ЛП-№(006929)-(РГ-RU) от 19.09.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дабигатран ПСК, 110 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дабигатрана этексилат.

Каждая капсула содержит 126,83 мг дабигатрана этексилата мезилата (в пересчете на дабигатрана этексилат 110 мг).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Продолговатые капсулы размером № 1. Крышка и корпус – непрозрачные, белого цвета. Содержимое капсулы – пеллеты от светло-желтого до желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Дабигатран ПСК показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет:

- 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 (НФП) 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 (ИМ), 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат Дабигатран ПСК выпускается в капсулах 75 мг, 110 мг и 150 мг.

Первичная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов, перенесших плановое тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава или тотальное эндопротезирование коленного сустава

Рекомендуемые дозы препарата Дабигатран ПСК и продолжительность терапии для первичной профилактики венозных тромбоэмболий (ВТЭ) при ортопедических операциях приведены в таблице 1.

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

<table>
<tr><th></th><th>Начало лечения в день операции через 1–4 часа после завершения операции</th><th>Начало приема поддерживающей дозы в первый день после операции</th><th>Продолжительность приема поддерживающей дозы</th></tr>
<tr><td>Пациенты после планового тотального эндопротезирования коленного сустава</td><td rowspan="2">1 капсула по 110 мг</td><td rowspan="2">220 мг (2 капсулы по 110 мг) 1 раз в сутки</td><td>10 дней</td></tr>
<tr><td>Пациенты после планового тотального эндопротезирования тазобедренного сустава</td><td>28–35 дней</td></tr>
<tr><td colspan="4">Рекомендовано снижение дозы</td></tr>
<tr><td>Пациенты с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс</td><td>1 капсула по 75 мг</td><td>150 мг (2 капсулы по 75 мг) 1 раз в сутки</td><td>10 дней (эндопротезирование коленного сустава) или 28–35 дней (эндопротезирование</td></tr>
</table>

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

	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**
креатинина (КК) 30–50 мл/мин)			тазобедренного сустава)
Пациенты, которые одновременно принимают верапамил*, амиодарон, хинидин			
Пациенты в возрасте 75 лет или старше			

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

Для обеих хирургических операций: если гемостаз не достигнут, начало лечения следует отложить. Если лечение не начато в день операции, то лечение следует начать с 2 капсул по 110 мг препарата Дабигатран ПСК 1 раз в сутки.

Оценка функции почек до и во время терапии препаратом Дабигатран ПСК

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

- до начала лечения препаратом Дабигатран ПСК во избежание назначения препарата пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (КК <30 мл/мин), необходимо предварительно оценить функцию почек путем определения КК (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2);
- 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.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

Пропущенная доза

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

Отмена препарата Дабигатран ПСК

Лечение препаратом Дабигатран ПСК не следует прекращать без консультации с врачом. Пациента следует проинформировать о необходимости обращения к лечащему врачу при возникновении симптомов со стороны пищеварительной системы, таких как диспепсия (см. раздел 4.8).

Изменение антикоагулянтной терапии

Переход от применения препарата Дабигатран ПСК к парентеральному применению антикоагулянтов

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

Переход от парентерального применения антикоагулянтов к приему препарата Дабигатран ПСК

Первая доза препарата Дабигатран ПСК назначается вместо отменяемого антикоагулянта в интервале 0–2 часа перед введением очередной инъекции альтернативной терапии или одновременно с прекращением в случае непрерывного введения (например, внутривенного применения нефракционированного гепарина (НФГ) (см. раздел 4.5).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Применение препарата Дабигатран ПСК у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК < 30 мл/мин) противопоказано (см. раздел 4.3).

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

Одновременное применение препарата Дабигатран ПСК с ингибиторами Р-гликопротеина (P-gp) от слабых до умеренных (например, амиодарон, хинидин или верапамил)

Следует снизить дозу препарата Дабигатран ПСК в соответствии с таблицей 1 (см. также разделы 4.4 и 5.1). В этой ситуации препарат Дабигатран ПСК и указанные препараты следует принимать одновременно.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

У пациентов с умеренным нарушением функции почек, одновременно получающих верапамил, следует рассмотреть возможность снижения дозы препарата Дабигатран ПСК до 75 мг в сутки (см. разделы 4.4 и 4.5).

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (старше 75 лет) рекомендуется снижение дозы (см. таблицу 1 выше и разделы 4.4 и 5.1).

Масса тела

Клинический опыт применения у пациентов с массой тела менее 50 кг или более 110 кг в рекомендуемых дозах крайне ограничен. Учитывая имеющиеся клинические и фармакокинетические данные, коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2). Однако таким пациентам рекомендуется тщательное клиническое наблюдение (см. раздел 4.4).

Пол

Коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Дети

Препарат Дабигатран ПСК у детей и подростков до 18 лет не применяют для первичной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений после проведения планового тотального эндопротезирования тазобедренного сустава или планового тотального эндопротезирования коленного сустава.

Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов с НФП и одним или более факторами риска

Лечение и профилактика рецидивов острого ТГВ и/или ТЭЛА и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями

Рекомендуемые дозы препарата Дабигатран ПСК по указанным показаниям приведены в таблице 2.

Таблица 2. Рекомендуемые дозы для профилактики инсульта, системных тромбоэмболий и снижения сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов с НФП и одним или более факторами риска, ТГВ и ТЭЛА

	Рекомендуемая доза
Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов с НФП 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 2 раза в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

	Рекомендуемая доза
	сутки) (см. таблицу 2 ниже и подраздел «Особые группы пациентов»).
Лечение и профилактика рецидивов острого ТГВ и/или 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	Суточную дозу 300 мг или 220 мг следует подбирать индивидуально на основании оценки потенциального риска развития тромбоэмболии и кровотечения
Пациенты с умеренным нарушением функции почек (КК 30–50 мл/мин)	
Пациенты с эзофагитом, гастритом или гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ)	
Другие пациенты с повышенным риском кровотечения	

Для показания «Лечение и профилактика рецидивов острого ТГВ и/или ТЭЛА и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями, у взрослых пациентов» рекомендации по приему дозы препарата Дабигатран ПСК, 220 мг (1 капсула по 110 мг 2 раза в сутки) основаны на фармакокинетических и фармакодинамических данных, данные клинических исследований отсутствуют.

Оценка функции почек до и во время терапии препаратом Дабигатран ПСК

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

- до начала лечения препаратом Дабигатран ПСК во избежание назначения препарата пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (КК < 30 мл/мин), необходимо предварительно оценить функцию почек путем определения КК (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2);
- 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 к пациентам с легкой и умеренной почечной недостаточностью и к пациентам старше 75 лет

При терапии препаратом Дабигатран ПСК 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, обезвоживании или в случае одновременного применения определенных лекарственных препаратов и т.п.).

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

Длительность приема

Длительность приема препарата Дабигатран ПСК для профилактики инсульта, системных тромбоэмболий и снижения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), ТГВ и ТЭЛА приведена в таблице 3.

Таблица 3. Длительность приема препарата Дабигатран ПСК при профилактике инсульта, системных тромбоэмболий и снижения сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов с НФП и одним или более факторами риска, ТГВ/ТЭЛА

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Показание	**Длительность применения**
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 преходящих факторов риска (например, недавно проведенное хирургическое вмешательство, травма, иммобилизация), а более длительная продолжительность терапии – при наличии постоянных факторов риска или при идиопатическом ТГВ или ТЭЛА.

Пропуск дозы

Пропущенную дозу препарата Дабигатран ПСК 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 Дабигатран ПСК

Лечение препаратом Дабигатран ПСК не следует прекращать без консультации с врачом. Пациента следует проинформировать о необходимости обращения к лечащему врачу при возникновении симптомов со стороны пищеварительной системы, таких как, например, диспепсия (см. раздел 4.8).

Изменение антикоагулянтной терапии

Переход от применения препарата Дабигатран ПСК к парентеральному применению антикоагулянтов

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

Переход от парентерального применения антикоагулянтов к приему препарата Дабигатран ПСК

Первая доза препарата Дабигатран ПСК назначается вместо отменяемого антикоагулянта в интервале 0–2 часа перед введением его очередной дозы или одновременно с прекращением в случае непрерывного введения (например, внутривенного применения НФГ).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Переход от приема препарата Дабигатран ПСК к приему антагонистов витамина К (АВК)

Начало приема АВК следует скорректировать с учетом КК следующим образом:

- при КК ≥ 50 мл/мин прием АВК следует начинать за 3 дня до отмены препарата Дабигатран ПСК;
- при КК ≥ 30–< 50 мл/мин прием АВК следует начинать за 2 дня до отмены препарата Дабигатран ПСК.

Поскольку препарат Дабигатран ПСК может влиять на международное нормализованное отношение (МНО), МНО будет лучше отражать эффект АВК только спустя не менее 2 дней после отмены препарата Дабигатран ПСК. До тех пор значения МНО должны быть интерпретированы с осторожностью.

Переход от приема АВК к приему препарата Дабигатран ПСК

Прием АВК прекращают, прием препарата Дабигатран ПСК возможен при МНО < 2,0.

Кардиоверсия

Проведение плановой или экстренной кардиоверсии не требует отмены терапии препаратом Дабигатран ПСК.

Катетерная аблация при ФП

Данные о лечении дабигатрана этексилатом (1 капсула по 110 мг 2 раза в сутки) отсутствуют.

Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) со стентированием коронарных артерий

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Рекомендуется снижение дозы препарата у пациентов старше 75 лет, изменение дозирования для данной группы пациентов см. в таблице 2 выше.

Пациенты с повышенным риском развития кровотечений

Пациентам с повышенным риском развития кровотечения (см. разделы 4.4, 4.5, 5.1, 5.2) показано тщательное клиническое наблюдение (на предмет выявления признаков кровотечений или анемии). 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)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

может помочь выявить пациентов с повышенным риском развития кровотечения, вызванным чрезмерным воздействием дабигатрана этексилата. 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). Когда возникает клинически значимое кровотечение, лечение следует прервать.

У пациентов с гастритом, эзофагитом или ГЭРБ может быть рассмотрено снижение дозы из-за повышенного риска возникновения желудочно-кишечного кровотечения (см. таблицу 2 выше и раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек

Терапия препаратом Дабигатран ПСК для 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 Дабигатран ПСК также 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 Дабигатран ПСК до 220 мг (1 капсула по 110 мг 2 раза в сутки) (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациентам с нарушением функции почек рекомендуется тщательное клиническое наблюдение.

Одновременное применение препарата Дабигатран ПСК с активными ингибиторами P-gp (такими как амиодарон, хинидин, верапамил)

При одновременном применении с амиодароном или хинидином коррекции дозы не требуется (см. разделы 4.4, 4.5, 5.2).

Снижение дозы препарата Дабигатран ПСК рекомендуется для пациентов, которые одновременно получают верапамил и дабигатрана этексилат (см. таблицу 2 выше и разделы 4.4, 4.5). В этой ситуации препарат Дабигатран ПСК и верапамил следует принимать вместе (одновременно).

Масса тела

Учитывая имеющиеся клинические и кинетические данные, коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2). Однако пациентам с массой тела < 50 кг рекомендуется тщательное клиническое наблюдение (см. раздел 4.4).

Пол

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Дети

По показанию «Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов с НФП и одним или более факторами риска» препарат Дабигатран ПСК у детей и подростков до 18 лет не применяется.

По показанию «Лечение и профилактика рецидивов острого ТГВ и/или ТЭЛА и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями», безопасность и эффективность дабигатрана этексилата у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Имеющиеся в настоящее время данные приведены в разделах 4.8, 5.1, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

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.

Необходимо проинформировать пациента о том, что не следует вскрывать капсулу, так как это может увеличить риск развития кровотечения (см. разделы 5.2 и 6.6).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- нарушение функции почек тяжелой степени (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;
- наличие состояний, при которых повышен риск больших 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 применение любых других антикоагулянтов, в том числе НФГ, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (например, эноксапарин, далтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс натрия и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

лечения с или на препарат Дабигатран ПСК или в случае применения НФГ в дозах, необходимых для поддержания функционирования центрального венозного или артериального катетера или при выполнении катетерной аблации при ФП (см. раздел 4.5);

- одновременное назначение мощных ингибиторов P-gp: кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, дронедарона, такролимуса и фиксированной комбинации глекапревир + пибрентасвир (см. раздел 4.5);
- печеночная недостаточность и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость;
- наличие протезированного клапана сердца, требующего назначения антикоагулянтной терапии.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Риск развития кровотечений

Принимать препарат Дабигатран ПСК, так же, как и другие антикоагулянты, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском развития кровотечений, или при одновременном применении лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз за счет ингибирования агрегации тромбоцитов. Во время терапии препаратом Дабигатран ПСК возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение уровня гемоглобина и/или гематокрита по невыясненным причинам или снижение артериального давления (АД) является основанием для поиска источника кровотечения.

В ситуации возникновения опасного для жизни или неконтролируемого кровотечения, когда требуется быстрое прекращение антикоагулянтного эффекта дабигатрана этексилата, доступен специфический антагонист фармакодинамического действия дабигатрана, препарат Праксбайнд (идаруцизумаб). Дабигатран может быть удален из организма с помощью гемодиализа. Для взрослых пациентов другими возможными вариантами является введение свежей цельной крови или свежезамороженной плазмы, факторов свертывания крови (активированный или неактивированный) в форме лиофилизата для приготовления раствора, рекомбинантного фактора свертывания крови VIIa или тромбоцитарной массы (см. раздел 4.9).

В клинических исследованиях прием дабигатрана этексилата был связан с повышением частоты больших желудочно-кишечных кровотечений. Повышенный риск наблюдался у пациентов пожилого возраста (≥ 75 лет) при приеме дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза в сутки. Дополнительные факторы риска включают одновременное применение ингибиторов агрегации тромбоцитов, например, клопидогрела и ацетилсалициловой

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

кислоты (АСК) или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а также наличие эзофагита, гастрита или ГЭРБ (см. таблицу 4).

Таблица 4. Факторы риска, которые могут повышать риск развития 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 P-gp (см. разделы 4.3, 4.5) • Слабые и умеренные ингибиторы P-gp (например, амиодарон, верапамил, хинидин и тикагрелор (см. раздел 4.5). *Незначительные* • Низкая масса тела (< 50 кг).
Фармакодинамические взаимодействия (см. раздел 4.5)	*Одновременное применение препарата Дабигатран ПСК с* • АСК и другими ингибиторами агрегации тромбоцитов, такими как клопидогрел. • НПВП. • Селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). • Другими лекарственными препаратами, которые могут нарушать гемостаз.
Заболевания/процедуры с особым риском развития кровотечения	• Врожденные или приобретенные нарушения свертываемости крови. • Тромбоцитопения или функциональные дефекты тромбоцитов. • Недавно проведенная биопсия или перенесенная обширная травма. • Бактериальный эндокардит. • Эзофагит, гастрит или ГЭРБ.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Ограниченные данные доступны для пациентов с массой тела менее 50 кг (см. раздел 5.2).

Меры предосторожности и контроль риска развития кровотечения

Информация о лечении кровотечений также предоставлена в разделе 4.9.

Оценка соотношения «польза – риск»

Наличие заболеваний, проведение хирургических операций или инвазивных процедур и/или одновременное применение лекарственных препаратов (например, НПВП, ингибиторов агрегации тромбоцитов, СИОЗС и СИОЗСН, см. раздел 4.5), значительно увеличивающих риск развития обширного кровотечения, требуют тщательной оценки соотношения «польза – риск». Препарат Дабигатран ПСК следует назначать только в случае, если польза применения превышает риск развития кровотечения.

Тщательное клиническое наблюдение

При проведении терапии препаратом Дабигатран ПСК на протяжении всего периода лечения рекомендуется тщательное наблюдение за состоянием пациентов с целью выявления признаков кровотечения или анемии, особенно при наличии нескольких факторов риска (см. таблицу 4 выше).

Особую осторожность следует соблюдать в тех случаях, когда препарат Дабигатран ПСК назначается одновременно с верапамилом, амиодароном, хинидином или кларитромицином (ингибиторами P-gp) и, в частности, при возникновении кровотечения, особенно у пациентов, имеющих нарушение функции почек легкой или средней степени тяжести (см. раздел 4.5).

С целью выявления признаков кровотечения необходимо тщательное наблюдение за состоянием пациентов, одновременно получающих препарат Дабигатран ПСК и НПВП (см. раздел 4.5).

Отмена терапии препаратом Дабигатран ПСК

При развитии острой почечной недостаточности прием препарата Дабигатран ПСК необходимо прекратить (см. также раздел 4.3).

При развитии обширного кровотечения лечение препаратом Дабигатран ПСК необходимо прекратить, начать поиск источника кровотечения и рассмотреть возможность применения специфического антагониста фармакодинамического действия дабигатрана – препарата Праксбайнд (идаруцизумаб) (см. также раздел 4.9).

Снижение дозы препарата Дабигатран ПСК

Следует рассмотреть возможность или рекомендовать снижение дозы в соответствии с разделом 4.2.

Применение ингибиторов протонной помпы (ИПП)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Применение ИПП можно рассматривать как способ профилактики желудочно-кишечного кровотечения.

Лабораторные показатели свертывающей системы (коагулограмма)

Несмотря на то, что терапия препаратом Дабигатран ПСК в целом не требует проведения мониторинга показателей свертываемости крови, оценка риска угнетения системы свертываемости (на фоне терапии дабигатрана этексилатом) может быть необходима для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана этексилата при наличии дополнительных факторов риска.

Определение показателей разбавленного тромбинового времени (рТВ), экаринового времени свертывания (ЭВС) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) могут предоставить полезную информацию, но их значения следует интерпретировать с осторожностью из-за вариабельности между исследованиями (см. раздел 5.1). Определение МНО является недостоверным у пациентов, принимающих дабигатрана этексилат, и были описаны случаи ложноположительного повышения МНО. Поэтому измерение МНО проводить не следует.

В таблице 5 представлены минимальные пороговые значения коагулограммы, которые могут быть связаны с повышенным риском развития кровотечения (см. раздел 5.1).

Таблица 5. Минимальные пороговые значения коагуляционных тестов, которые могут быть ассоциированы с повышенным риском развития кровотечения

Лабораторный показатель (минимальное значение)	**Показание**	
	Профилактика ВТЭ у пациентов после ортопедических операций	**Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с НФП и лечение/профилактика ТГВ/ТЭЛА**
рТВ [нг/мл]	> 67	> 200
ЭВС (кратность превышения верхней границы нормы (ВГН))	Данные отсутствуют	> 3
АЧТВ (кратность превышения ВГН)	> 1,3	> 2
МНО	Не проводят	Не проводят

Применение фибринолитических препаратов для лечения острого ишемического инсульта

Хирургические вмешательства и инвазивные процедуры

У пациентов, принимающих дабигатрана этексилат, повышается риск развития кровотечения при выполнении хирургических или инвазивных процедур. Выполнение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

хирургического вмешательства может потребовать временного прекращения приема препарата Дабигатран ПСК.

Выполнение кардиоверсии при НФП не требует перерыва в приеме препарата Дабигатран ПСК.

Отсутствуют данные по применению дабигатрана этексилата в дозе 110 мг 2 раза в сутки у пациентов с катетерной аблацией при НФП (см. раздел 4.2).

Следует проявлять осторожность при временном прекращении лечения для выполнения хирургического вмешательства и обеспечить контроль за показателями свертываемости крови. Выведение дабигатрана из организма у пациентов с почечной недостаточностью может происходить дольше (см. раздел 5.2). Это следует учитывать перед проведением любых хирургических вмешательств. В таких случаях коагуляционные тесты могут помочь диагностировать нарушение гемостаза.

Плановые хирургические вмешательства

Если возможно, препарат Дабигатран ПСК 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 полный гемостаз, следует рассмотреть возможность отмены препарата Дабигатран ПСК за 2–4дня до хирургического вмешательства.

Таблица 6. Правила отмены препарата Дабигатран ПСК перед инвазивными или хирургическими процедурами

Функция почек (КК, мл/мин)	**Предполагаемый период полувыведения ($T_{1/2}$, час)**	**Прекращение приема препарата перед плановой хирургической операцией**	
		Высокий риск развития кровотечения или серьезное хирургическое вмешательство	**Стандартный риск развития кровотечения**
≥ 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)

Срочные хирургические вмешательства/процедуры

Прием препарата Дабигатран ПСК следует временно отменить. Срочное хирургическое вмешательство или процедуру при наличии такой возможности целесообразно выполнять не ранее чем через 12 часов после последнего приема препарата Дабигатран ПСК. Если

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

операция или процедура не может быть отложена, ее выполнение у пациента, получающего дабигатрана этексилат, может быть ассоциировано с повышенным риском развития кровотечения. Этот риск кровотечения следует сопоставить со срочностью вмешательства.

Экстренные хирургические вмешательства и процедуры

Прием препарата Дабигатран ПСК следует временно отменить. Если для выполнения хирургического вмешательства/процедуры требуется быстрое прекращение антикоагулянтного эффекта, следует рассмотреть возможность введения специфического антагониста дабигатрана – препарата Праксбайнд (идаруцизумаб).

Дабигатран может быть удален из организма с помощью гемодиализа.

Прекращение терапии дабигатрана этексилатом подвергает пациентов риску развития тромбозов, связанному с их основным заболеванием. Прием препарата Дабигатран ПСК может быть возобновлен через 24 часа после введения специфического антагониста дабигатрана – препарата Праксбайнд (идаруцизумаб) при условии достижения полного гемостаза и клинически стабильного состояния пациента.

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 препарата Дабигатран ПСК 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.

Период после проведения инвазивной процедуры/хирургического вмешательства

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

У пациентов с риском развития 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. разделы 4.4 и 5.1).

Хирургическое вмешательство при переломе шейки бедренной кости

Данные об использовании дабигатрана этексилата у пациентов, которым проводится хирургическое вмешательство при переломе шейки бедренной кости, отсутствуют. В связи с этим терапия не рекомендуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

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

Нарушение функции печени

Пациенты с повышением активности «печеночных» ферментов (> 2-кратной ВГН) были исключены из основных клинических исследований. Опыта приема дабигатрана этой подгруппой пациентов нет поэтому прием препарата Дабигатран ПСК таким пациентам не рекомендуется. Препарат противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью или заболеванием печени, которые могут повлиять на выживаемость (см. раздел 4.3).

Взаимодействие с индукторами P-gp

Ожидается, что одновременное назначение индукторов P-gp приведет к снижению концентраций дабигатрана в плазме крови, поэтому их одновременного применения следует избегать (см. разделы 4.5 и 5.2).

Пациенты с антифосфолипидным синдромом (АФС)

Применение антикоагулянтов прямого действия, в том числе дабигатрана этексилата, не рекомендуется у пациентов, имеющих тромбозы в анамнезе, у которых диагностирован АФС. У пациентов с тройной серопозитивностью (наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину I) терапия антикоагулянтами прямого действия сопровождается повышенной частотой рецидивов тромботических событий в сравнении с терапией АВК.

Инфаркт миокарда

В исследовании III фазы RE-LY (см. раздел 5.1) общая частота развития ИМ составила 0,82, 0,81 и 0,64 % в год при приеме дабигатрана этексилата в дозе 110 мг 2 раза в сутки, дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза в сутки и варфарина соответственно, увеличение относительного риска (ОР) для дабигатрана этексилата на 29 % и 27 % по сравнению с варфарином. Независимо от терапии самый высокий абсолютный риск развития ИМ наблюдали в следующих подгруппах с аналогичным ОР: пациенты с перенесенным ИМ, пациенты в возрасте ≥ 65 лет с сахарным диабетом или ишемической болезнью сердца (ИБС), пациенты с фракцией выброса левого желудочка < 40 % и пациенты с нарушением функции почек средней степени тяжести. Кроме того, более высокий риск развития ИМ отмечали у пациентов, одновременно получавших АСК в комбинации с клопидогрелом или монотерапию клопидогрелом.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

В трех исследованиях III фазы ТГВ/ТЭЛА, контролируемых по действующему препарату, сообщалось о более высокой частоте развития ИМ у пациентов, получавших дабигатрана этексилат, в сравнении с пациентами, получающими варфарин: 0,4 % по сравнению с 0,2 % в краткосрочных исследованиях RE-COVER и RE-COVER II; 0,8 % по сравнению с 0,1 % в долгосрочном исследовании RE-MEDY. В рамках данного исследования такое увеличение было статистически значимым (p = 0,022).

В исследовании RE-SONATE, в котором сравнивали дабигатрана этексилат с плацебо, частота развития ИМ составила 0,1 % для пациентов, получавших дабигатрана этексилат, и 0,2 % – для пациентов, получавших плацебо.

Пациенты с активными злокачественными новообразованиями (ТГВ/ТЭЛА)

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействие с препаратами, оказывающими влияние на уровень белков-переносчиков

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

Если не указано иное, при одновременном приеме дабигатрана и мощных ингибиторов P-gp необходимо тщательное клиническое наблюдение за состоянием пациентов с целью выявления признаков кровотечения или анемии.

При одновременном применении дабигатрана этексилата с некоторыми ингибиторами P-gp может потребоваться снижение дозы (см. разделы 4.2, 4.3, 4.4 и 5.1).

Таблица 7. Взаимодействие с препаратами, оказывающими влияние на уровень белков-переносчиков

Ингибиторы P-gp	
Одновременное применение противопоказано (см. раздел 4.3)	
Кетоконазол	Кетоконазол увеличивал совокупные значения площади под кривой «концентрация – время» ($AUC_{0-\infty}$) и максимальной концентрации (C_{max}) дабигатрана в плазме крови в 2,38 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Дронедарон	При одновременном применении дабигатрана этексилата и дронедарона совокупные значения $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} дабигатрана увеличивались примерно в 2,4 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.
Итраконазол, циклоспорин	На основании результатов исследований *in vitro* можно ожидать эффект, сходный сффектом кетоконазола.
Глекапревир/ пибрентасвир	Одновременное применение дабигатрана этексилата с комбинацией фиксированных доз ингибиторов P-gp глекапревира/пибрентасвира приводит к увеличению концентрации дабигатрана в плазме крови и может повысить риск кровотечений.
Одновременное применение не рекомендуется	
Такролимус	В исследованиях *in vitro* обнаружено, что такролимус имеет такой же уровень ингибирующего эффекта на P-gp, 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 P-gp (эверолимусом) позволяют предположить, что ингибирование P-gp такролимусом слабее, чем при применении мощных ингибиторов P-gp.
Одновременное применение с осторожностью (см. разделы 4.2, 4.4)	
Верапамил	При одновременном приеме дабигатрана этексилата (150 мг) и верапамила (для приема внутрь) $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} 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 верапамила в лекарственной форме таблетки с немедленным высвобождением, полученной за 1 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 верапамила в лекарственной форме таблетки с пролонгированным

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

	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 этексилата через 2 часа.
Амиодарон	При одновременном приеме 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 $T_{1/2}$ амиодарона, возможность взаимодействия может сохраняться в течение нескольконедель 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 применениис 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.
Тикагрелор	При однократном приеме 75 мг дабигатрана этексилата одновременно 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 в дозе 90 мг 2 раза в сутки значения C_{max} и AUC дабигатрана увеличивались а 1,56 раза и 1,46 раза соответственно.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

	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 и 1,65 раза соответственно по сравнению со значениями при приеме дабигатрана этексилата в монотерапии. 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 и 1,23 раза соответственно по сравнению со значениями при приеме дабигатрана этексилата в монотерапии. Подобная ступенчатая схема рекомендуется для начала приема тикагрелора в нагрузочной дозе. Одновременное назначение 90 мг тикагрелора 2 раза в сутки (поддерживающая доза) дабигатрана этексилатом в дозе 110 мг увеличивало скорректированные значения $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ дабигатрана в 1,26 раза и 1,29 раза соответственно по сравнению со значениями при приеме дабигатрана этексилата в монотерапии..
Позаконазол	Позаконазол также в определенной степени ингибирует P-gp, но одновременное применение клинически не изучалось. Следует соблюдать осторожность при применении дабигатрана этексилата одновременно с позаконазолом.
Индукторы P-gp	
Следует избегать одновременного применения	
Рифампицин, препараты Зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*), карбамазепин или фенитоин	Ожидается, что одновременное назначение приводит к снижению концентрации дабигатрана в плазме крови. Предварительный прием индуктора P-gp рифампицина в дозе 600 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней уменьшал общий пик дабигатрана и общую экспозицию 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	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Ритонавир и его комбинации с другими ингибиторами протеазы	Эти препараты влияют на P-gp (либо в качестве ингибитора, либо в качестве индуктора). Они не изучались и поэтому не рекомендуются для одновременного назначения с дабигатрана этексилатом.
Субстрат P-gp	
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.

Взаимодействие с антикоагулянтами и лекарственными средствами, которые ингибируют агрегацию тромбоцитов

Отсутствует или ограничен опыт применения лекарственных средств, которые могут увеличить риск развития кровотечений при одновременном применении с дабигатрана этексилатом: антикоагулянты, такие как НФГ, НМГ и производные гепарина (фондапаринукс натрия, десирудин), тромболитические лекарственные препараты и АВК, 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).

На основании данных, собранных в исследовании RE-LY III фазы (см. раздел 5.1), было отмечено, что что применение дабигатрана этексилата или варфарина с другими пероральными или парентеральными антикоагулянтами приблизительно в 2,5 раза увеличивает частоту развития обширных кровотечений, главным образом при переводе с одного антикоагулянта на другой.

Кроме того, сопутствующее применение антиагрегантов, АСК или клопидогрела примерно вдвое увеличивало частоту развития обширных 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, или во время катетерной аблации при НФП (см. раздел 4.3).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Таблица 8. Взаимодействия дабигатрана этексилата 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 приеме с дабигатрана этексилатом. При длительном применении в ходе исследования RE-LY НПВП повышали риск кровотечения приблизительно на 50 % при приеме как дабигатрана этексилата, так 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	Одновременный прием 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).
НМГ	Одновременное применение НМГ, таких как эноксапарин, и дабигатрана этексилата, 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 приема только дабигатрана этексилата (однократная доза 220 мг). Наблюдалось повышение анти-FXa/FIIa активности после применения дабигатрана этексилата на фоне предварительного назначения 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. Результаты других связанных с дабигатраном антикоагулянтных тестов не были значимо изменены на фоне предварительного лечения эноксапарином.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Таблица 9. Другие взаимодействия

СИОЗС или СИОЗСН	
СИОЗС, СИОЗСН	СИОЗС и СИОЗСН повышали риск кровотечения в исследовании RE-LY во всех группах лечения пациентов.
Вещества, влияющие на pH желудочного содержимого	
Пантопразол	При одновременном применении дабигатрана этексилата и пантопразола наблюдалось уменьшение значений AUC дабигатрана приблизительно на 30 %. В клинических исследованиях пантопразол и другие ИПП назначались одновременно с дабигатрана этексилатом. Результаты исследования показали отсутствие снижения эффективности дабигатрана этексилата.
Ранитидин	Одновременное применение ранитидина с дабигатрана этексилатом не оказывало клинически значимого влияния на степень всасывания дабигатрана.

Взаимодействия, связанные с метаболическим профилем дабигатрана этексилата и дабигатрана

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам с детородным потенциалом следует избегать наступления беременности при лечении препаратом Дабигатран ПСК.

Беременность

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

Препарат Дабигатран ПСК не следует принимать во время беременности, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск.

Лактация

В связи с отсутствием клинических данных при необходимости приема препарата Дабигатран ПСК в период грудного вскармливания грудное вскармливание рекомендуется прекратить (в качестве меры предосторожности).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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. Учитывая, что прием препарата Дабигатран ПСК может сопровождаться повышенным риском развития кровотечений, следует соблюдать осторожность при выполнении таких видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В исследованиях, контролируемых по действующему препарату, 6 684 пациента получали дабигатрана этексилат в дозе 150 мг или 220 мг в сутки с целью профилактики ВТЭ.

Наиболее распространенные нежелательные явления включают: кровотечения, возникающие примерно у 14 % пациентов; частота развития обширных кровотечений (в том числе кровотечений из раны) составляет менее 2 %.

Несмотря на низкую частоту развития кровотечения в клинических исследованиях, может развиться обширное или тяжелое кровотечение и, независимо от локализации, оно может привести к инвалидизации, угрозе жизни или даже летальному исходу.

Безопасность дабигатрана этексилата оценивали в 10 исследованиях III фазы с участием 23393 пациентов, получавших дабигатрана этексилат (см. таблицу 10).

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота развития нежелательных реакций (НР), перечисленных ниже, определялась соответственно следующей градации: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, но < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100); редко (≥ 1/10 000, но < 1/1000); очень редко (< 1/10 000); частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных) в таблице 10.

Таблица 10. Нежелательные реакции

Системно-органный класс/ НР	**Частота развития**		
	Первичная профилактика ВТЭ у взрослых	**Профилактика инсульта, системных**	**Лечение и профилактика рецидивов острого ТГВ**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

	пациентов, перенесших плановое тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава или тотальное эндопротезирование коленного сустава	**тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов с НФП и одним или более факторами риска**	**и/или 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
крапивница	редко	редко	редко
бронхоспазм	неизвестно	неизвестно	неизвестно
Нарушения со стороны нервной системы			
внутричерепное кровотечение	редко	нечасто	редко
Нарушения со стороны сосудов			
гематома	нечасто	нечасто	нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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
ГЭРБ	редко	нечасто	нечасто
рвота	нечасто	нечасто	нечасто
дисфагия	редко	нечасто	редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			
нарушение функции печени/отклонение от нормы показателя функциональной пробы печени	часто	нечасто	нечасто
повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в плазме крови	нечасто	нечасто	нечасто
повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) в плазме крови	нечасто	нечасто	нечасто
повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови	нечасто	редко	нечасто
гипербилирубинемия	нечасто	редко	нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

кожный геморрагический синдром	нечасто	часто	часто
алопеция	неизвестно	неизвестно	неизвестно
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			
гемартроз	нечасто	редко	нечасто
Нарушения 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	-	-
кровотечение после выполнения процедуры	нечасто	-	-
анемия послеоперационная	редко	-	-
отделяемое после выполнения процедуры	нечасто	-	-
секреция из раны	нечасто	-	-
Хирургические и медицинские процедуры			
дренаж раны	редко	-	-
дренаж после выполнения процедуры	редко	-	-

Геморрагические осложнения

В связи с фармакологическим механизмом действия применение дабигатрана этексилата может быть связано с повышенным риском развития скрытого или явного кровотечения любой локализации. Симптомы и степень тяжести (в том числе летальность) будут отличаться в зависимости от локализации и обширности или длительности кровотечения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

и/или анемии. В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (например, ЖКТ, мочеполовой системы) наблюдались чаще во время длительного лечения дабигатрана этексилатом по сравнению с лечением АВК. Таким образом, в дополнение к адекватному клиническому наблюдению для выявления скрытого кровотечения имеет значение лабораторное исследование определения уровней гемоглобина/гематокрита. Риск развития кровотечения может быть увеличен в определенных группах пациентов, например, у пациентов с нарушениями функции почек средней степени тяжести и/или у пациентов, которые находятся на лечении препаратами, влияющими на гемостаз, или у пациентов, получающих мощные ингибиторы P-gp (см. раздел 4.4 «Риск развития кровотечения»). Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или отека неустановленной этиологии, одышки и шока неустановленной этиологии.

При применении дабигатрана этексилата регистрировали такие осложнения кровотечения, как компартмент-синдром (синдром сдавления) и острая почечная недостаточность вследствие гипоперфузии. Поэтому при оценке состояния пациента, получающего антикоагулянтную терапию, следует учитывать риск развития кровотечения. В случае развития неконтролируемого кровотечения применяется специфический препарат, нейтрализующий действие дабигатрана – идаруцизумаб (см. раздел 4.9).

Первичная профилактика ВТЭ в ортопедической хирургии

В таблице 11 представлено количество (%) пациентов двух основных клинических исследований, у которых в зависимости от дозы применения дабигатрана этексилата с целью профилактики ВТЭ возникла НР в виде кровотечения.

Таблица 11. Количество (%) пациентов, у которых развилась НР (кровотечение)

	Дабигатрана этексилат 150 мг N (%)	**Дабигатрана этексилат 220 мг N (%)**	**Эноксапарин N (%)**
Получавшие лечение	1866 (100,0)	1825 (100,0)	1848 (100,0)
Обширные кровотечения	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Любое кровотечение	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с НФП с одним или несколькими факторами риска

В таблице 12 представлены случаи кровотечений с разделением на обширные и любые кровотечения в исследовании профилактики тромбоэмболического инсульта и системной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

эмболии у пациентов с НФП.

Таблица 12. Кровотечения в исследовании профилактики тромбоэмболического инсульта и системной эмболии у пациентов с НФП

	Дабигатрана этексилат 110 мг2 раза в сутки N (%)	**Дабигатрана этексилат 150 мг2 раза в сутки N (%)**	**Варфарин**
Рандомизированные участники	6015	6076	6022
Обширные кровотечения	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Внутричерепные кровотечения	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
ЖК кровотечение	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Кровотечение с летальным исходом	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Незначительное кровотечение	1,566 (13,16 %)	1,787 (14,85 %)	1,931 (16,37 %)
Любое кровотечение	1,759 (14,78 %)	1,997 (16,60 %)	2,169 (18,39 %)

Пациенты были рандомизированы на группы: дабигатрана этексилат в дозе 110 мг 2 раза в сутки и дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 раза в сутки; отмечали значительно меньший риск развития угрожающих жизни кровотечений и внутричерепных кровоизлияний по сравнению с таковым при применении варфарина [$p < 0,05$]. Обе дозы дабигатрана этексилата также демонстрировали статистически значимое снижение общей частоты развития кровотечений. Пациенты, принимающие дабигатрана этексилат в дозе 110 мг 2 раза в сутки, демонстрировали значительно меньший риск развития обширных кровотечений по сравнению с таковым при применении варфарина (ОР – 0,81 [$p = 0,0027$]). Пациенты, принимающие дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 раза в сутки, демонстрировали значительно больший риск обширных желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с таковым при применении варфарина (ОР – 1,48 [$p – 0,0005$]). Такой эффект отмечали в основном у пациентов в возрасте ≥ 75 лет.

Клиническая эффективность применения дабигатрана этексилата с целью профилактики инсульта и системной эмболии и снижения риска развития внутричерепного кровоизлияния по сравнению с варфарином сохраняется в отдельных подгруппах (например, пациенты с нарушением функции почек, пациенты разного возраста, пациенты с сопутствующим применением лекарственных средств, таких как антиагреганты или ингибиторы P-gp). В то

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

время как у определенных подгрупп пациентов фиксируют повышенный риск развития обширного кровотечения при применении антикоагулянтов, повышенный риск развития кровотечения при применении дабигатрана этексилата связан с желудочно-кишечным кровотечением, которое обычно наблюдают в течение первых 3–6 месяцев после начала лечения дабигатрана этексилатом.

Лечение ТГВ и ТЭЛА, профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых пациентов (лечение ТГВ/ТЭЛА)

В таблице 13 представлены случаи кровотечений в объединенных основных исследованиях (RE-COVER и RE-COVER II) лечения ТГВ и ТЭЛА. В объединенных исследованиях первичные конечные точки безопасности – обширное кровотечение, обширное или клинически значимое кровотечение и любое кровотечение – регистрировали значительно реже, чем при применении варфарина при номинальной вероятности ошибки I рода, равной 5 %.

Таблица 13. Кровотечения в исследованиях RE-COVER и RE-COVER II (лечение ТГВ и ТЭЛА)

	Дабигатрана этексилат 150 мг 2 раза в сутки	**Варфарин**	**ОР по сравнению с таковыми при применении варфарина (95 % доверительный интервал (ДИ))**
Пациенты, включенные в анализ безопасности	2456	2462	
Обширные кровотечения	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36; 0,99)
Внутричерепное кровоизлияние	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09; 2,74)
Обширное желудочно-кишечное кровотечение	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36; 1,93)
Угрожающее жизни кровотечение	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19; 2,36)
Обширные кровотечения/клинически значимые кровотечения	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45; 0,71)
Любое кровотечение	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59; 0,77)
Любое желудочно-	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90; 1,82)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

	Дабигатрана этексилат 150 мг 2 раза в сутки	**Варфарин**	**ОР по сравнению с таковыми при применении варфарина (95 % доверительный интервал (ДИ))**
кишечное кровотечение			

Количество кровотечений для обеих схем лечения подсчитывают от первого приема внутрь дабигатрана этексилата или варфарина после прекращения парентеральной терапии (период лечения только при приеме дабигатрана этексилата внутрь). Учитывают все кровотечения, возникшие во время лечения дабигатрана этексилатом. Учитывают все кровотечения, возникшие во время лечения варфарином, за исключением тех, которые развились в период перекрытия применения варфарина и парентеральной терапии.

В таблице 14 перечислены кровотечения в исследовании RE-MEDY, посвященном профилактике ТГВ и ТЭЛА. Некоторые кровотечения (обширное кровотечение (ОК)/клинически значимое кровотечение (КЗК); любое кровотечение) встречались значительно реже при номинальной вероятности ошибки I рода, равной 5 %, у пациентов, получавших дабигатрана этексилат, по сравнению с теми, кто получал варфарин.

Таблица 14. Кровотечения в исследовании RE-MEDY (профилактика ТГВ и ТЭЛА)

	Дабигатрана этексилат 150 мг 2 раза в сутки	**Варфарин**	**ОР по сравнению с таковыми при применении варфарина (95 % ДИ)**
Пациенты, включенные в анализ безопасности	1430	1426	
Обширные кровотечения	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25; 1,16)
Внутричерепное кровоизлияние	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Невозможно вычислить*
Обширное желудочно-кишечное кровотечение	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Невозможно вычислить*
Угрожающее жизни кровотечение	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Невозможно вычислить*
Обширное кровотечение/клинически	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41; 0,72)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

	Дабигатрана этексилат 150 мг 2 раза в сутки	**Варфарин**	**ОР по сравнению с таковыми при применении варфарина (95 % ДИ)**
значимое кровотечение			
Любое кровотечение	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61; 0,83)
Любое желудочно-кишечное кровотечение	45 (3,1)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87; 2,20)

*Невозможно оценить ОР, поскольку ни в одной когорте/группе лечения кровотечение не зарегистрировали.

В таблице 15 перечислены кровотечения в исследовании RE-SONATE (профилактика ТГВ и ТЭЛА). Частота развития комбинации ОК/КЗК и частота развития любого кровотечения была значительно ниже при номинальной вероятности ошибки I рода, равной 5 %, у пациентов, получавших плацебо, по сравнению с пациентами, получавшими дабигатрана этексилат.

Таблица 15. Кровотечения в исследовании RE-SONATE (профилактика ТГВ и ТЭЛА)

	Дабигатрана этексилат 150 мг 2 раза в сутки	**Плацебо**	**ОР по сравнению с таковыми при применении плацебо (95 % ДИ)**
Пациенты, включенные в анализ безопасности	684	659	
Обширные кровотечения	2 (0,3 %)	0	Невозможно вычислить*
Внутричерепное кровоизлияние	0	0	Невозможно вычислить*
Обширное желудочно-кишечное кровотечение	2 (0,3 %)	0	Невозможно вычислить*
Угрожающее жизни кровотечение	0	0	Невозможно вычислить*
Обширное	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43; 5,07)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

	Дабигатрана этексилат 150 мг 2 раза в сутки	**Плацебо**	**ОР по сравнению с таковыми при применении плацебо (95 % ДИ)**
кровотечение/клинически значимое кровотечение			
Любое кровотечение	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20; 2,61)
Любое желудочно-кишечное кровотечение	5 (0,7)	2 (0,3 %)	2,38 (0,46; 12,27)

*Невозможно оценить ОР, поскольку ни в одной группе лечения кровотечение не зарегистрировали.

Агранулоцитоз и нейтропения

В ходе применения дабигатрана этексилата в пострегистрационном периоде очень редко отмечали агранулоцитоз и нейтропению. Поскольку НР фиксируют в рамках пострегистрационного наблюдения популяции неопределенного размера, невозможно достоверно определить частоту их развития. Частоту сообщений оценили как 7 явлений на 1 миллион пациенто-лет для агранулоцитоза и 5 явлений на 1 миллион пациенто-лет для нейтропении.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: https://www.roszdravnadzor.gov.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29

Факс: + 375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: http://www.rceth.by

Республика Казахстан

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

010000, район Байконыр, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: http://www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 (312) 21-92-86

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт: http://www.pharm.kg

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

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

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт: http://www.pharm.am

4.9. Передозировка

Симптомы

Дозы препарата Дабигатран ПСК, превышающие рекомендуемые, приводят к повышению риска кровотечения у пациента.

В случае подозрения на передозировку дабигатрана этексилатом коагуляционные тесты могут помочь определить риск кровотечения (см. разделы 4.4 и 5.1). Калиброванный

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

количественный тест (рТВ) или повторные измерения рТВ дают возможность прогнозировать время достижения определенных сывороточных концентраций дабигатрана (см. раздел 5.1), также в качестве дополнительной меры можно начать диализ. Чрезмерная антикоагуляция может потребовать временного прекращения лечения препаратом Дабигатран ПСК. Поскольку дабигатран в основном выводится почками, следует поддерживать адекватный диурез. В связи с тем, что степень связывания с белками плазмы крови низкая, препарат может выводиться с помощью диализа; клинический опыт, демонстрирующий пользу применения диализа в клинических исследованиях, ограничен (см. раздел 5.2).

Лечение

При развитии кровотечения 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 адекватного объема циркулирующей крови (ОЦК), по решению врача.

Для ситуаций, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтной активности, существует специфический антагонист фармакодинамического действия дабигатрана, препарат Праксбайнд (идаруцизумаб), введение которого позволяет нейтрализовать антикоагулянтный эффект препарата Дабигатран ПСК (см. раздел 4.4).

При передозировке препарата Дабигатран ПСК (в случае отсутствия возможности применения специфического антагониста дабигатрана) возможно применение концентратов факторов свертывания крови (активированных или неактивированных) 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 коагулограммы могут стать недостоверными после применения предлагаемых концентратов факторов свертывания крови. Следует соблюдать осторожность при интерпретации результатов коагулограммы.

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 обширного кровотечения следует рассмотреть вопрос о консультации гематолога.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; прямой ингибитор тромбина.

Код АТХ: B01AE07.

Механизм действия

Дабигатрана этексилат является низкомолекулярным, не обладающим фармакологической активностью предшественником активной формы дабигатрана. После приема внутрь дабигатрана этексилат быстро всасывается 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, и 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 АЧТВ, ЭВС и рТВ.

Калиброванное количественное определение рТВ обеспечивает оценку концентрации дабигатрана в плазме крови, которую можно сравнить с ожидаемыми концентрациями дабигатрана в плазме крови. Если калиброванное количественное определение рТВ демонстрирует концентрацию дабигатрана в плазме крови на уровне или ниже предела количественного определения, следует рассмотреть возможность дополнительных исследований коагулограммы, таких как ТВ, ЭВС или АЧТВ.

ЭВС может обеспечить прямое определение активности прямых ингибиторов тромбина.

Определение АЧТВ широкодоступно и дает приблизительное представление об интенсивности антикоагуляции, достигаемой посредством дабигатрана. Тем не менее определение АЧТВ имеет ограниченную чувствительность и не подходит для точной количественной оценки антикоагулянтного эффекта, особенно при высоких концентрациях дабигатрана в плазме крови. Хотя высокий показатель АЧТВ следует интерпретировать с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

осторожностью; высокий показатель АЧТВ указывает на то, что пациент получает антикоагулянты.

В целом можно предположить, что такие показатели антикоагулянтной активности могут отражать сывороточные концентрации дабигатрана и могут служить руководством для оценки риска развития кровотечения, т.е. превышение 90-го процентиля минимальных сывороточных концентраций дабигатрана или анализа коагулирующей активности, такого как АЧТВ, измеренного на минимальном уровне (пороговые значения АЧТВ представлены в разделе 4.4, таблица 5), считается связанным с повышенным риском развития кровотечения.

Профилактика ВТЭ у пациентов после ортопедических операций

В равновесном состоянии (после 3-го дня) геометрическая средняя C_{max} дабигатрана в плазме крови, измеренная примерно через 2 часа после приема внутрь 220 мг дабигатрана этексилата, составила 70,8 нг/мл с диапазоном от 35,2 до 162 нг/мл (диапазон от 25-го до 75-го процентилей). Средняя геометрическая минимальная концентрация (C_{min}) дабигатрана, измеренная в конце интервала дозирования (т. е. через 4 часа после получения 220 мг дабигатрана этексилата), составляла в среднем 22,0 нг/мл с диапазоном 13,0–35,7 нг/мл (диапазон от 25-го до 75-го процентилей).

В специальном исследовании, проводившемся исключительно с участием пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (КК 30–50 мл/мин), получавших дабигатрана этексилат 150 мг 1 раз в сутки, геометрическая средняя C_{min} дабигатрана, измеренная в конце интервала дозирования, была в среднем 47,5 нг/мл в диапазоне от 29,6 до 72,2 нг/мл (диапазон от 25-го до 75-го процентилей).

У пациентов, получавших лечение с целью профилактики ВТЭ после операции по протезированию тазобедренного или коленного сустава в виде дозы 220 мг дабигатрана этексилата 1 раз в сутки:

• 90-й процентиль концентрации дабигатрана в плазме крови составлял 67 нг/мл, измеренный на минимальном уровне (через 20–28 часов после приема предыдущей дозы) (см. разделы 4.4 и 4.9);

• 90-й процентиль АЧТВ на минимальном уровне (20–28 часов после приема предыдущей дозы) составлял 51 секунду, что в 1,3 раза превышает ВГН.

ЭВС не оценивали у пациентов, получавших лечение (220 мг дабигатрана этексилата один раз в сутки) с целью профилактики ВТЭ после хирургического вмешательства по протезированию тазобедренного или коленного сустава.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с НФП с одним или несколькими факторами риска

Средняя геометрическая C_{max} дабигатрана в плазме крови в равновесном состоянии, измеренная примерно через 2 часа после получения дабигатрана этексилата 150 мг 2 раза в сутки, составляла 175 нг/мл с диапазоном 117–275 нг/мл (диапазон от 25-го до 75-го процентилей). Средняя геометрическая C_{min} дабигатрана в плазме крови, измеренная в утренние часы в конце интервала дозирования (т. е. через 12 часов после приема внутрь дабигатрана этексилата 150 мг в вечерние часы), составила в среднем 91,0 нг/мл с диапазоном 61,0–143 нг/мл (диапазон от 25-го до 75-го процентилей).

Для пациентов с НФП, получающих лечение с целью профилактики инсульта и системных тромбоэмболий в виде дабигатрана этексилата 150 мг 2 раза в сутки:

- 90-й процентиль концентрации дабигатрана в плазме крови, измеренный на минимальном уровне (через 10–16 часов после приема предыдущей дозы), составил около 200 нг/мл;
- ЭВС на минимальном уровне (через 10–16 часов после приема предыдущей дозы), превышающее ВГН примерно в 3 раза, относится к наблюдаемому 90-му процентилю удлинения ЭВС на 103 секунды;
- отношение АЧТВ, превышающее ВГН в 2 раза (пролонгация АЧТВ примерно на 80 секунд) на минимальном уровне (10–16 часов после приема предыдущей дозы), отражает 90-й процентиль наблюдений.

Лечение острого ТГВ и/или ТЭЛА и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Профилактика рецидивирующего ТГВ и/или ТЭЛА у взрослых пациентов

У пациентов, получавших лечение ТГВ и ТЭЛА (дабигатрана этексилат 150 мг 2 раза в сутки), средняя геометрическая C_{min} дабигатрана, измеренная в течение 10–16 часов после приема дозы в конце интервала дозирования (т. е. через 12 часов после приема дабигатрана этексилата 150 мг в вечерние часы), составила 59,7 нг/мл с диапазоном от 38,6 до 94,5 нг/мл (диапазон от 25-го до 75-го процентилей). При лечении ТГВ и ТЭЛА (дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 раза в сутки):

- 90-й процентиль концентраций дабигатрана в плазме крови, измеренный на минимальном уровне (через 10–16 часов после получения предыдущей дозы), составил около 146 нг/мл;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

- ЭВС на минимальном уровне (через 10–16 часов после приема предыдущей дозы), превышающее исходный показатель примерно в 2,3 раза, относится к наблюдаемому 90-му процентилю удлинения ЭВС на 74 секунды;
- 90-й процентиль АЧТВ на минимальном уровне (10–16 часов после приема предыдущей дозы) составлял 62 секунды, что в 1,8 раз превышает исходный показатель.

Данные по фармакокинетике у пациентов, получавших лечение дабигатрана этексилатом в дозе 150 мг 2 раза в сутки с целью профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА, отсутствуют.

Клиническая эффективность и безопасность

Этническое происхождение

Клинически значимых этнических различий среди пациентов европеоидной расы, афроамериканцев, латиноамериканцев, монголоидной расы (пациентов из Японии и Китая) не наблюдали.

Профилактика 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 (при операции 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 ВТЭ и смертность от любых причин.

Профилактика инсульта и системных тромбоэмболий у взрослых пациентов с НФП с одним или несколькими факторами риска

При длительном, в среднем около 20 месяцев, применении у пациентов с ФП 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 НФП; 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-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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, ТЭЛА, острого ИМ, 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 НФП 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 ФП, 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 ТИА, выявлено не было.

Пациенты, перенесшие ЧКВ со стентированием

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 НФП, перенесших ЧКВ 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 (ИМ, инсульт или системные эмболии) либо незапланированную реваскуляризацию, объединенная группа пациентов, получавших дабигатрана этексилат (обе дозы препарата) в комбинации с клопидогрелом или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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 этексилата 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 (см. раздел 4.3).

Лечение острого ТГВ и/или ТЭЛА у взрослых пациентов и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями, у взрослых пациентов

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 ИМ во всех проводимых исследованиях при ВТЭ во всех лечебных группах была низкой.

Профилактика рецидивирующего ТГВ и/или ТЭЛА у взрослых пациентов 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

В исследовании сравнения дабигатрана этексилата с плацебо у пациентов, уже получавших в течение от 6 до 18 месяцев АВК, 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 ИМ 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 этексилата 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 составляла приблизительно 6,5 %.

После приема внутрь 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

При приеме дабигатрана этексилата через 1–3 часа после оперативного лечения отмечается снижение скорости всасывания препарата по сравнению со здоровыми добровольцами. 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. Следует отметить, что такие факторы, как анестезия, парез ЖКТ и выполнение хирургического вмешательства, могут иметь значение в замедлении всасывания независимо от лекарственной формы препарата. Снижение скорости всасывания препарата 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 внутрь.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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 принятой внутрь дозе.

При пероральном приеме дабигатрана этексилата в виде пеллет без специальной капсульной оболочки, изготовленной из гипромеллозы, биодоступность дабигатрана может возрастать на 75 % после однократного приема и на 37 % в равновесном состоянии по сравнению с биодоступностью при приеме референсной капсульной лекарственной формы. Поэтому следует всегда сохранять целостность капсул, изготовленных из гипромеллозы, при применении препарата с тем, чтобы избежать непреднамеренного 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.

Дабигатран подвергается конъюгированию с образованием фармакологически активных ацилглюкуронидов.

Существуют четыре позиционных изомера, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-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 неизмененном виде с мочой со скоростью приблизительно 100 мл/мин, что соответствует скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Элиминация

Концентрация дабигатрана в плазме снижается биэкспоненциально со средним конечным $T_{1/2}$ 11 часов у здоровых добровольцев пожилого возраста. После многократного

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

применения препарата конечный $T_{1/2}$ составлял около 12–14 часов. $T_{1/2}$ не зависел от принятой внутрь дозы. $T_{1/2}$ удлиняется при нарушении функции почек (см. таблицу 10).

Почечная недостаточность

В исследованиях I фазы экспозиция (AUC) дабигатрана после перорального приема 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 почечной недостаточностью тяжелой степени (КК 10–30 мл/мин) экспозиция (AUC) дабигатрана была приблизительно в 6 раз выше, а $T_{1/2}$ – приблизительно в 2 раза длиннее по сравнению с популяцией пациентов без почечной недостаточности.

Таблица 16. Период полувыведения совокупного дабигатрана у здоровых участников и у участников с нарушением функции почек

СКФ (мл/мин)	**Геометрическое среднее значение (gCV%; диапазон) $T_{1/2}$ (час)**
≥ 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)

Кроме того, экспозиция дабигатрана (в момент достижения C_{min} и в момент достижения C_{max}) была оценена в проспективном открытом рандомизированном фармакокинетическом исследовании у пациентов с НФП и с нарушением функции почек тяжелой степени (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 C_{min} препарата в крови 155 нг/мл (gCV 76,9 %) при измерении непосредственно перед приемом следующей дозы и геометрическое среднее значение C_{max} 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 ФП. 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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.

Печеночная недостаточность

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

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 таковыми у молодых добровольцев.

Влияние возраста на экспозицию дабигатрана было подтверждено в исследовании RE-LY: с увеличением C_{min} 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 C_{min} препарата в крови (перед приемом очередной дозы) у пациентов в возрасте от 65 до 75 лет (см. разделы 4.2 и 4.4).

Масса тела

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

C_{min} дабигатрана 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 ФП имели C_{min} 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

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 (изофермент CYP3A4), дигоксином (взаимодействие с белком-переносчиком P-gp) и диклофенаком (изофермент CYP2C9).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсул

Винная кислота

Акации камедь

Тальк

Диметикон

Гипромеллоза

Гипролоза

Состав капсулы

Гипромеллоза

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Вода очищенная

Каррагинан

Калия хлорид

Титана диоксид

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Храните препарат в оригинальной упаковке (в блистере или банке) при температуре не выше 25°С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в блистер из фольги алюминиевой и материала комбинированного ОПА/Ал/ПВХ. По 3, 6, 10 или 18 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

По 30 или 60 капсул в банку из полиэтилена высокой плотности, закрытую индукционным вкладышем из комбинированного материала картон/воск/алюминий/полиэтилен и крышкой из полиэтилена высокой плотности, в банку вкладывается пакет с влагопоглотителем силикагель 1 г. На банку наклеивают этикетку.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

На картонную пачку может быть нанесена этикетка контроля первого вскрытия.

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

Инструкция по вскрытию контурной ячейковой упаковки

Извлечь капсулу необходимо следующим образом:

1. Аккуратно вскрыть ячейку блистера, продавив ее по периметру ячейки, и отогнуть край.
2. Аккуратно извлечь капсулу из ячейки.
3. Проглотить капсулу целиком, запивая стаканом воды.
4. Не снимать фольгу при отсутствии необходимости в капсуле.

Инструкция по открытию банки

Извлечь капсулу необходимо следующим образом:

1. Аккуратно открыть крышку банки.
2. После извлечения капсулы незамедлительно плотно закрыть банку крышкой.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Весь оставшийся препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская область, г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: 8 (499) 400 16 99; 8 (496) 218 19 19

Электронная почта: office1@rusbiopharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская область, г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: 8 (800) 234 16 99

Электронная почта: pv@rusbiopharm.ru

Республика Беларусь

ООО «ФармАссистенс»

220131, г. Минск, пер. Кольцова, 4-ый, дом 51, 4 этаж, оф. 54

Телефон: +375 29 640 42 86

Электронная почта: pv@pharmassistance.by

Республика Казахстан

ТОО «Prime Asia»

050000, г. Алматы, мкр-н Нур Алатау, ул. Темирбек Кожакеев, д. 70

Телефон: +7 (702) 822 50 01

Электронная почта: primeasiallckz@gmail.com

Кыргызская Республика

ОсОО «Медсервис.KG»

720051, г. Бишкек, ул. Курманжан Датка, д. 131-133

Телефон: +996 312 36-90-39

Электронная почта: medservice.kg@mail.ru

Республика Армения

ООО «Рудиум Трединг»

г. Ереван, ул. Кочарян, д. 18/52

Телефон: +3 749 566 36 68

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2024 № 19780
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Электронная почта: rudiumtrading@gmail.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первой регистрации

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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