ЛП-№(009440)-(РГ-RU) от 31.10.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС, 75 мг, капсулы.

Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС, 110 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дабигатрана этексилат.

Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС, 75 мг, капсулы

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС, 110 мг, капсулы

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС, 75 мг, капсулы

Твердые капсулы из гипромеллозы № 2 белого цвета. Содержимое капсул – сферические пеллеты от светло-желтого до желтого цвета.

Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС, 110 мг, капсулы

Твердые капсулы из гипромеллозы № 1 белого цвета. Содержимое капсул – сферические пеллеты от светло-желтого до желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для:

- первичной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов, перенесших плановое тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава или тотальное эндопротезирование коленного сустава;
- профилактики инсульта, системных тромбоэмболий и снижения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НФП) и одним или более факторами риска, такими как перенесенный инсульт или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

транзиторная ишемическая атака, возраст ≥ 75 лет, хроническая сердечная недостаточность (≥ II функционального класса по классификации NYHA), сахарный диабет, артериальная гипертензия, сосудистое заболевание (перенесенный инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий или атеросклеротическая бляшка в аорте);

- лечения и профилактики рецидивов острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями у взрослых пациентов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Рекомендуемые дозы препарата Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС 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>Доза / Показание</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 1 раз в сутки (2 капсулы по 110 мг)</td><td>10 дней</td></tr>
<tr><td>Пациенты после планового тотального эндопротезирования тазобедренного</td><td>28 – 35 дней</td></tr>
</table>

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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

* Для пациентов с умеренным нарушением функции почек, которые одновременно принимают верапамил, см. «Особые группы 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 Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС 1 раз в сутки.

Оценка функции почек до и во время терапии препаратом Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС

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

- до начала лечения препаратом Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС, во избежание назначения препарата пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (КК < 30 мл/мин), необходимо предварительно оценить функцию почек путем определения КК;
- функция почек должна оцениваться в процессе лечения, когда возникает подозрение о возможном снижении или ухудшении функции почек (например, при гиповолемии, дегидратации, одновременном применении определенных лекарственных препаратов и т.п.).

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Голта.

Пропущенная доза

Рекомендуется принять обычную суточную дозу препарата Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС в обычное время на следующий день.

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

Отмена препарата Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС

Лечение препаратом Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС не должно быть прекращено 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 Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС к парентеральному применению антикоагулянтов

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

Переход от парентерального применения антикоагулянтов к применению препарата Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС

Первая доза препарата Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС назначается вместо отменяемого антикоагулянта в интервале 0 – 2 часа перед временем введения его очередной дозы или одновременно с прекращением в случае непрерывного введения (например, внутривенного применения нефракционированного гепарина (НФГ)) (см. раздел 4.5).

Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у 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 Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС приведены в таблице 2.

Таблица 2. Рекомендуемые дозы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Показание	Рекомендуемая доза
Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности 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 сутки) – см. таблицу 2 ниже и раздел «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 раздел «Особые группы пациентов».
Рекомендовано снижение дозы	
Пациенты старше 80 лет	Суточная доза 220 мг (1 капсула по 110 мг 2 раза в сутки).
Пациенты, одновременно получающие верапамил	
Снижение дозы по усмотрению врача	
Пациенты 75 – 80 лет	Суточная доза 300 мг или 220 мг должна выбираться на основе индивидуальной оценки риска тромбоэмболии и риска кровотечения.
Пациенты с умеренным нарушением функции почек (КК 30 – 50 мл/мин)	
Пациенты с эзофагитом, гастритом или гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (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» - рекомендация по использованию дозы препарата Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС 220 мг (1 капсула

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

по 110 мг 2 раза в сутки) основана на фармакокинетических и фармакодинамических данных, данные клинических исследований отсутствуют.

Оценка функции почек до и во время терапии препаратом Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС

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

- до начала лечения препаратом Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС, 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 для пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью и у пациентов старше 75 лет:

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

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

Длительность применения

Длительность применения препарата Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС для профилактики инсульта при ФП (фибрилляции предсердий), ТГВ и ТЭЛА приведена в Таблице 3.

Таблица 3. Длительность приема препарата Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС для профилактики инсульта при ФП и ТГВ/ТЭЛА.

Показание	Длительность применения
Профилактика инсульта при ФП	Терапия должна продолжаться пожизненно.
ТГВ/ТЭЛА	Продолжительность терапии должна быть определена индивидуально после тщательной оценки эффективности лечения и риска

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

	кровотечения (см. раздел 4.4). Короткая продолжительность терапии (по крайней мере 3 месяца) должна рассматриваться при наличии транзиторных факторов риска (например, недавняя операция, травма, иммобилизация), а более длительная продолжительность терапии – при наличии постоянных факторов риска или при идиопатическом ТГВ или ТЭЛА.

Пропущенная доза

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

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

Отмена препарата Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС

Лечение препаратом Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС не должно быть прекращено 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 Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС к парентеральному применению антикоагулянтов

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

Переход от парентерального применения антикоагулянтов к приему препарата Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС

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

Переход от приема препарата Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС к применению 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;
- при КК ≥ 30 – < 50 мл/мин прием АВК следует начинать за 2 дня до отмены препарата Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Поскольку дабигатрана этексилат может влиять на Международное нормализованное отношение (МНО), МНО будет лучше отражать эффект АВК только спустя не менее 2 дней после отмены препарата Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС. До тех пор значения МНО должны быть интерпретированы с осторожностью.

Переход от приема АВК к приему препарата Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС

Прием АВК прекращают, прием препарата Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС возможно при МНО < 2,0.

Кардиоверсия

Проведение плановой или экстренной кардиоверсии не требует отмены терапии дабигатрана этексилатом.

Катетерная абляция при фибрилляции предсердий

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 применяться в комбинации с антитромбоцитарными препаратами. Лечение дабигатрана этексилатом может быть начато после достижения гемостаза (см. раздел 5.1).

Особые группы пациентов

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

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

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

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

У пациентов с умеренным нарушением функции почек, которые одновременно

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

принимают верапамил, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы препарата Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС до 75 мг в сутки (см. разделы 4.4. и 4.5).

Пациенты пожилого возраста

У пациентов старше 75 лет рекомендуется снижение дозы (см. разделы 4.4 и 4.5). Принципы выбора дозы препарата у пожилых пациентов указаны в Таблице 1.

Влияние массы тела

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

Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у 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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Применение у пациентов с повышенным риском развития кровотечений

Пациентам с повышенным риском развития кровотечения показано тщательное клиническое наблюдение (на предмет выявления признаков кровотечений или анемии) (см. разделы 4.4, 4.5 и 5). Решение о выборе дозы препарата принимается по усмотрению врача на основании оценки потенциального соотношения «польза-риск» индивидуально для каждого пациента (см. Таблицу 2). Оценка параметров коагуляции (см. раздел 4.4) может помочь выявить пациентов с повышенным риском 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 и раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек

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

Коррекция дозы не требуется у пациентов с легким нарушением функции почек (КК 50 –

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

≤ 80 мл/мин). Для пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30 – 50 мл/мин) рекомендуемая доза препарата Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС 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 Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС до 220 мг (1 капсула по 110 мг 2 раза в сутки) (см. разделы 4.4 и 5.2). У пациентов с нарушением функции почек рекомендуется тщательное клиническое наблюдение.

Одновременное применение препарата Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС с активными ингибиторами Р-гликопротеина (например, амиодарон, хинидин, верапамил)

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

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

Влияние массы тела

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

Дети

Безопасность и эффективность препарата Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

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 дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ;
- 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;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

- 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 назначение любых других антикоагулянтов, в том числе, нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера или при выполнении катетерной абляции при фибрилляции предсердий;
- одновременное назначение мощных ингибиторов Р-гликопротеина: кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронедарона;
- нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость;
- наличие протезированного клапана сердца, требующего назначения антикоагулянтной терапии;
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Таблица 4. Факторы, которые могут повышать риск кровотечения.

Фармакодинамические и фармакокинетические факторы	Возраст ≥ 75 лет
Факторы, повышающие концентрацию дабигатрана в плазме крови	Значительные: • Умеренное нарушение функции почек (КК 30 – 50 мл/мин). • Мощные ингибиторы Р-гликопротеина

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

	(за исключением указанных в разделе 4.3 (см. раздел 4.5). • Слабые и умеренные ингибиторы Р-гликопротеина (например, амиодарон, верапамил, хинидин и тикагрелор; см. раздел 4.5). Незначительные: • Низкая масса тела (< 50 кг)
Фармакодинамические взаимодействия (см. раздел 4.5)	Одновременное применение: • Ацетилсалициловой кислоты (АСК) и других ингибиторов агрегации тромбоцитов, таких как клопидогрел. • Нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). • Селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). • Других лекарственных препаратов, которые могут нарушать гемостаз.
Заболевания/процедуры с особыми геморрагическими рисками	• Врожденные или приобретенные нарушения свертываемости крови • Тромбоцитопения или функциональные дефекты тромбоцитов. • Недавно проведенная биопсия или перенесенная обширная травма. • Бактериальный эндокардит • Эзофагит, гастрит или ГЭРБ.

<u>Риск развития кровотечений</u>

Применение препарата Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС, также как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

повышенным риском кровотечений. Во время терапии Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС 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 ситуациях возникновения опасного для жизни или неконтролируемого кровотечения, когда требуется быстрое прекращение антикоагулянтного эффекта дабигатрана этексилата, доступен специфический антагонист фармакодинамического действия дабигатрана, Праксбайнд (идаруцизумаб) (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 АСК или НПВП, а также наличие эзофагита, гастрита или ГЭРБ (см. раздел 4.5).

Тщательное клиническое наблюдение

При проведении терапии препаратом Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС 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. раздел 4.4). Особую осторожность следует соблюдать в тех случаях, когда препарат Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС назначается одновременно с верапамилом, амиодароном, хинидином или кларитромицином (ингибиторами Р-гликопротеина) 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 Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС и НПВП (см. раздел 4.5).

Прекращение приема препарата Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС

При развитии острой почечной недостаточности прием препарата Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС необходимо прекратить (см. также раздел 4.3).

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

Снижение дозы препарата Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС

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

Применение ингибиторов протонной помпы (ИПП)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Возможно назначение ИПП для профилактики желудочно-кишечных кровотечений.

Лабораторные показатели свертывания крови (коагулограмма)

Несмотря на то, что препарат Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС в целом не требует регулярного антикоагулянтного мониторинга, измерение антикоагулянтного эффекта, связанного с дабигатраном, может быть необходимо для выявления чрезмерно высокой экспозиции дабигатрана 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 результатов, полученных разными методами анализа. Значение 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 связаны с повышенным риском развития кровотечения

Показатель (в момент достижения минимальной концентрации препарата в крови)	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)	Данные отсутствуют	> 3
аЧТВ (кратность превышения верхней границы нормы)	> 1,3	> 2
МНО	Не проводят	Не проводят

Применение фибринолитических препаратов для лечения острого ишемического инсульта

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Хирургические вмешательства и инвазивные процедуры

Пациенты, которые принимают препарат Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС, имеют повышенный риск кровотечения при выполнении хирургических или инвазивных процедур. Выполнение хирургического вмешательства может потребовать временного прекращения приема препарата Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС.

Проведение кардиоверсии не требует перерыва в приеме препарата Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС.

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

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

Экстренные хирургические вмешательства и процедуры

Прием препарата Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС следует временно отменить. Если для выполнения вмешательства/процедуры требуется быстрое прекращение антикоагулянтного эффекта, следует рассмотреть возможность введения специфического антагониста к дабигатрана этексилату, препарата Праксбайнд (идаруцизумаб).

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

Срочные хирургические вмешательства/процедуры

Прием препарата Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС следует временно отменить. Срочное хирургическое вмешательство или процедуру, при наличии такой возможности, целесообразно выполнять не ранее, чем через 12 часов после последнего приема препарата Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС. Если операция или процедура не может быть отложена, ее выполнение у пациента, получающего дабигатрана этексилат, может

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

быть ассоциировано с повышенным риском кровотечения. Этот риск кровотечения следует сопоставить со срочностью вмешательства.

Плановые хирургические вмешательства

Если возможно, препарат Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС 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 Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС за 2 – 4 дня до хирургического вмешательства.

Таблица 6. Правила отмены препарата Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС перед инвазивными или хирургическими процедурами.

Функция почек (КК, мл/мин)	Предполагаемый период полувыведения (Т ½, час)	Прекращение приема препарата перед плановой хирургической операцией	
		Высокий риск кровотечения или проведение большой операции	Стандартный риск
≥ 80	~13	За 2 дня	За 24 ч
≥ 50 – < 80	~15	За 2 – 3 дня	За 1 – 2 дня
≥ 30 – < 50	~18	За 4 дня	За 2 – 3 дня (> 48 ч)

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 Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС 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 Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС следует возобновить/начать как можно быстрее, если это позволяет клиническая ситуация и достигнут адекватный гемостаз.

У пациентов с риском кровотечения или имеющих риск чрезмерной экспозиции

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

препарата, особенно у пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30 – 50 мл/мин), терапию следует проводить с осторожностью (см. раздел 4.4 и 5.1).

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

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

Хирургическое вмешательство при переломе шейки бедренной кости

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

Нарушение функции печени

Пациенты с повышением активности «печеночных» ферментов (> 2-кратной верхней границы нормы) были исключены из основных клинических исследований. Опыта применения в этой подгруппе пациентов нет, поэтому прием дабигатрана этексилата 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 Р-гликопротеина

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

Пациенты с антифосфолипидным синдромом (АФС)

У пациентов с антифосфолипидным синдромом (особенно при тройном положительном результате на антифософлипидные антитела) повышен риск тромбоэмболических событий.

Несмотря на то, что эффективность дабигатрана этексилата установлена для лечения и профилактики венозной тромбоэмболии, она не была изучена конкретно в подгруппе пациентов с антифосфолипидным синдромом.

Поэтому перед приемом препарата Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС у пациентов с антифосфолипидным синдромом рекомендуется тщательно рассмотреть все возможные варианты лечения (включая стандартное лечение, такое как АВ К).

Пациенты с активными злокачественными новообразованиями (ТГВ/ТЭЛА)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействия с препаратами, оказывающими влияние на уровень белков-переносчиков

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

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

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

Ингибиторы Р-гликопротеина	
Одновременное применение противопоказано (см. раздел 4.3)	
Кетоконазол	Кетоконазол увеличивал совокупные значения $AUC_{0-\infty}$ (площадь под кривой «концентрация – время») и C_{max} (максимальной концентрации) дабигатрана в 2,38 раза и в 2,35 раза соответственно после однократного приема внутрь дозы 400 мг, и в 2,53 раза и 2,49 раза соответственно, после многократного приема внутрь дозы 400 мг кетоконазола 1 раз в сутки.
Дронедарон	При одновременном применении дабигатрана этексилата и дронедарона общие значения $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} дабигатрана увеличивались примерно в 2,4 раза и 2,3 раза соответственно, после многократного приема 400 мг дронедарона 2 раза в сутки, и примерно в 2,1 раза и 1,9 раза соответственно, после однократного приема дозы 400 мг.
Итраконазол, циклоспорин	На основании результатов исследований *in vitro* можно ожидать эффект, сходный с кетоконазолом.
Одновременное применение не рекомендуется	
Такролимус	В исследованиях *in vitro* обнаружено, что такролимус имеет такой же уровень ингибирующего эффекта на Р-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

	этексилата (увеличение C_{max} примерно в 1,1 раза и увеличение AUC примерно в 1,2 раза). Это объясняется полным всасыванием дабигатрана через 2 часа.
Амиодарон	При одновременном применении дабигатрана этексилата с однократной пероральной дозой 600 мг амиодарона степень и скорость всасывания амиодарона и его активного метаболита дезэтиламиодарона существенно не изменялись. Значения AUC и C_{max} дабигатрана возрастали примерно в 1,6 раза и 1,5 раза соответственно. Учитывая длительный период полувыведения амиодарона, возможность взаимодействия может сохраняться в течение несколько недель после отмены амиодарона (см. разделы 4.2 и 4.4).
Хинидин	Хинидин назначали в дозе 200 мг каждые 2 часа до достижения общей дозы 1000 мг. Дабигатрана этексилат назначали 2 раза в сутки в течение 3 дней подряд, на 3-й день – с хинидином или без хинидина. Значения $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ дабигатрана увеличивались в среднем в 1,53 раза и 1,56 раза соответственно, при одновременном применении с хинидином (см. разделы 4.2 и 4.4).
Кларитромицин	При одновременном применении кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) с дабигатрана этексилатом у здоровых добровольцев наблюдалось увеличение AUC примерно в 1,19 раза и увеличение C_{max} примерно в 1,15 раза.
Тикагрелор	При одновременном применении однократной дозы 75 мг дабигатрана этексилата с нагрузочной дозой 180 мг тикагрелора значения AUC и C_{max} дабигатрана увеличивались в 1,73 раза и 1,95 раза соответственно. После многократного приема тикагрелора 90 мг 2 раза в сутки, увеличение экспозиции дабигатрана составляло 1,56 раза и 1,46 раза для C_{max} и AUC соответственно. Одновременное назначение нагрузочной дозы 180 мг тикагрелора и 110 мг дабигатрана этексилата (в равновесном состоянии) увеличивало значения $AUC_{\tau,ss}$ и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

	Cmax,ss дабигатрана в 1,49 раза и 1,65 раза соответственно, по сравнению с приемом одного дабигатрана этексилата. При назначении нагрузочной дозы 180 мг тикагрелора через 2 часа после приема 110 мг дабигатрана этексилата (в равновесном состоянии) степень увеличения AUCτ,ss и Cmax,ss дабигатрана снижалась до 1,27 раза и 1,23 раза соответственно, по сравнению с приемом одного дабигатрана этексилата. Такой раздельный прием рекомендуется для начала терапии тикагрелором с нагрузочной дозы. Одновременное назначение 90 мг тикагрелора 2 раза в сутки (поддерживающая доза) с 110 мг дабигатрана этексилата увеличивало скорректированные значения AUCτ,ss и Cmax,ss дабигатрана в 1,26 раза и 1,29 раза соответственно, по сравнению с приемом только дабигатрана этексилата.
Позаконазол	Позаконазол также в определенной степени ингибирует Р-гликопротеин, но он не был изучен в клинических исследованиях. Следует соблюдать осторожность при применении дабигатрана этексилата одновременно с позаконазолом.
Индукторы Р-гликопротеина	
Следует избегать одновременного применения	
Например, рифампицин, Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum), карбамазепин или фенитоин	Ожидается, что одновременное назначение приводит к снижению концентраций дабигатрана. Предварительный прием индуктора Р-гликопротеина рифампицина в дозе 600 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней уменьшал максимальную и общую экспозицию дабигатрана и общий уровень воздействия на 65,5 % и 67 % соответственно. Индуцирующий эффект уменьшался, что приводило к экспозиции дабигатрана, близкой к референсному значению, к 7-му дню после прекращения лечения рифампицином. Дальнейшего увеличения биодоступности еще через 7 дней не

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

	наблюдалось.
Ингибиторы протеазы, такие как ритонавир	
Одновременное применение не рекомендуется	
Ритонавир и его комбинации с другими ингибиторами протеазы	Эти препараты влияют на Р- гликопротеин (либо в качестве ингибитора, либо в качестве индуктора). Они не изучались и поэтому не рекомендуются для одновременного назначения с дабигатрана этексилатом
Субстрат Р-гликопротеина	
Дигоксин	В ходе исследования, проведенного с участием 24 здоровых добровольцев, при одновременном применении дабигатрана этексилата и дигоксина не наблюдалось никаких изменений экспозиции дигоксина и клинически значимых изменений в экспозиции дабигатрана.

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 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 (см. раздел 4.3).

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 абляции при НФП (см. раздел 4.3).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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 применении с дабигатрана этексилатом. При длительном применении в ходе исследования RE-LY НПВП повышали риск кровотечения приблизительно на 50 % для дабигатрана этексилата и варфарина.
Клопидогрел	У здоровых молодых добровольцев мужского пола одновременное назначение дабигатрана этексилата и клопидогрела не вызывало дополнительного увеличения времени капиллярного кровотечения по сравнению с монотерапией клопидогрелом. К тому же значения AUCτ,ss и Cmax,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 AUCτ,ss и Cmax,ss дабигатрана увеличивались примерно на 30 – 40 % (см. раздел 4.4).
АСК	Одновременное применение с дабигатрана этексилатом в дозе 150 мг 2 раза в сутки может повысить риск любых кровотечений с 12 % до 18 % и 24 % при дозах АСК 81 мг и 325 мг соответственно (см. раздел 4.4).
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 применения только дабигатрана этексилата (однократная доза 220 мг). Наблюдалось повышение анти-FXa/FIIa активности после применения дабигатрана этексилата с предварительным назначением эноксапарина по сравнению с анти-FXa/FIIa активностью при лечении только дабигатрана этексилатом. Считается, что это обусловлено остаточным эффектом лечения эноксапарином и не является клинически значимым. Предварительное назначение эноксапарина существенно не влияло на другие антикоагуляционные показатели дабигатрана.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Таблица 9. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

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 с пантопразолом наблюдалось уменьшение AUC дабигатрана приблизительно на 30 %. В клинических исследованиях пантопразол и другие ингибиторы протонного насоса (ИПН) назначались одновременно с дабигатрана этексилатом, и одновременное применение ИПН не снижало эффективности дабигатрана этексилата.
Ранитидин	Одновременное применение ранитидина с дабигатрана этексилатом не оказывало клинически значимого влияния на степень всасывания дабигатрана.

Взаимодействия, связанные с метаболическим профилем дабигатрана этексилата и дабигатрана

Дабигатрана этексилат не метаболизируется системой цитохрома P450 и не оказывает *in vitro* никакого влияния на ферменты цитохрома P450. Поэтому взаимодействий с соответствующими лекарственными средствами не ожидается.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

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

Лактация

При необходимости приема препарата Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС в период грудного вскармливания грудное вскармливание рекомендуется прекратить (в качестве меры предосторожности).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Фертильность

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

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

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

4.8. Нежелательные реакции

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 (≥ 1/1 000, но < 1/100); редко (≥ 1/10000, но < 1/1 000); 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/ Нежелательные реакции	Частота возникновения		
	Первичная профилактика ВТЭ 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 НПФ и одним или более факторами риска	Лечение и профилактика рецидивов острого ТГВ и/или ТЭЛА и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями у взрослых пациентов (в возрасте от 18 лет)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			
анемия	нечасто	часто	нечасто
снижение уровня гемоглобина	часто	нечасто	неизвестно

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

тромбоцитопения	редко	нечасто	редко
снижение гематокрита	нечасто	редко	неизвестно
нейтропения*	неизвестно	неизвестно	неизвестно
агранулоцитоз*	неизвестно	неизвестно	неизвестно
Нарушения со стороны иммунной системы			
реакция 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
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	редко	нечасто	нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

оболочки ЖКТ			
гастроэзофагит	редко	нечасто	нечасто
гастроэзофагитальная рефлюксная болезнь	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	нечасто	нечасто	нечасто
повышение активности аспартатаминотрансферазы	нечасто	нечасто	нечасто
повышение активности «печеночных» трансаминаз	нечасто	редко	нечасто
гипербилирубинемия	нечасто	редко	неизвестно
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			
кожный геморрагический синдром	нечасто	часто	часто
алопеция*	неизвестно	неизвестно	неизвестно
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			
гемартроз	нечасто	редко	нечасто
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
Травмы, интоксикация и осложнения процедур			

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

посттравматическое кровотечение	нечасто	редко	нечасто
кровотечение 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	редко	-	-
дренаж после выполнения процедуры	редко	-	-

*Данные нежелательные реакции не были зарегистрированы в клинических испытаниях как нежелательные реакции; следовательно, частота не может быть рассчитана.

Расчет частоты нежелательных реакций основан на постмаркетинговом опыте.

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)

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

Телефон: 8 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

https://www.roszdravnadzor.gov.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Телефон: +374 60 83-00-73, +374 10 23-08-96, +374 10 23-16-82

Телефон горячей линии: +374 10 20-05-05, +374 96 22-05-05

Электронная почта: info@ampra.am

https://www.pharm.am

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон/факс: +375 17 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

https://www.rceth.by

Республика Казахстан

010000, г. Нур-Султан, район Байконыр, ул. А. Иманова, 13

(БЦ «Нурсаулет 2»)

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

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

https: //www.ndda.kz

Кыргызская Республика

720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Телефон: +996 312 21-92-78

Телефон горячей линии фармаконадзора: 0800-800-26-26

Электронная почта: pharm@dlsmi.kg

https://www.dlsmi.kg

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

4.9. Передозировка

Симптомы

Дозы препарата Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС, превышающие рекомендуемые, приводят к повышению риска кровотечения у пациента.

Лечение

В случае подозрения на передозировку, коагуляционные тесты могут помочь определить риск кровотечения (см. разделы 4.4 и 5.1). Калиброванный количественный тест (рТВ) или повторные измерения рТВ дают возможность прогнозировать время, когда будут достигнуты определенные уровни дабигатрана (см. раздел 5.1), также в качестве дополнительной меры можно начать диализ.

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

Лечение кровотечений

В случае геморрагических осложнений лечение препаратом Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС следует прекратить и установить источник кровотечения. В зависимости от клинической ситуации следует использовать соответствующие поддерживающие методы лечения, например, хирургический гемостаз или восстановление объема циркулирующей крови 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 Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС (см. раздел 4.4).

При передозировке препарата Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС (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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; прямые ингибиторы тромбина.

Код АТХ: B01AE07B

Механизм действия

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

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

Фармакодинамические эффекты

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

Установлена прямая корреляция между концентрацией дабигатрана в плазме крови и выраженностью антикоагулянтного эффекта. Дабигатран удлиняет аЧТВ, ЭВС и ТВ.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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 венозных тромбоэмболий и смертность от любых причин.

Профилактика инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий

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

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

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

Дополнительное изучение дабигатрана этексилата в наблюдательных исследованиях у пациентов с 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 абляции у пациентов с пароксизмальной или персистирующей фибрилляцией предсердий, получающих

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

непрерывный курс дабигатрана этексилата в дозе 150 мг (1 капсула) 2 раза в сутки, характеризуется меньшим риском больших кровотечений в сравнении с пациентами, у которых процедура выполнялась на фоне непрерывного курса варфарина. Различий между группами сравнения в отношении частоты комбинированной конечной точки, включающей инсульты, системные эмболии или транзиторные ишемические атаки, выявлено не было.

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

Профилактика тромбоэмболий у пациентов с протезированными клапанами сердца

В ходе клинических исследований фазы II применения дабигатрана и варфарина у пациентов, перенесших операцию по замене клапана сердца механическим протезом (недавно проведенные операции и операции, проведенные более 3-х месяцев назад), было выявлено повышение частоты тромбоэмболий и общего числа кровотечений (преимущественно за счет малых кровотечений) у пациентов, получавших дабигатрана этексилат. В раннем послеоперационном периоде большие кровотечения в основном характеризовались геморрагическим выпотом в перикард, особенно у пациентов, которым дабигатрана этексилат был назначен в раннем периоде (на 3 день) после хирургической замены клапанов сердца (см. раздел 4.3).

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

Результаты клинических исследований у пациентов с наличием острого ТГВ и 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

не уступал варфарину по эффективности в отношении снижения частоты рецидивирующего симптоматического ТГВ и/или ТЭЛА и случаев смерти, обусловленных этими заболеваниями, на протяжении 6-месячного периода лечения. У пациентов, получавших дабигатрана этексилат, кровотечения отмечались значительно реже, чем у пациентов, получавших варфарин.

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

Показатели функции печени

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

Профилактика рецидивирующего ТГВ и/или ТЭЛА и смертельных исходов, вызванных этими заболеваниями

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

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

Частота развития инфаркта миокарда во всех проводимых исследованиях при ВТЭ во всех 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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 дабигатрана является преобладающей метаболической реакцией. Абсолютная биодоступность дабигатрана после приема внутрь дабигатрана этексилата составляла приблизительно 6,5 %.

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

Абсорбция

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

Прием пищи не влияет на биодоступность дабигатрана этексилата, но задерживает время достижения C_{max} в плазме крови на 2 часа. Значения 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 этексилата может возрастать на 75 % после однократного приема и на 37 % в равновесном состоянии по сравнению с биодоступностью при применении референсной капсульной лекарственной формы. Поэтому следует всегда сохранять целостность капсул, изготовленных из гипромеллозы, при применении препарата с тем, чтобы избежать непреднамеренного повышения биодоступности дабигатрана этексилата (см. раздел 4.2).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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.

Элиминация

Концентрация дабигатрана в плазме снижается биэкспоненциально со средним терминальным периодом полувыведения 11 часов у здоровых добровольцев пожилого возраста. После многократного применения терминальный период полувыведения составлял около 12 – 14 часов. Период полувыведения не зависел от принятой внутрь дозы. Период полувыведения удлиняется при нарушении функции почек (см. таблицу 10).

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

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 тяжелой степенью почечной недостаточности (КК 10 – 30 мл/мин) экспозиция (AUC) дабигатрана была приблизительно в 6 раз выше, а период полувыведения – приблизительно в 2 раза длиннее по сравнению с популяцией

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

пациентов без почечной недостаточности (см. разделы 4.2, 4.3 и 4.4).

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

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

СКФ (КК, мл/мин)	Геометрическое среднее значение (gCV %; диапазон) периода полувыведения (T ½, 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 минимальной концентрации препарата в крови (C_{min}) и в момент достижения максимальной концентрации препарата в крови (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 без фибрилляции предсердий. Диализ проводили со скоростью потока диализата 700 мл/мин, с продолжительностью 4 часа и скоростью кровотока 200 мл/мин или 350 – 390 мл/мин. Это приводило к снижению концентрации дабигатрана на 50 % – 60 % соответственно. Количество лекарственного средства, которое выводится с помощью диализа, пропорционально скорости кровотока при скорости кровотока до 300 мл/мин. Антикоагулянтная активность дабигатрана снижалась при уменьшении его концентрации в плазме крови, и процедура не влияла на фармакодинамические/фармакокинетические взаимосвязи.

Медиана КК в исследовании RE-LY составляла 68,4 мл/мин. Практически у половины (45,8 %) пациентов в исследовании RE-LY КК составлял > 50 – < 80 мл/мин. У пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30 – 50 мл/мин) концентрации дабигатрана

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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.

Пациенты 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 пациентов.

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).

Пациенты с нарушением функции печени

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

Масса тела

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

Пол

Экспозиция действующего вещества в исследованиях первичной профилактики ВТЭ была

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

примерно на 40 – 50 % выше у пациентов женского пола; корректировки дозы не требуется.

Пациенты женского пола с фибрилляцией предсердий имели Cmin 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 разных рас.

Фармакокинетические взаимодействия

Исследования взаимодействия *in vitro* не показали ингибирования или индукции основных изоферментов цитохрома P450. Это было подтверждено исследованиями *in vivo* с участием здоровых добровольцев, у которых не наблюдалось никаких взаимодействий между этим препаратом и следующими действующими веществами: аторвастатином (CYP3A4), дигоксином (взаимодействие с белком-переносчиком P-гликопротеина) и диклофенаком (CYP2C9).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Пеллеты винной кислоты:

[Винная кислота

Гипромеллоза

Акации камедь

Тальк

Диметикон]

Оболочка пеллет:

Гипромеллоза

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

Тальк

Капсулы твердые из гипромеллозы:

[Титана диоксид (E171)

Гипромеллоза]

6.2. Несовместимость

Не применимо.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Не хранить при температуре выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка в пачке) для защиты от света и влаги.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС, 75 мг, капсулы

7 или 10 капсул в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной или материала комбинированного на основе алюминиевой фольги и фольги алюминиевой.

2 контурные ячейковые упаковки по 7 капсул, 3 или 6 контурных ячейковых упаковок по 10 капсул вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

Дабигатрана этексилат – ВЕРТЕКС, 110 мг, капсулы

10 или 20 капсул в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной или материала комбинированного на основе алюминиевой фольги и фольги алюминиевой.

3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок по 10 капсул, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок по 20 капсул вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «ВЕРТЕКС»

Адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А

Телефон: 8 (800) 2000 305

Адрес электронной почты: vertex@vertex.spb.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7795
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

в Российской Федерации, Республике Армения, Республике Беларусь, Республике Казахстан, Кыргызской Республике:

АО «ВЕРТЕКС»

Адрес: Российская Федерация, 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А

Телефон: 8 (800) 2000 305

Адрес электронной почты: pharmacovigilance@vertex.spb.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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