ЛП-№(002239)-(РГ-RU) от 03.10.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дабигатрана этексилат Сандоз, 75 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дабигатрана этексилат.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Капсулы с белой непрозрачной крышкой с надписью «MD» и белым непрозрачным корпусом с надписью «75» черной печатной краской, размер «2».

Содержимое капсул: смесь пеллет и гранул от белого до светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Дабигатрана этексилат Сандоз показан к применению у взрослых в возрасте старше 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, заболевание периферических артерий или атеросклеротическая бляшка в аорте).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

- 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат Дабигатрана этексилат Сандоз 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 Дабигатрана этексилат Сандоз и продолжительность терапии для первичной профилактики венозных тромбоэмболий (ВТЭ) при ортопедических операциях представлены в Таблице 1.

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

	Начало лечения в день операции через 1–4 часа после завершения операции	**Начало приема поддерживающей дозы в первый день после операции**	**Продолжительность приема поддерживающей дозы**
Пациенты после планового тотального эндопротезирования коленного сустава	1 капсула по 110 мг	220 мг (2 капсулы по 110 мг) один раз в сутки	10 дней
Пациенты после планового тотального			28–35 дней

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

эндопротезирования тазобедренного сустава			
Рекомендовано снижение дозы			
Пациенты с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК 30–50 мл/мин))	1 капсула по 75 мг	150 мг (2 капсулы по 75 мг) один раз в сутки	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			

*У пациентов с умеренным нарушением функции почек, одновременно получающих верапамил, см. раздел «Применение в особых группах пациентов».

При протезировании коленного и тазобедренного суставов, если гемостаз не достигнут, начало лечения следует отложить. Если лечение не начато в день операции, то лечение следует начать с приема 2 капсул препарата Дабигатрана этексилат Сандоз по 110 мг один раз в сутки.

Оценка функции почек до и во время лечения препаратом Дабигатрана этексилат Сандоз

У 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 Сандоз во избежание

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

назначения препарата пациентам с тяжелым нарушением 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.).

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

Пропущенная доза

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

Отмена препарата Дабигатрана этексилат Сандоз

Лечение препаратом Дабигатрана этексилат Сандоз 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 Дабигатрана этексилат Сандоз к парентеральному применению антикоагулянтов

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

Переход от парентерального применения антикоагулянтов к применению препарата Дабигатрана этексилат Сандоз

Первая доза препарата Дабигатрана этексилат Сандоз 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.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Применение препарата Дабигатрана этексилат Сандоз 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 Дабигатрана этексилат Сандоз с ингибиторами Р-гликопротеина (Р-gp) от слабых до умеренных (например, амиодарон, хинидин или верапамил)

Следует снизить дозу препарата Дабигатрана этексилат Сандоз в соответствии с Таблицей 1 (см. также разделы 4.4. и 5.1.). В этой ситуации препарат Дабигатрана этексилат Сандоз и указанные препараты следует принимать одновременно.

У пациентов с умеренным нарушением функции почек, одновременно получающих верапамил, следует рассмотреть возможность снижения дозы препарата Дабигатрана этексилат Сандоз 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 Дабигатрана этексилат Сандоз у детей и подростков до 18 лет не применяют для первичной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов, которым выполнено плановое тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

плановое тотальное эндопротезирование 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 ТГВ и/или ТЭЛА и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниям, у взрослых пациентов

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

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

	Рекомендуемые дозы
Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов с НФП и одним или более факторами риска	Суточная доза 300 мг препарата Дабигатрана этексилат Сандоз (1 капсула по 150 мг два раза в сутки). В некоторых клинических ситуациях может быть рассмотрено применение сниженной дозы – 220 мг (1 капсула по 110 мг два раза в 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 препарата Дабигатрана этексилат Сандоз (1 капсула по 150 мг два раза в сутки) после парентерального лечения антикоагулянтом, проводимого в течение, как минимум, 5 дней. В некоторых клинических ситуациях может быть рассмотрено применение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

	сниженной дозы – 220 мг (1 капсула по 110 мг два раза в сутки) (см. Таблицу 2 ниже и подраздел «Особые группы пациентов»).
Рекомендовано снижение дозы	
Пациенты старше 80 лет	Суточная доза 220 мг препарата Дабигатрана этексилат Сандоз (1 капсула по 110 мг 2 раза в сутки).
Пациенты, одновременно получающие верапамил	
Снижение дозы по усмотрению врача	
Пациенты в возрасте от 75 до 80 лет	Суточную дозу 300 мг или 220 мг препарата Дабигатрана этексилат Сандоз 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 гастритом, эзофагитом или гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ)	
Другие пациенты с повышенным риском развития кровотечения	

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

Оценка функции почек до и во время лечения препаратом Дабигатрана этексилат Сандоз

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 Дабигатрана этексилат Сандоз во избежание назначения препарата пациентам с тяжелым нарушением 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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 пациентам старше 75 лет:

- функцию почек во время лечения препаратом Дабигатрана этексилат Сандоз следует оценивать, 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 некоторых 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 Сандоз для профилактики инсульта, системных тромбоэмболий и снижении сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий, ТГВ и ТЭЛА представлена в Таблице 3.

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ТГВ/ТЭЛА	Продолжительность терапии должна определяться индивидуально после тщательной оценки эффективности лечения и риска развития 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.

Пропущенная доза

Пропущенную дозу препарата Дабигатрана этексилат Сандоз 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 Сандоз

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

Изменение антикоагулянтной терапии

Переход от применения препарата Дабигатрана этексилат Сандоз к парентеральному применению антикоагулянтов

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

Переход от парентерального применения антикоагулянтов к применению препарата Дабигатрана этексилат Сандоз

Первая доза препарата Дабигатрана этексилат Сандоз назначается вместо отменяемого антикоагулянта в интервале 0–2 часа перед введением его очередной дозы или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

одновременно с прекращением в случае непрерывного введения (например, внутривенного применения НФГ).

Переход от применения препарата Дабигатрана этексилат Сандоз к применению антагонистов витамина К (АВК)

Начало применения АВК следует скорректировать с учетом КК следующим образом:

- при КК ≥ 50 мл/мин применение АВК следует начинать за 3 дня до отмены препарата Дабигатрана этексилат Сандоз;
- при КК ≥ 30 – < 50 мл/мин – применение АВК следует начинать за 2 дня до отмены препарата Дабигатрана этексилат Сандоз.

Поскольку препарат Дабигатрана этексилат Сандоз может влиять на международное нормализованное отношение (МНО), МНО будет лучше отражать эффект АВК только спустя не менее 2 дней после отмены препарата Дабигатрана этексилат Сандоз. До тех пор значения МНО следует интерпретировать с осторожностью.

Переход от применения АВК к применению препарата Дабигатрана этексилат Сандоз

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

Кардиоверсия

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

Катетерная аблация для НФП

Данные о применении препарата Дабигатрана этексилат Сандоз отсутствуют.

Чрескожное коронарное вмешательство (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

Пациенты пожилого возраста

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Изменение дозирования для данной категории пациентов см. в Таблице 2 выше.

Применение у пациентов с повышенным риском развития кровотечения

Пациентам с повышенным риском развития кровотечения (см. разделы 4.4., 4.5., 5.1. и 5.2.) показано тщательное клиническое наблюдение (на предмет выявления симптомов кровотечения или анемии). Решение о выборе дозы препарата следует принимать по усмотрению врача на основании оценки потенциального соотношения «польза – риск» индивидуально для каждого пациента (см. Таблицу 2 выше). Оценка параметров коагуляции (см. раздел 4.4.) может помочь выявить пациентов с повышенным риском развития кровотечения в результате чрезмерного воздействия дабигатрана этексилата. Если у пациентов с высоким риском развития кровотечения выявлено чрезмерное воздействие дабигатрана, рекомендуется уменьшить дозу до 220 мг (1 капсула 110 мг два раза в сутки). При развитии клинически значимого кровотечения лечение следует прервать.

У пациентов с гастритом, эзофагитом или ГЭРБ можно рассмотреть возможность снижения дозы из-за повышенного риска развития обширного желудочно-кишечного кровотечения (см. Таблицу 2 выше и раздел 4.4.).

Пациенты с почечной недостаточностью

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

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

Одновременное применение препарата Дабигатрана этексилат Сандоз с активными ингибиторами Р-gp (например, амиодарон, хинидин или верапамил)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

При одновременном применении с верапамилом рекомендуется снижение дозы препарата Дабигатрана этексилат Сандоз (см. Таблицу 2 выше и разделы 4.4. и 4.5.). В этой ситуации препарат Дабигатрана этексилат Сандоз и верапамил следует принимать вместе (одновременно).

Масса тела

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

Пол

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 Дабигатрана этексилат Сандоз у детей и подростков до 18 лет не применяется.

По показаниям: 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 на сегодняшний момент данные приведены в подразделе 4.8., 5.1., однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

Внутрь. Препарат Дабигатрана этексилат Сандоз можно принимать независимо от времени приема пищи. Капсулу следует проглатывать целиком, запивая стаканом воды, чтобы обеспечить попадание 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 действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Нарушение функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

- Активное клинически значимое кровотечение.
- Заболевание или состояние с высоким риском обширного кровотечения, например, активное или недавно перенесенное изъязвление желудочно-кишечного тракта, злокачественное новообразование с высоким риском развития кровотечений, недавно полученные черепно-мозговая травма или травма спинного мозга, недавно проведенное хирургическое вмешательство на головном мозге, спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированное варикозное расширение вен пищевода или подозрение на него, артериовенозная мальформация, сосудистая аневризма или значимая патология сосудов спинного или головного мозга.
- Одновременное применение любых других антикоагулянтов, например, НФГ, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин натрия, далтепарин натрия и др.), производных гепарина (фондапаринукс натрия и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением особых случаев, таких как: изменение антикоагулянтной терапии (см. раздел 4.2.), применение НФГ в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного катетера или артериального катетера или применение НФГ во время катетерной аблации у пациентов с НФП (см. раздел 4.5.).
- Печеночная недостаточность и заболевание печени, которые могут повлиять на выживаемость.
- Одновременное применение мощных ингибиторов P-gp: кетоконазол для системного применения, циклоспорин, итраконазол, дронедарон, такролимус и фиксированная комбинация глекапревир + пибрентасвир (см. раздел 4.5.).
- Наличие протезированных клапанов сердца, требующих назначения антикоагулянтной терапии (см. раздел 5.1.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Риск развития кровотечений

Применение препарата Дабигатрана этексилат Сандоз, так же, как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, сопровождающихся повышенным риском развития кровотечения, или при одновременном применении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз за счет ингибирования агрегации тромбоцитов. Во время терапии препаратом Дабигатрана этексилат Сандоз возможно развитие кровотечений различной локализации. Следует проводить поиск источника вероятного кровотечения при любом необъяснимом снижении уровня гемоглобина и/или гематокрита или артериального давления.

В ситуации 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 свёртывания крови (активированный или неактивированный) в форме лиофилизата для приготовления раствора, факторов свертывания крови VIIa рекомбинантный или тромбоцитарной массы (см. раздел 4.9).

В клинических исследованиях применение дабигатрана этексилата было связано с повышением частоты больших желудочно-кишечных кровотечений. Повышенный риск наблюдался у пациентов пожилого возраста (≥ 75 лет) при применении дабигатрана этексилата в дозе 150 мг два раза в сутки. Дополнительные факторы риска включают одновременное применение ингибиторов агрегации тромбоцитов, таких как клопидогрел и ацетилсалициловая кислота (АСК) или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а также наличие эзофагита, гастрита или ГЭРБ.

Факторы риска

В Таблице 4 приведены факторы, которые могут увеличить риск развития кровотечения.

Таблица 4. Факторы, увеличивающие риск развития кровотечения.

Фармакодинамические и фармакокинетические факторы	**Возраст ≥ 75 лет**
Факторы, повышающие концентрацию дабигатрана в плазме крови	<u>Значительные:</u> • Умеренное нарушение функции почек (КК 30–50 мл/мин).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

	• Мощные ингибиторы P-gp (см. разделы 4.3. и 4.5.). • Одновременное применение ингибиторов P-gp от слабых до умеренных (например, амиодарон, верапамил, хинидин и тикагрелор; см. раздел 4.5.). <u>Незначительные:</u> • Низкая масса тела (< 50 кг).
Фармакодинамическое взаимодействие (см. раздел 4.5.)	<u>Одновременное применение:</u> • АСК и других ингибиторов агрегации тромбоцитов, таких как клопидогрел. • НПВП. • Селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). • Других лекарственных препаратов, применение которых может вызвать нарушение гемостаза.
Заболевания/процедуры с особым риском развития кровотечения	• Врожденное или приобретенное нарушение свертываемости крови. • Тромбоцитопения или функциональное нарушение тромбоцитов. • Недавно проведенная биопсия, обширная травма. • Бактериальный эндокардит. • Эзофагит, гастрит или ГЭРБ.

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

<u>Меры предосторожности и контроль риска развития кровотечения</u>

Информация о лечении кровотечений также представлена в разделе 4.9.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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 Дабигатрана этексилат Сандоз следует назначать только в случае, если польза применения превышает риск развития кровотечения.

Тщательное клиническое наблюдение

В течение всего периода лечения пациенты нуждаются в пристальном наблюдении для выявления симптомов геморрагических осложнений и анемии, особенно при наличии нескольких факторов риска (см. Таблицу 4 выше). Особую осторожность следует проявлять при одновременном применении препарата Дабигатрана этексилат Сандоз с верапамилом, амиодароном, хинидином или кларитромицином (ингибиторы P-pg) и особенно при развитии кровотечений, в частности у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести (см. раздел 4.5.).

У пациентов, одновременно получающих НПВП, рекомендуется тщательное наблюдение за симптомами кровотечения (см. раздел 4.5.).

Отмена терапии препаратом Дабигатрана этексилат Сандоз

В случае развития острой почечной недостаточности препарат Дабигатрана этексилат Сандоз следует отменить (см. также раздел 4.3.).

При развитии обширных кровотечений препарат Дабигатрана этексилат Сандоз следует отменить, найти источник кровотечения и рассмотреть возможность применения специфического антагониста фармакодинамического действия дабигатрана, препарат Праксбайнд (идаруцизумаб) (см. раздел 4.9., подрубрику «Лечение осложнений кровотечений»).

Снижение дозы

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

Применение ингибиторов протонной помпы (ИПП)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

Лабораторные показатели свертывающей системы (коагулограмма)

Несмотря на то, что применение дабигатрана этексилата не требует постоянного контроля антикоагулянтной активности, при наличии дополнительных факторов риска оценка угнетения системы свертываемости (на фоне терапии дабигатрана этексилатом) может быть необходима для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана этексилата.

Определение показателей разбавленного тромбинового времени (рТВ), экаринового времени свертывания (ЭВС) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) могут предоставить полезную информацию, но результаты следует интерпретировать с осторожностью из-за вариабельности между исследованиями (см. раздел 5.1.). Определение международного нормализованного отношения (МНО) ненадежно у пациентов, получающих препарат Дабигатрана этексилат Сандоз, так как регистрировались ложноположительные повышения показателей МНО. Поэтому определение 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.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Таблица 5. Минимальные пороговые значения коагулограммы, которые могут быть связаны с повышенным риском развития кровотечения.

Лабораторный показатель (минимальное значение)	**Показание к применению**	
	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 [х-кратная верхняя граница нормы (ВГН)]	Нет данных	> 3
АЧТВ [х-кратная ВГН]	> 1,3	> 2
МНО	Не проводят	Не проводят

Применение фибринолитических препаратов для лечения острого ишемического инсульта

Применение фибринолитических препаратов может рассматриваться только в случае, если показатели ТВ, ЭВС или АЧТВ у пациента не превышают ВГН местного референсного диапазона.

Хирургические вмешательства и инвазивные процедуры

У пациентов, получающих терапию дабигатрана этексилатом при проведении хирургических операций или инвазивных процедур, повышается риск развития кровотечения. Выполнение хирургического вмешательства может потребовать временного прекращения приема препарата Дабигатрана этексилат Сандоз.

Выполнение кардиоверсии при НФП не требует перерыва в приеме препарата Дабигатрана этексилат Сандоз.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

Следует проявлять осторожность при временном прекращении лечения при проведении хирургических вмешательств; требуется проведение исследования коагулограммы. У пациентов с почечной недостаточностью клиренс дабигатрана может удлиняться (см. раздел 5.2.). Это следует учитывать перед проведением любых хирургических вмешательств. В таких случаях проведение исследования коагулограммы (см. разделы 4.4. и 5.1.) поможет диагностировать нарушение гемостаза.

Экстренное хирургическое вмешательство или неотложные процедуры

Препарат Дабигатрана этексилат Сандоз следует временно отменить. Если для выполнения хирургического вмешательства/процедуры требуется быстрое прекращение антикоагулянтного эффекта, следует рассмотреть возможность введения специфического антагониста дабигатрана – Праксбайнд (идаруцизумаб).

Дабигатран может быть удален из организма с помощью гемодиализа.

Прекращение терапии дабигатрана этексилатом подвергает пациента риску тромбообразования, связанному с их основным заболеванием. Прием препарата Дабигатрана этексилат Сандоз может быть возобновлен через 24 часа после введения специфического антагониста дабигатрана – Праксбайнд (идаруцизумаб) при условии достижения адекватного гемостаза и клинически стабильного состояния пациента.

Срочное хирургическое вмешательство/процедуры

Следует временно прекратить прием препарата Дабигатрана этексилат Сандоз. Хирургическое вмешательство следует по возможности отложить минимум на 12 часов после последнего приема препарата Дабигатрана этексилат Сандоз. Если хирургическое вмешательство не может быть отложено, выполнение операции может быть ассоциировано с повышенным риском развития кровотечения. Следует оценить соотношение риска развития кровотечения и необходимости вмешательства.

Плановое хирургическое вмешательство

Если возможно, препарат Дабигатрана этексилат Сандоз следует отменить, по крайней мере, за 24 часа до выполнения инвазивных и хирургических процедур. У пациентов с повышенным риском развития кровотечения или перед проведением обширных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

хирургических вмешательств, требующих адекватного гемостаза, следует рассмотреть возможность отмены препарата Дабигатрана этексилат Сандоз за 2–4 дня до хирургического вмешательства.

В Таблице 6 представлены правила прекращения приема препарата перед инвазивной процедурой или хирургическим вмешательством.

Таблица 6. Правила прекращения приема препарата перед инвазивной процедурой или хирургическим вмешательством

Функция почек (КК, мл/мин)	**Предполагаемый период полувыведения ($T_{1/2}$, час)**	**Лечение препаратом Дабигатрана этексилат Сандоз следует прекратить перед плановой 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)

Спинальная анестезия/эпидуральная анестезия/люмбальная пункция

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

Травматичное выполнение эпидуральной или спинномозговой пункции или повторная пункция, а также длительное использование эпидурального катетера может повышать риск развития спинномозгового кровотечения или эпидуральной гематомы. Первую дозу препарата Дабигатрана этексилат Сандоз следует принимать не ранее, чем через 2 часа после удаления катетера. Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления признаков или симптомов неврологических нарушений, которые могут быть обусловлены спинномозговым кровотечением или эпидуральной гематомой.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Период после проведения инвазивной процедуры/хирургического вмешательства

После инвазивной процедуры или хирургического вмешательства прием препарата Дабигатрана этексилат Сандоз следует возобновить/начать как можно скорее, если позволяет клиническое состояние и достигнут адекватный гемостаз.

Следует с осторожностью наблюдать за состоянием пациентов с риском развития кровотечения или риском развития передозировки, особенно у пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30–50 мл/мин) (см. разделы 4.4. и 5.1.).

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

Данные по эффективности и безопасности применения дабигатрана этексилата у этих пациентов ограничены, поэтому их следует наблюдать с осторожностью.

Хирургическое вмешательство при переломе шейки бедра

Нет данных о применении препарата Дабигатрана этексилат Сандоз пациентами, перенесшим хирургическое вмешательство по поводу перелома шейки бедра. В связи с этим, лечение не рекомендуется.

Нарушение функции печени

Пациенты с повышенной сывороточной активностью «печеночных» ферментов (> 2-кратной ВГН) были исключены из основных исследований. В этой группе пациентов опыт лечения отсутствует, поэтому применение препарата Дабигатрана этексилат Сандоз 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

Одновременное применение индукторов P-gp может привести к снижению концентрации дабигатрана в плазме крови, поэтому одновременное применения с индукторами P-gp 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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 (ИМ)

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 применении дабигатрана этексилата в дозе 110 мг два раза в сутки, дабигатрана этексилата в дозе 150 мг два раза в сутки и варфарина соответственно, увеличение относительного риска (ОР) для дабигатрана 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.

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; и 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 активным злокачественным новообразованием (ТГВ/ТЭЛА)

Не были определены эффективность и безопасность для пациентов с ТГВ/ТЭЛА и активным злокачественным новообразованием.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит натрий

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одной капсуле и, таким образом, фактически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействие с переносчиками

Дабигатрана этексилат представляет собой эффлюксный переносчик для P-gp. Ожидается, что одновременное применение ингибиторов P-gp (см. Таблицу 7) приведет к увеличению концентрации дабигатрана в плазме крови.

Если не указано иное, при одновременном применении дабигатрана этексилата с мощными ингибиторами P-gp требуется тщательное клиническое наблюдение с целью выявления признаков кровотечения или анемии. При одновременном применении с некоторыми ингибиторами P-gp может потребоваться снижение дозы (см. разделы 4.2., 4.3., 4.4. и 5.1.).

Таблица 7. Взаимодействие с переносчиками.

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 2,35 раз соответственно, после однократного приема внутрь в дозе 400 мг и в 2,53 и 2,49 раз соответственно - после многократного применения внутрь в дозе 400 мг кетоконазола один раз в сутки.
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 применения дозы 400 мг дронедарона два раза в сутки, и примерно в 2,1 и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

	1,9 раза соответственно – после однократного применения в дозе 400 мг.
Итраконазол, циклоспорин	На основании результатов в условиях *in vitro* можно ожидать эффекта, аналогичного эффекту кетоконазола.
Глекапревир + пибрентасвир	Одновременное применение дабигатрана этексилата с комбинацией ингибиторов P-gp глекапревир + пибрентасвир увеличивает экспозицию дабигатрана и может увеличить риск развития кровотечения.
Одновременное применение не рекомендуется	
Такролимус	В условиях *in vitro* обнаружили, что такролимус оказывает такое же ингибирующее действие на P-gp, что и итраконазол, и циклоспорин. Одновременное применение с такролимусом клинически не изучено. Тем не менее, ограниченные клинические данные с другим субстратом P-gp (эверолимус) предполагают, что ингибирование P-gp посредством такролимуса более слабое, чем то, которое наблюдается с мощными ингибиторами P-gp.
Одновременное применение с осторожностью (см. разделы 4.2. и 4.4.)	
Верапамил	При одновременном применении дабигатрана этексилата (150 мг) с верапамилом (для приема внутрь) значения C_{max} и AUC дабигатрана увеличивались, но величина этого изменения различается в зависимости от времени применения и лекарственной формы верапамила (см. разделы 4.2. и 4.4.). Наибольшее увеличение экспозиции дабигатрана наблюдали при приеме первой дозы верапамила в лекарственной форме таблетки с немедленным высвобождением, полученной за час до приема дабигатрана этексилата (увеличение C_{max} примерно в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

	2,8 раз и AUC – примерно в 2,5 раз). Эффект прогрессивно снижался при применении верапамила в лекарственной форме таблетки с пролонгированным высвобождением (увеличение C_{max} примерно в 1,9 раз и AUC – примерно в 1,7 раз) или при приеме многократных доз верапамила (увеличение C_{max} примерно в 1,6 раз и AUC – примерно в 1,5 раза). При приеме внутрь верапамила через 2 часа после приема дабигатрана этексилата значимого взаимодействия не наблюдали (увеличение C_{max} примерно в 1,1 раза и AUC – примерно в 1,2 раза). Это объясняется полным всасыванием дабигатрана через 2 часа.
Амиодарон	При одновременном применении дабигатрана этексилата с однократной дозой амиодарона (600 мг), принимавшегося внутрь, степень и скорость всасывания амиодарона и активного его метаболита (дезэтиламиодарона) не изменялись. Значения AUC и C_{max} дабигатрана увеличивались примерно в 1,6 и 1,5 раза соответственно. Ввиду длительного $T_{1/2}$ амиодарона, после его отмены возможность взаимодействия может сохраняться в течение нескольких недель (см. разделы 4.2. и 4.4.).
Хинидин	Хинидин применяли в дозе 200 мг каждые 2 часа до достижения совокупной дозы 1000 мг. Дабигатрана этексилат применяли два раза в сутки в течение 3 дней подряд, на 3 день – с хинидином или без него. При одновременном применении хинидина $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,\ ss}$ дабигатрана увеличились в среднем в 1,53 раза и в 1,56 раза соответственно (см. разделы 4.2. и 4.4.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Кларитромицин	При одновременном применении кларитромицина (500 мг два раза в сутки) с дабигатрана этексилатом у здоровых добровольцев наблюдали увеличение AUC примерно в 1,19 раза и C_{max} – примерно в 1,15 раза.
Тикагрелор	При однократном приеме 75 мг дабигатрана этексилата одновременно с нагрузочной дозой 180 мг тикагрелора AUC и C_{max} дабигатрана увеличивались в 1,73 раза и 1,95 раза соответственно. После многократного применения тикагрелора в дозе 90 мг два раза с сутки C_{max} и AUC дабигатрана увеличивались в 1,56 раза и 1,46 раза соответственно. Одновременное применение нагрузочной дозы (180 мг) тикагрелора и 110 мг дабигатрана этексилата (в равновесном состоянии) увеличивало $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,\ ss}$ дабигатрана в 1,49 и 1,65 раз соответственно, по сравнению со значениями при применении дабигатрана этексилата в монотерапии. При применении нагрузочной дозы (180 мг) тикагрелора через 2 часа после приема 110 мг дабигатрана этексилата (в равновесном состоянии) увеличение $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ дабигатрана снизилось до 1,27 раза и 1,23 раз соответственно, по сравнению со значениями при применении дабигатрана этексилата в монотерапии. Подобная ступенчатая схема рекомендуется для начала применения тикагрелора в нагрузочной дозе. Одновременное применение тикагрелора в дозе 90 мг два раза в сутки (поддерживающая доза) с дабигатрана этексилатом в дозе 110 мг увеличивало скорректированные $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ дабигатрана в 1,26 раза и 1,29 раза соответственно, по сравнению со

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

	значениями при применении дабигатрана этексилата в монотерапии.
Позаконазол	Позаконазол также в некоторой степени ингибирует P-gp, но одновременное применение клинически не изучалось. Следует соблюдать осторожность при применении дабигатрана одновременно с позаконазолом.
Индукторы P-pg	
Следует избегать одновременного применения	
Рифампицин, препараты Зверобоя продырявленного, карбамазепин или фенитоин	Ожидается, что одновременное введение приведет к снижению концентрации дабигатрана в плазме крови. Предварительное применение зондового индуктора рифампицина в дозе 600 мг один раз в сутки в течение 7 дней снизило общий пик дабигатрана и общую экспозицию на 65,5 % и 67 % соответственно. Индуцирующий эффект уменьшился, что к 7 дню после прекращения лечения рифампицином привело к экспозиции дабигатрана, близкой к стандартной. Спустя еще 7 дней дальнейшего увеличения биодоступности не наблюдалось.
Ингибиторы протеазы, например, ритонавир	
Одновременное применение не рекомендуется	
Ритонавир и его комбинации с другими ингибиторами протеазы	Влияют на P-gp (как ингибитор либо индуктор). Не изучались и поэтому не рекомендуются для одновременного применения с дабигатрана этексилатом.
Субстраты P-gp	
Дигоксин	В исследовании, проведенном с участием 24 здоровых добровольцев, при применении дабигатрана этексилата одновременно с дигоксином не отмечали никаких изменений в отношении дигоксина и клинически

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

	значимых изменений в отношении экспозиции дабигатрана.

Антикоагулянты и антиагрегантные лекарственные препараты

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, дезирудин), тромболитические лекарственные препараты и АВК, ривароксабан или другие пероральные антикоагулянты (см. раздел 4.3.) и антиагрегантные лекарственные препараты, 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.), отметили, что одновременное применение других антикоагулянтов для приема внутрь или парентерального введения увеличивает частоту развития обширных кровотечений как при применении дабигатрана этексилата, так и варфарина примерно в 2,5 раза, что в основном связано с ситуациями при переходе с одного антикоагулянта на другой (см. раздел 4.3.). Кроме того, одновременное применение антиагрегантов, АСК или клопидогрела примерно вдвое увеличивало частоту развития обширных кровотечений при получении как дабигатрана этексилата, так и варфарина (см. раздел 4.4.).

НФГ можно вводить в дозах, необходимых для поддержания функционирования открытого центрального венозного или артериального катетера, или во время катетерной аблации при НФП (см. раздел 4.3.).

Таблица 8. Взаимодействия дабигатрана этексилата с антикоагулянтами и антиагрегантными лекарственными препаратами.

НПВП	НПВП, применяемые для кратковременной анальгезии, не связаны с повышенным риском развития кровотечения при применении в комбинации с дабигатрана этексилатом. В исследовании RE-LY при длительном применении НПВП повышали риск развития кровотечения примерно на 50 % при приеме как дабигатрана этексилата, так и варфарина.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Клопидогрел	У молодых здоровых добровольцев мужского пола применение дабигатрана этексилата одновременно с клопидогрелом не приводило к дальнейшему увеличению продолжительности капиллярного кровотечения по сравнению с монотерапией клопидогрелом. Кроме того, $AUC_{\tau,\ ss}$ и $C_{max,\ ss}$ дабигатрана и показатели коагуляции для эффекта дабигатрана или ингибирования агрегации тромбоцитов, как эффект клопидогрела, остались практически неизменными по сравнению с таковыми при комбинированном лечении и монотерапии. При одновременном применении нагрузочной дозы 300 мг или 600 мг клопидогрела и дабигатрана $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ увеличивались примерно на 30–40 % (см. раздел 4.4.).
АСК	Одновременное применение АСК и 150 мг дабигатрана этексилата два раза в сутки может увеличивать риск развития любого кровотечения с 12 % до 18 % и 24 % при получении дозы 81 мг и 325 мг АСК соответственно (см. раздел 4.4.).
НМГ	Не изучали подробно одновременное применение НМГ, таких как эноксапарин и дабигатрана этексилат. После перехода с 3-дневного курса лечения эноксапарином для п/к введения в дозе 40 мг один раз в сутки через 24 часа после введения последней дозы эноксапарина экспозиция дабигатрана была несколько ниже, чем после применения только дабигатрана этексилата (однократная доза 220 мг). Более высокая анти-FXa/FIIa активность наблюдалась после применения дабигатрана этексилата на фоне предварительного лечения эноксапарином по сравнению с активностью после лечения одним только дабигатрана этексилатом. Считается, что такая активность связана с остаточным эффектом лечения эноксапарином и не имеет клинического значения. Результаты других связанных с дабигатраном антикоагулянтных тестов не были значимо изменены на фоне предварительного лечения эноксапарином.

Другие взаимодействия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Таблица 9. Другие взаимодействия.

СИОЗС или СИОЗСН	
СИОЗС/ СИОЗСН	В исследовании RE-LY СИОЗС и СИОЗСН повышали риск развития кровотечения во всех группах лечения пациентов.
Вещества, влияющие на pH желудочного сока	
Пантопразол	При применении дабигатрана этексилата одновременно с пантопразолом наблюдали снижение значений AUC дабигатрана примерно на 30 %. В клинических исследованиях пантопразол и другие ИПП применяли одновременно с дабигатрана этексилатом и сопутствующее лечение ИПП не снижало эффективность дабигатрана этексилата.
Ранитидин	Применение ранитидина в комбинации с дабигатрана этексилатом не оказало клинически значимого влияния на степень всасывания дабигатрана.

Взаимодействия, связанные с метаболизмом дабигатрана этексилата и дабигатрана

Дабигатрана этексилат и дабигатран не метаболизируются системой цитохрома P450 и не оказывают в условиях *in vitro* воздействия на ферменты системы цитохрома P450 человека. Таким образом, никаких взаимодействий дабигатрана с соответствующими лекарственными препаратами не ожидается.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам с детородным потенциалом следует избегать наступления беременности при лечении препаратом Дабигатрана этексилат Сандоз.

Беременность

Данные о применении дабигатрана этексилата у беременных женщин ограничены.

В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3.). Потенциальный риск для человека неизвестен.

Препарат Дабигатрана этексилат Сандоз не следует применять во время беременности, если только клиническое состояние женщины не требует терапии дабигатрана этексилатом.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Лактация

Влияние дабигатрана этексилата на новорожденных (детей), находящихся на грудном вскармливании матерями, принимающими препарат, не обнаружено.

В период лечения препаратом Дабигатрана этексилат Сандоз грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Данные для человека отсутствуют.

В исследованиях на животных отмечали влияние дабигатрана этексилата на фертильность самок в виде уменьшения количества имплантаций и увеличения предимплантационных потерь при получении дозы 70 мг/кг препарата (что в 5 раз превышает уровень экспозиции в плазме крови по сравнению с таковым у пациентов). Других эффектов на фертильность у самок не отмечено. Влияния на фертильность самцов не регистрировали. В дозах, токсичных для матерей (что составляет 5–10-кратную экспозицию по сравнению с таковой в плазме крови у пациентов), у крыс и кроликов наблюдали снижение массы тела плода и эмбриофетальной жизнеспособности, а также увеличение вариабельности плода. В пренатальных и постнатальных исследованиях при дозах, токсичных для матери (что составляет 4-кратную экспозицию по сравнению с таковой в плазме крови у пациентов), наблюдали увеличение смертности плода.

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

Препарат Дабигатрана этексилат Сандоз не оказывает или оказывает несущественное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

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 %.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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 23 393 пациентов, получавших дабигатрана этексилат (см. Таблицу 10).

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота побочных эффектов, приведенных ниже в Таблице 10, определялась соответственно следующему (классификация Всемирной организации здравоохранения): очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100), редко (≥ 1/10000, но < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Таблица 10. Нежелательные реакции (НР).

Системно-органный класс/НР	**Частота развития**		
	Профилактика ВТЭ у пациентов после ортопедических операций	**Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с НФП**	**Лечение ТГВ/ТЭЛА и профилактика ТГВ/ТЭЛА**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			
Анемия	Нечасто	Часто	Нечасто
Снижение уровня гемоглобина	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
Тромбоцитопения	Редко	Нечасто	Редко

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Снижение уровня гематокрита	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нейтропения	Частота неизвестна	Частота неизвестна	Частота неизвестна
Агранулоцитоз	Частота неизвестна	Частота неизвестна	Частота неизвестна
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	Частота неизвестна	Частота неизвестна	Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы			
Внутричерепное кровоизлияние	Редко	Нечасто	Редко
Нарушения со стороны сосудов			
Гематома	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Кровоизлияние	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			

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Желудочно-кишечное кровотечение	Нечасто	Часто	Часто
Боль в животе	Редко	Часто	Нечасто
Диарея	Нечасто	Часто	Нечасто
Диспепсия	Редко	Часто	Часто
Тошнота	Нечасто	Часто	Нечасто
Кровотечение из прямой кишки	Нечасто	Нечасто	Часто
Геморроидальное кровотечение	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 показателей функции печени от нормы	Часто	Нечасто	Нечасто
Повышение активности аланинаминотрансфер	Нечасто	Нечасто	Нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

азы (АЛТ) в плазме крови			
Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) в плазме крови	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Повышение активности ферментов печени в плазме крови	Нечасто	Редко	Нечасто
Гипербилирубинемия	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			
Кровоизлияние в кожу	Нечасто	Часто	Часто
Алопеция	Частота неизвестна	Частота неизвестна	Частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			
Гемартроз	Нечасто	Редко	Нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			
Урогенитальное кровотечение, включая гематурию	Нечасто	Часто	Часто
Общие расстройства и нарушения в месте введения			
Кровотечение из места инъекции	Редко	Редко	Редко
Кровотечение из места введения катетера	Редко	Редко	Редко

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Кровянистые выделения	Редко	-	-
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций			
Посттравматическое кровотечение	Нечасто	Редко	Нечасто
Кровотечение из места операционного доступа	Редко	Редко	Редко
Гематома после проведения обработки раны	Нечасто	-	-
Кровотечение из операционной раны	Нечасто	-	-
Анемия в послеоперационном периоде	Редко	-	-
Выделения из раны после проведения процедуры	Нечасто	-	-
Выделение из раны	Нечасто	-	-
Хирургические и терапевтические манипуляции			
Дренаж раны	Редко	-	-
Дренаж после обработки раны	Редко	-	.

Описание отдельных нежелательных реакций

Геморрагические осложнения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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 и/или анемии. В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (например, желудочно-кишечного тракта, 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 развилось НР (кровотечение).

	Дабигатрана этексилат 150 мг	**Дабигатрана этексилат 220 мг**	**Эноксапарин N (%)**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

	N (%)	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 эмболии у пациентов с НФП.

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

	Дабигатрана этексилат 110 мг два раза в сутки N (%)	**Дабигатрана этексилат 150 мг два 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 %)
Желудочно-кишечное 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 %)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Пациенты были рандомизированы на группы: дабигатрана этексилат в дозе 110 мг два раза в сутки и дабигатрана этексилат в дозе 150 мг два 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 два 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 два 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 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 %.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

	Дабигатрана этексилат 150 мг два 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-кишечное кровотечение	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90, 1,82)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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 исследования 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 два 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 значимое кровотечение	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41; 0,72)
Любое кровотечение	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61; 0,83)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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 кровотечения 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 были 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 два 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*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Обширное кровотечение/клинически значимое кровотечение	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43; 5,07)
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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефоны: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Факс: +7 (495) 698-15-73

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

4.9. Передозировка

Дозы дабигатрана этексилата, превышающие рекомендуемые, подвергают пациента повышенному риску развития кровотечения.

При подозрении на передозировку дабигатрана этексилатом проведение исследования коагулограммы может помочь определить риск развития кровотечения (см. разделы 4.4. и 5.1.). Калиброванное количественное определение рТВ или его мониторинг позволяют прогнозировать время достижения определенных сывороточных концентраций дабигатрана (см. раздел 5.1.), в том числе при проведении дополнительных мер (например, в начале диализа).

При избыточном угнетении свертываемости крови применение препарата прекращают. Учитывая основной путь выведения дабигатрана (почками), рекомендуется обеспечить адекватный диурез. Поскольку дабигатран обладает низкой способностью к связыванию с белками плазмы крови, препарат может выводиться при гемодиализе, однако клинический опыт по использованию диализа в этих ситуациях ограничен (см. раздел 5.2.).

Лечение

При развитии кровотечения лечение дабигатрана этексилатом необходимо прекратить и диагностировать источник кровотечения. В зависимости от клинической ситуации по усмотрению врача следует проводить соответствующее поддерживающее лечение, такое, как хирургический гемостаз или восполнение объема циркулирующей крови (ОЦК).

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 Сандоз (см. раздел 4.4.).

При передозировке препаратом Дабигатрана этексилат Сандоз (в случае отсутствия возможности применения специфического антагониста дабигатрана) возможно применение концентратов факторов свертывания (активированных или неактивированных) или рекомбинантного фактора VIIa. Существуют экспериментальные данные, подтверждающие участие этих лекарственных средств в нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана, однако данные об их эффективности и возможности риска повторного

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

развития тромбоэмболии очень ограничены. После применения рекомендованных концентратов факторов свертывания крови результаты коагулограммы могут искажаться. Следует проявлять осторожность при интерпретации результатов коагулограммы.

В случае развития тромбоцитопении и при применении антиагрегантов длительного действия может быть рассмотрен вопрос о применении тромбоцитарной массы.

Симптоматическое лечение должно проводиться в соответствии с назначением врача.

При обширном кровотечении следует рассмотреть возможность консультации гематолога.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; прямые ингибиторы 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 в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и путем гидролиза, катализируемого эстеразами, в печени и плазме крови превращается в дабигатран. Дабигатран является мощным конкурентным обратимым прямым ингибитором тромбина и основным активным веществом в плазме крови.

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

Фармакодинамические эффекты

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

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 антикоагуляционного эффекта, особенно при высоких концентрациях дабигатрана в плазме крови. Хотя высокий показатель АЧТВ следует интерпретировать с 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 связано с повышенным риском развития кровотечения.

Профилактика ВТЭ у пациентов после ортопедических операций

В равновесном состоянии (после 3-го дня) геометрическая средняя максимальная концентрация (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 24 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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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 один 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 один 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.

Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с НФП, 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 два 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 два раза в сутки:

- 90-й процентиль концентрации дабигатрана в плазме крови, измеренный на минимальном уровне (10–16 часов после приема предыдущей дозы), составлял около 200 нг/мл;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

- 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 два 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 два 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;
- 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 два раза в сутки с целью профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА, отсутствуют.

Клиническая эффективность и безопасность

Этническое происхождение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

Профилактика ВТЭ у пациентов после обширного хирургического вмешательства по протезированию 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 хирургического вмешательства и последующей поддерживающей дозы 150 или 220 мг один 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 один раз в сутки, который применяли накануне и после вмешательства.

Показана эквивалентность антитромботического эффекта дабигатрана этексилата при применении 150 мг и 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 системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с НФП, с одним или несколькими факторами риска

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 два 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 два раза в сутки) достоверно снижало риск ишемического и геморрагического инсультов, сердечно-сосудистой смертности, внутричерепных кровотечений и общей частоты кровотечений по сравнению с варфарином. Меньшая доза дабигатрана характеризовалась существенно более низким риском больших кровотечений по сравнению с варфарином.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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 аблации у пациентов с пароксизмальной или персистирующей фибрилляцией предсердий, получающих непрерывный курс дабигатрана этексилата в дозе 150 мг (1 капсула) два 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.

Пациенты, перенесшие ЧКВ со стентированием

Результаты открытого рандомизированного исследования RE-DUAL PCI продемонстрировали, что применение дабигатрана этексилата в дозе 150 мг два раза в сутки, либо в дозе 110 мг два раза в сутки в комбинации с клопидогрелом или тикагрелором у пациентов с НФП, перенесших ЧКВ со стенированием, характеризуется меньшим риском развития первичной конченой 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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 протезированным клапаном 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 этекслат был назначен в раннем периоде (на 3 день) после хирургической замены клапана сердца (см. раздел 4.3.).

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

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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.

Профилактика рецидивирующего ТГВ и ТЭЛА у взрослых пациентов (профилактика ТГВ/ТЭЛА)

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 два 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 АВК, было уставлено, что дабигатран превосходил плацебо в отношении профилактики рецидивирующего симптоматического ТГВ/ТЭЛА, включая случаи смерти от неустановленной причины; снижение риска за период лечения составило 92 % (p < 0,0001).

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

Показатели функции печени

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

вещества дабигатрана является преобладающей метаболической реакцией. Абсолютная биодоступность дабигатрана после приема внутрь составила примерно 6,5 %.

После приема внутрь у здоровых добровольцев фармакокинетический профиль дабигатрана в плазме крови характеризуется быстрым увеличением его концентрации в плазме крови, при этом C_{max} достигается в течение 0,5 и 2,0 часов после приема.

Абсорбция

При применении 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 крови. C_{max} в плазме крови отмечается через 6 часов после применения дабигатрана этексилата. Следует отметить, что такие факторы, как анестезия, парез желудочно-кишечного тракта и хирургическая операция могут иметь значение в замедлении всасывания независимо от лекарственной формы препарата. Снижение скорости всасывания препарата отмечается обычно только в день операции. В последующие дни всасывание дабигатрана происходит быстро, с достижением C_{max} через 2 часа после его приема внутрь.

Прием пищи не влияет на биодоступность дабигатрана этексилата, однако время достижения C_{max} возрастает на 2 часа.

Значения C_{max} и AUC были пропорциональны принятой внутрь дозе.

При приеме дабигатрана этексилата в виде пеллет без специальной капсульной оболочки, изготовленной из гипромеллозы, биодоступность дабигатрана по сравнению с лекарственной формой в капсулах может увеличиваться примерно на 75 % при однократном приеме и примерно на 37 % при достижении равновесного состояния. Поэтому следует сохранять целостность капсул, изготовленных из гипромеллозы, при применении препарата с тем, чтобы избежать непреднамеренного повышения биодоступности дабигатрана этексилата (см. раздел 4.2.).

Распределение

Наблюдалось независимое связывание дабигатрана с белками плазмы крови человека при низкой (34–35 %) его концентрации. Объем распределения дабигатрана составляет 60–70 л

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

и превосходит объем общего содержания воды в организме, что указывает на умеренное распределение дабигатрана в тканях.

Биотрансформация

Метаболизм и выведение дабигатрана изучали после однократного внутривенного введения радиоактивного меченого дабигатрана здоровым мужчинам. После внутривенного введения радиоактивная метка дабигатрана выводилась в основном почками (85 %). Выведение через кишечник составляло 6 % от введенной дозы. Степень извлечения общей радиоактивности составляла 88–94 % от введенной дозы через 168 часов после введения дозы.

Дабигатран подвергается конъюгации с образованием фармакологически активных ацилглюкуронидов. Существуют четыре позиционных изомера, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-ацилглюкуронид, каждый из которых составляет менее 10 % от общего количества дабигатрана в плазме крови. Следы других метаболитов обнаруживаются только при использовании высокочувствительных аналитических методов. Как правило, дабигатран выводится в неизмененном виде почками со скоростью примерно 100 мл/мин, соответствующей скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Элиминация

Концентрация дабигатрана в плазме крови продемонстрировала биэкспоненциальное снижение со средним конечным периодом полувыведения ($T_{1/2}$) 11 часов у здоровых добровольцев пожилого возраста. После многократного применения препарата конечный $T_{1/2}$ составил около 12–14 часов. $T_{1/2}$ не зависел от принятой внутрь дозы. $T_{1/2}$ удлиняется при нарушении функции почек, что отражено в Таблице 16.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Почечная недостаточность

В исследованиях I фазы экспозиция (AUC) дабигатрана после приема внутрь примерно в 2,7 раз выше у добровольцев с умеренной почечной недостаточностью (КК 30–50 мл/мин), чем у добровольцев без нарушений функции почек.

У небольшого числа добровольцев с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК 10–30 мл/мин) AUC дабигатрана была примерно в 6 раз выше, а $T_{1/2}$ примерно в 2 раза длиннее, чем у пациентов без почечной недостаточности (см. разделы 4.2., 4.3. и 4.4.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Таблица 16. $T_{1/2}$ совокупного дабигатрана у здоровых участников и участников с нарушением функции почек

СКФ, [мл/мин]	**Средний геометрический (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, экспозицию дабигатрана (минимальное и пиковое значения) оценивали в проспективном открытом рандомизированном фармакокинетическом исследовании у пациентов с НФП и нарушением функции почек тяжелой степени (определяемой как клиренс креатинина [КК] 15–30 мл/мин), получающих дабигатрана этексилат 75 мг два раза в сутки.

Такой режим привел к средней геометрической минимальной концентрации (C_{min}), равной 155 нг/мл (gCV – 76,9 %), измеренной непосредственно перед получением следующей дозы, и к средней геометрической C_{max}, равной 202 нг/мл (gCV 70,6 %), измеренной через два часа после получения последней дозы.

Выведение дабигатрана посредством гемодиализа исследовали у 7 пациентов почечной недостаточностью в терминальной стадии без фибрилляции предсердий. Диализ проводили со скоростью потока диализата 700 мл/мин, продолжительностью 4 часа и скоростью кровотока 200 мл/мин или 350–390 мл/мин. Это привело к снижению от 50 % до 60 % концентрации дабигатрана соответственно. Количество вещества, выводимого посредством диализа, пропорционально скорости кровотока до 300 мл/мин. Антикоагулянтная активность дабигатрана снижалась по мере уменьшения его концентрации в плазме крови; процедура не влияла на соотношение фармакокинетика/фармакодинамика.

Пациенты пожилого возраста

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Специфические фармакокинетические исследования I фазы с участием пациентов пожилого возраста продемонстрировали увеличение AUC на 40 % – 60 % и C_{max} – более чем на 25 % по сравнению с таковыми у молодых добровольцев.

Влияние возраста на экспозицию дабигатрана подтвердили в исследовании RE-LY с более высокой C_{min} примерно на 31 % у пациентов в возрасте ≥ 75 лет и примерно на 22 % более низкой минимальной концентрацией у пациентов в возрасте < 65 лет по сравнению пациентами в возрасте от 65 до 75 лет (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Печеночная недостаточность

Не наблюдали изменений в экспозиции дабигатрана у 12 участников с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) по сравнению с 12 пациентами из контрольной группы (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Масса тела

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 %) добровольцев относились к группе пациентов с массой тела ≥ 50 кг и < 100 кг, явных различий не отмечали (см. разделы 4.2. и 4.4.). Доступны ограниченные клинические данные для пациентов с массой тела < 50 кг.

Пол

Экспозиция действующего вещества в исследованиях первичной профилактики ВТЭ была примерно на 40–50 % выше у пациентов женского пола; коррекция дозы препарата не требуется.

Этническое происхождение

Не регистрировали клинически значимые межэтнические различия между пациентами европеоидной расы, афроамериканцами, латиноамериканцами, японцами или китайцами в отношении фармакокинетики и фармакодинамики дабигатрана.

Фармакокинетические взаимодействия

Исследования взаимодействия в условиях *in vitro* не показали ингибирования или индукции основных изоферментов системы цитохрома Р450. Это было подтверждено исследованиями в условиях *in vivo* на здоровых добровольцах, которые не

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

продемонстрировали взаимодействия между этим лечением и следующими действующими веществами: аторвастатином (изофермент CYP3A4), дигоксином (взаимодействие с переносчиком для P-gp) и диклофенаком (изофермент CYP2C9).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы

- винная кислота (в виде пеллет);
- гипромеллоза;
- тальк;
- гидроксипропилцеллюлоза;
- натрия кроскармеллоза;
- магния стеарат.

Оболочка капсулы

- титана диоксид;
- гипромеллоза.

Черная печатная краска

- шеллак (E904);
- этиловый спирт безводный (E1510);
- изопропиловый спирт;
- бутиловый спирт;
- пропиленгликоль (E1520);
- концентрированный раствор аммиака (E527);
- железа оксид черный (E172);
- калия гидроксид (E525);
- вода очищенная.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C в оригинальной упаковке (блистер в картонной пачке).

6.5. Характер и содержание упаковки

Первичная упаковка

По 10 капсул в блистер из Al/Al фольги.

Вторичная упаковка

По 1, 3, 6 или 18 блистеров по 10 капсул вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.
Примечание: с целью контроля первого вскрытия с двух сторон картонной пачки допускается наличие прозрачных наклеек.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения
Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна
Телефон: +386 1 580 3332
Факс: +386 1 568 3517
E-mail: info.sandoz@sandoz.com

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2023 № 7803
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Сандоз», 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70;

Телефон: +7 (495) 660-75-09;

Факс: +7 (495) 660-75-10.

E-mail: drug.safety_russia@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002239)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 26.04.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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