частоту больших кровотечений при лечении как дабигатрана этексилатом, так и варфарином (см. раздел 4.4.).

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

Таблица 8. Взаимодействия с антикоагулянтами и лекарственными средствами, которые ингибируют агрегацию тромбоцитов.

НПВП	Показано, что применение НПВП для кратковременной анальгезии не было связано с повышением риска кровотечения при одновременном применении с дабигатрана этексилатом. При длительном применении в ходе исследования RE-LY НПВП повышали риск кровотечения приблизительно на 50% для дабигатрана этексилата и варфарина.
Клопидогрел	У здоровых молодых добровольцев мужского пола одновременное назначение дабигатрана этексилата и клопидогрела не вызывало дополнительного увеличения времени капиллярного кровотечения по сравнению с монотерапией клопидогрелом. К тому же значения $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ дабигатрана и показатели коагуляции, использующиеся для оценки влияния дабигатрана или показатели влияния клопидогрела на подавление агрегации тромбоцитов, оставались неизменными при сравнении комбинированной терапии и соответствующей монотерапии. При приеме нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг или 600 мг значения $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ дабигатрана увеличивались примерно на 30 − 40% (см. раздел 4.4.).
АСК	Одновременное применение с дабигатрана этексилатом в дозе 150 мг 2 раза в сутки может повысить риск любых кровотечений с 12% до 18% и 24% при дозах АСК 81 мг и 325 мг соответственно (см. раздел 4.4.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

НМГ	Одновременное применение НМГ, таких как эноксапарин, и дабигатрана этексилат, специально не исследовалось. После перевода с трехдневной терапии эноксапарином 40 мг 1 раз в сутки п/к, через 24 часа после введения последней дозы эноксапарина экспозиция дабигатрана была несколько ниже, чем после применения только дабигатрана этексилата (однократная доза 220 мг). Наблюдалось повышение анти-FXa/FIIa активности после применения дабигатрана этексилата с предварительным назначением эноксапарина по сравнению с анти-FXa/FIIa активностью при лечении только дабигатрана этексилатом. Считается, что это обусловлено остаточным эффектом лечения эноксапарином и не является клинически значимым. Предварительное назначение эноксапарина существенно не влияло на другие антикоагуляционные показатели дабигатрана.

Другие взаимодействия

Таблица 9. Другие взаимодействия.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Взаимодействия, связанные с метаболическим профилем дабигатрана этексилата и дабигатрана

Дабигатрана этексилат и дабигатран не метаболизируются системой цитохрома Р450 и не оказывают *in vitro* никакого влияния на ферменты цитохрома Р450. Поэтому взаимодействия дабигатрана с соответствующими лекарственными средствами не ожидается.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Женщинам репродуктивного возраста следует избегать наступления беременности при лечении препаратом Дабигатрана этексилат. При наступлении беременности применение препарата не рекомендуется, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск.

Лактация

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

Фертильность

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

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

Влияние дабигатрана этексилата на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не изучалось, но учитывая, что применение дабигатрана этексилата может сопровождаться повышенным риском кровотечений, следует соблюдать осторожность при выполнении таких видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Частота побочных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена по следующей классификации: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000) и неизвестно (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 10. Нежелательные реакции.

Системно-органный класс/ Нежелательная реакция	Частота возникновения		
	Первичная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов, перенесших плановое тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава или тотальное эндопротезирование коленного сустава	Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска	Лечение и профилактика рецидивов острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:			
анемия	нечасто	часто	нечасто
снижение уровня гемоглобина	часто	нечасто	неизвестно
тромбоцитопения	редко	нечасто	редко
снижение гематокрита	нечасто	редко	неизвестно
нейтропения*	неизвестно	неизвестно	неизвестно
агранулоцитоз*	неизвестно	неизвестно	неизвестно
Нарушения со стороны иммунной системы:			
реакции гиперчувствительности	нечасто	нечасто	нечасто
кожная сыпь	редко	нечасто	нечасто
кожный зуд	редко	нечасто	нечасто
анафилактическая реакция	редко	редко	редко
ангионевротический отек	редко	редко	редко

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

крапивница	редко	редко	редко
бронхоспазм	неизвестно	неизвестно	неизвестно
Нарушения со стороны нервной системы:			
внутричерепное кровоизлияние	редко	нечасто	редко
Нарушения со стороны сосудов:			
гематома	нечасто	нечасто	нечасто
кровотечение	редко	нечасто	нечасто
кровотечение из раны	нечасто	-	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:			
носовое кровотечение	нечасто	часто	часто
кровохарканье	редко	нечасто	нечасто
Желудочно-кишечные нарушения:			
желудочно-кишечные кровотечения	нечасто	часто	часто
боль в животе	редко	часто	нечасто
диарея	нечасто	часто	нечасто
диспепсия	редко	часто	часто
тошнота	нечасто	часто	нечасто
ректальные кровотечения	нечасто	нечасто	часто
геморроидальные кровотечения	нечасто	нечасто	нечасто
изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, в том числе язва пищевода	редко	нечасто	нечасто
гастроэзофагит	редко	нечасто	нечасто
гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	редко	нечасто	нечасто
рвота	нечасто	нечасто	нечасто
дисфагия	редко	нечасто	редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:			

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

нарушение функции печени/отклонение показателей функции печени от нормы	часто	нечасто	нечасто
повышение активности аланинаминотрансферазы	нечасто	нечасто	нечасто
повышение активности аспартатаминотрансферазы	нечасто	нечасто	нечасто
повышение активности «печеночных» трансаминаз	нечасто	редко	нечасто
гипербилирубинемия	нечасто	редко	неизвестно
Изменения со стороны кожи и подкожных тканей:			
кожный геморрагический синдром	нечасто	часто	часто
алопеция*	неизвестно	неизвестно	неизвестно
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:			
гемартроз	нечасто	редко	нечасто
Изменения со стороны почек и мочевыводящих путей:			
урогенитальные кровотечения, в т.ч. гематурия	нечасто	часто	часто
Общие нарушения и реакции в месте введения:			
кровотечения из места инъекции	редко	редко	редко
кровотечения из места введения катетера	редко	редко	редко
кровянистое отделяемое	редко	-	-
Травмы, интоксикации и осложнения процедур:			
посттравматическое кровотечение	нечасто	редко	нечасто
кровотечения из места операционного доступа	редко	редко	редко
гематома после выполнения процедуры	нечасто	-	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

кровотечение после выполнения процедуры	нечасто	-	-
анемия в послеоперационном периоде	редко	-	-
отделяемое после выполнения процедуры	нечасто	-	-
секреция из раны	нечасто	-	-
Хирургические и медицинские процедуры:			
дренаж раны	редко	-	-
дренаж после выполнения процедуры	редко	-	-

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

Расчет частоты побочных эффектов основан на постмаркетинговом опыте.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация:

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Тел.: +7 (800) 550-99-03, +7 (499) 578 02 20, +7 (499) 578-06-70

Электронная почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь:

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

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

Телефон/Факс: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан:

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

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

Телефон: +7 (7172) 78-98-28

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

Республика Армения:

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий имени академика Э. Габриеляна»

Тел.: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-08-96, (+374 10) 23-16-82

Горячая линия: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: naira@pharm.am; vigilance@pharm.am

Сайт: www.pharm.am

Кыргызская Республика:

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

Тел.: + 996 (312) 21-92-86

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

Дозы дабигатрана этексилата, превышающие рекомендуемые, приводят к повышению риска кровотечения у пациента.

В случае подозрения на передозировку коагуляционные тесты могут помочь определить риск кровотечения (см. разделы 4.4. и 5.1.). Калиброванный количественный тест (рТВ) или повторные измерения рТВ дают возможность прогнозировать время, когда будут достигнуты определенные уровни сывороточных концентраций дабигатрана (см. раздел 5.1.), в том числе при проведении дополнительных мер (например, вначале диализа).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

Лечение

Лечение кровотечений

В случае геморрагических осложнений лечение дабигатрана этексилатом следует прекратить и установить источник кровотечения. В зависимости от клинической ситуации следует использовать соответствующие поддерживающие методы лечения, например, хирургический гемостаз или восстановление объема циркулирующей крови (ОЦК), по решению врача.

Для ситуаций, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтной активности, существует специфический антагонист фармакодинамического действия дабигатрана, идарucизумаб, введение которого позволяет нейтрализовать антикоагулянтный эффект дабигатрана этексилата.

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; прямые ингибиторы тромбина.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Код АТХ: B01AE07

Механизм действия

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

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

Фармакодинамические эффекты

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

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

Клиническая эффективность и безопасность

Профилактика венозных тромбоэмболий (ВТЭ) после эндопротезирования крупных суставов

Результаты клинических исследований у пациентов, перенесших ортопедические операции - эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов, - подтвердили сохранение параметров гемостаза и эквивалентность применения 75 мг или 110 мг дабигатрана этексилата через 1 − 4 часа после операции и последующей поддерживающей дозы 150 мг или 220 мг 1 раз в сутки в течение 6 − 10 дней (при операции на коленном суставе) и 28 − 35 дней (на тазобедренном суставе), по сравнению с эноксапарином в дозе 40 мг 1 раз в сутки, который применяли накануне и после операции.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Профилактика инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий

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

Чистый клинический эффект оценивался путем определения комбинированной конечной точки, включавшей частоту инсульта, системных тромбоэмболий, легочных тромбоэмболий, острого инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смертности и больших кровотечений.

Ежегодная частота перечисленных событий у пациентов, получавших дабигатрана этексилат, была ниже, чем у пациентов, получавших варфарин.

Изменения в лабораторных показателях функции печени у пациентов, получавших дабигатрана этексилат, отмечались со сравнимой или меньшей частотой по сравнению с пациентами, получавшими варфарин.

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

Профилактика тромбоэмболий у пациентов с протезированными клапанами сердца

В ходе клинических исследований фазы II применения дабигатрана и варфарина у пациентов, перенесших операцию по замене клапана сердца механическим протезом (недавно проведенные операции и операции, проведенные более 3-х месяцев назад), было выявлено повышение частоты тромбоэмболий и общего числа кровотечений (преимущественно за счет малых кровотечений) у пациентов, получавших дабигатрана этексилат. В раннем послеоперационном периоде большие кровотечения в основном характеризовались геморрагическим выпотом в перикард, особенно у пациентов, которым дабигатрана этексилат был назначен в раннем периоде (на 3 день) после хирургической замены клапанов сердца.

Лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями

Результаты клинических исследований у пациентов с наличием острого ТГВ и/или ТЭЛА, которые первоначально получали парентеральную терапию в течение, как минимум, 5 дней, подтвердили, что дабигатрана этексилат в дозе 150 мг, назначенный 2 раза в сутки, не уступал варфарину по эффективности в отношении снижения частоты рецидивирующего симптоматического ТГВ и/или ТЭЛА и случаев смерти, обусловленных этими заболеваниями, на протяжении 6-месячного периода лечения. У пациентов, получавших дабигатрана этексилат, кровотечения отмечались значительно реже, чем у пациентов, получавших варфарин. Частота развития инфаркта миокарда во всех проводимых исследованиях при ВТЭ, во всех лечебных группах была низкой.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

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

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

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

Показатели функции печени

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

5.2. Фармакокинетические свойства

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

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

Абсорбция

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

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

При пероральном приеме пеллет без гидроксипропилметилцеллюлозной (ГПМЦ) оболочки капсулы, биодоступность может возрастать на 75% после однократного приема и на 37% в равновесном состоянии по сравнению с биодоступностью при применении референсной капсульной лекарственной формы. Поэтому следует всегда сохранять целостность капсул из ГПМЦ при клиническом применении для предотвращения случайного повышения биодоступности дабигатрана этексилата (см. раздел 4.2.).

Распределение

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

Биотрансформация

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

Элиминация

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

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

В исследованиях I фазы экспозиция (AUC) дабигатрана после перорального приема дабигатрана этексилата была приблизительно в 2,7 раза выше у добровольцев с умеренной почечной недостаточностью (КК 30 −50 мл/мин) по сравнению с экспозицией дабигатрана у добровольцев без почечной недостаточности.

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

Период полувыведения общего дабигатрана у здоровых пациентов и у пациентов с нарушением функции почек:

Таблица 11. Период полувыведения общего дабигатрана у здоровых пациентов и у пациентов с нарушением функции почек.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

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

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

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Лица пожилого возраста

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

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

Печеночная недостаточность

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

Масса тела

Концентрации дабигатрана в момент достижения минимальной концентрации препарата в крови были примерно на 20% ниже у пациентов с массой тела >100 кг по сравнению с пациентами с массой тела 50 − 100 кг. Большинство (80,8%) пациентов были в категории массы тела ≥50 кг и <100 кг, в пределах этого диапазона явных различий концентраций дабигатрана не установлено (см. разделы 4.2. и 4.4.). Клинические данные в отношении пациентов с массой тела <50 кг ограничены.

Пол

Экспозиция действующего вещества в исследованиях первичной профилактики ВТЭ была примерно на 40 − 50% выше у пациентов женского пола; корректировки дозы не требуется. Пациенты женского пола с фибрилляцией предсердий имели минимальную концентрацию препарата в крови и концентрацию препарата в крови после приема очередной дозы в среднем на 30% выше. Корректировки дозы не требуется (см. раздел 4.2.).

Этнические группы

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

Фармакокинетические взаимодействия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Исследования взаимодействия *in vitro* не показали ингибирования или индукции основных изоферментов цитохрома Р450. Это было подтверждено исследованиями *in vivo* с участием здоровых добровольцев, у которых не наблюдалось никаких взаимодействий между этим препаратом и следующими действующими веществами: аторвастатином (CYP3A4), дигоксином (взаимодействие с белком-переносчиком Р-гликопротеина) и диклофенаком (CYP2C9).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Дабигатрана этексилат, 75 мг, капсулы

Дабигатрана этексилата мезилат, пеллеты:

Сахарная крупка (сахароза, патока крахмальная)

Гипромеллоза

Гипролоза

Винная кислота, пеллеты:

Винная кислота гранулированная

Гипромеллоза

Тальк

Оболочка капсулы:

Краситель железа оксид красный (Е172)

Краситель железа оксид желтый (Е172)

Краситель титана диоксид (Е171)

Гипромеллоза

Чернила черные:

Шеллак

Этанол

Изопропанол

Бутанол

Пропиленгликоль

Аммиак водный

Краситель железа оксид черный (Е172)

Калия гидроксид

Вода очищенная

Дабигатрана этексилат, 110 мг, капсулы

Дабигатрана этексилата мезилат, пеллеты:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Сахарная крупка (сахароза, патока крахмальная)

Гипромеллоза

Гипролоза

Винная кислота, пеллеты:

Винная кислота гранулированная

Гипромеллоза

Тальк

Оболочка капсулы:

Краситель железа оксид красный (Е172)

Краситель железа оксид желтый (Е172)

Краситель титана диоксид (Е171)

Гипромеллоза

Чернила черные:

Шеллак

Этанол

Изопропанол

Бутанол

Пропиленгликоль

Аммиак водный

Краситель железа оксид черный (Е172)

Калия гидроксид

Вода очищенная

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка/банка в пачке) для защиты от влаги, при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

При производстве, фасовке и упаковке на «Хетеро Лабс Лимитед», Индия

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке из ПВХ-Алюминий-ОПА/Алюминий.

По 3 контурной ячейковой упаковки вместе с листком-вкладышем в пачке картонной.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

По 60 капсул в банке из полиэтилена высокой плотности, с пластиковой крышкой, с прокладкой из целлюлозы и защитой от случайного открывания детьми, с контейнером, содержащим силикагель. По 1 банке вместе с листком-вкладышем в пачке картонной.

При производстве, фасовке и/или упаковке на ООО «МАКИЗ-ФАРМА»

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке из фольги холодного формования (ПВХ-Алюминий-ОПА) и фольги алюминиевой или в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ и фольги алюминиевой или в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

По 30 или 60 капсул в банке из полиэтилена высокой плотности (низкого давления), укупоренной крышкой из полиэтилена с многослойной прокладкой для индукционной запайки. Свободное пространство в банке при необходимости заполняют ватой медицинской гигроскопической или ватным жгутом импортным.

По 3 или 6 контурных ячейковых упаковок или 1 банке вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия

Хетеро Лабс Лимитед

«Хетеро Корпорейт», 7-2-А2, Индастриал Эстейтс, Санат Нагар, Хайдарабад – 500018, Телангана, Индия

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Московское представительство компании «Хетеро Лабс Лимитед» (Индия)

109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6 стр. 5

тел./факс: +7 (495) 981-00-88

e-mail: DrugSafety-Russia@heterodrugs.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23341
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Дабигатрана этексилат доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/