

# Дабигатрана этексилат Канон

(МНН: Дабигатрана этексилат)

## Руководство для медицинских работников

2024 г.



ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия, 141100, Московская обл., г. Щелково, ул. Заречная, д. 105



Тел.: +7 (495) 797-99-54, факс: +7 (495) 797-96-63, [www.canonpharma.ru](http://www.canonpharma.ru)

**Руководство для медицинских работников  
по назначению препарата Дабигатрана этексилат Канон**

Данный перечень рекомендаций разработан для минимизации частоты кровотечений при применении ЛП Дабигатран этексилат Канон.

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ЛП ДАБИГАТРАН ЭТЕКСИЛАТ КАНОН:**

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

**КОНСУЛЬТАЦИЯ ПАЦИЕНТА**

Для удобства предоставления информации разработана карточка-памятка для пациентов.

Пациент должен быть проинструктирован о необходимости:

- постоянного ношения с собой карточки-памятки;
- предъявления карточки-памятки при обращении за медицинской помощью;
- сообщения медицинскому персоналу о том, что получает ЛП Дабигатрана этексилат Канон.

Пациент должен быть проинформирован о необходимости соблюдения режима приема препарата; о ранних симптомах кровотечения, а также о том, когда следует обратиться за медицинской помощью.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

С целью минимизации риска кровотечений, ЛП Дабигатрана этексилат Канон противопоказан при:



- тяжелой степени почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) <30 мл/мин).
- активном клинически значимом кровотечении.
- поражении органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии.
- наличии состояний, при которых повышен риск больших кровотечений, в том числе: имеющихся или недавних изъязвлениях желудочно-кишечного тракта, наличии злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнем повреждении головного или спинного мозга, недавней операции на головном или спинном мозге или офтальмологической операции, недавнем внутричерепном кровоизлиянии, наличии или подозрении на варикозно-расширенные вены пищевода, врожденных артериовенозных дефектах, сосудистых аневризмах или больших внутрипозвоночных или внутримозговых сосудистых аномалиях.
- одновременном назначении любых других антикоагулянтов, в том числе, нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера или при выполнении катетерной аблации при фибрилляции предсердий.
- одновременном назначении мощных ингибиторов Р-гликопротеина: кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронедарона.
- нарушении функции печени и заболеваниях печени, которые могут повлиять на выживаемость.

## РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ ЛП ДАБИГАТРАНА ЭТЕКСИЛАТ КАНОН

Рекомендуемые дозы и продолжительность терапии для первичной профилактики венозных тромбоемболии при ортопедических операциях.

	<b>Начало лечения в день операции через 1–4 часа после завершения операции</b>	<b>Начало приема поддерживающей дозы в первый день после операции</b>	<b>Продолжительность приема поддерживающей дозы</b>
Пациенты после планового тотального эндопротезирования коленного сустава	1 капсула по 110 мг	220 мг 1 раз в сутки (2 капсулы по 110 мг)	10 дней
Пациенты после планового тотального эндопротезирования тазобедренного сустава			28–35 дней
<b>Рекомендовано снижение дозы</b>			
Пациенты с умеренным нарушением функции почек (КК 30–50 мл/мин)	1 капсула по 75 мг	150 мг 1 раз в сутки (2 капсулы по 75 мг)	10 дней (эндопротезирование коленного сустава) или 28–35 дней (эндопротезирование тазобедренного сустава)
Пациенты, которые одновременно принимают верапамил, амиодарон, хинидин			
Пациенты в возрасте 75 лет или старше			



Рекомендуемые дозы ЛП Дабигатрана этексилат Канон для профилактики инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов (в возрасте от 18 лет) с неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска; лечение и профилактика рецидивов острого тромбоза глубоких вен и/или тромбоэмболии легочной артерии и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями у взрослых пациентов (в возрасте от 18 лет)

	Рекомендуемая доза
Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска	Суточная доза 300 мг (1 капсула по 150 мг 2 раза в сутки).
Лечение и профилактика рецидивов острого тромбоза глубоких вен и/или тромбоэмболии легочной артерии и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями	Суточная доза 300 мг (1 капсула по 150 мг 2 раза в сутки) после парентерального лечения антикоагулянтом, проводящегося в течение, как минимум, 5 дней.
<b>Рекомендовано снижение дозы</b>	
Пациенты старше 80 лет	Суточная доза 220 мг (1 капсула по 110 мг 2 раза в сутки)
Пациенты, получающие верапамил	
<b>Снижение дозы по усмотрению врача</b>	
Пациенты 75–80 лет	Суточная доза 300 мг или 220 мг должна выбираться на основе индивидуальной оценки риска тромбоэмболии и риска кровотечения
Пациенты с умеренным нарушением функции почек (КК 30–50 мл/мин)	
Пациенты с эзофагитом, гастритом или гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью	
Другие пациенты с повышенным риском кровотечения	

Длительность применения для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий и тромбозе глубоких вен/тромбоэмболии легочной артерии

Показание	Длительность применения
Профилактика инсульта при фибрилляции предсердий	Терапия должна продолжаться пожизненно.
Тромбоз глубоких вен/тромбоэмболия легочной артерии	Продолжительность терапии должна быть определена индивидуально после тщательной оценки эффективности лечения и риска кровотечения. Короткая продолжительность терапии (по крайней мере 3 месяца) должна рассматриваться при наличии транзиторных факторов риска (например, недавняя операция, травма, иммобилизация), а более длительная продолжительность терапии – при наличии постоянных факторов риска или при идиопатическом тромбозе глубоких вен/тромбоэмболии легочной артерии



## **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ**

Капсулы следует принимать внутрь независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Необходимо проинформировать пациента о том, что не следует вскрывать капсулу, так как это может увеличить риск развития кровотечения.

## **ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ПОЧЕК ДО И ВО ВРЕМЯ ТЕРАПИИ ЛП ДАБИГАТРАН ЭТЕКСИЛАТ КАНОН**

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

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

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

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

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



## ИЗМЕНЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Переход от применения ЛП Дабигатрана этексилат Канон к парентеральному применению антикоагулянтов

Парентеральное применение антикоагулянтов следует начинать через 12 часов после приема последней дозы ЛП Дабигатрана этексилат Канон.

Переход от парентерального применения антикоагулянтов к применению ЛП Дабигатрана этексилат Канон

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

Переход от применения ЛП Дабигатрана этексилат Канон к применению антагонистов витамина К

При  $КК \geq 50$  мл/мин прием антагонистов витамина К может быть начат за 3 дня, а при  $КК \geq 30$ – $< 50$  мл/мин – за 2 дня до отмены ЛП Дабигатрана этексилат Канон.

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

Переход от применения антагонистов витамина К к применению ЛП Дабигатрана этексилат Канон

Применение антагонистов витамина К прекращают, применение ЛП Дабигатрана этексилат Канон возможно при  $МНО < 2,0$ .

## ФАКТОРЫ РИСКА, КОТОРЫЕ МОГУТ ПОВЫШАТЬ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ

Фармакодинамические и фармакокинетические факторы	и	Возраст $\geq 75$ лет
Факторы, повышающие концентрацию дабигатрана в плазме крови	и	Большие: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Умеренное нарушение функции почек (КК 30-50 мл/мин)</li> <li>• Мощные ингибиторы Р-гликопротеина</li> <li>• Слабые и умеренные ингибиторы Р-гликопротеина (например, амиодарон, верапамил, хинидин и тикагрелор)</li> </ul> Малые: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Низкая масса тела (&lt;50 кг)</li> </ul>
Фармакодинамические взаимодействия	и	Одновременное применение: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ацетилсалициловая кислота и других ингибиторов агрегации тромбоцитов, таких как клопидогрел</li> <li>• НПВП</li> <li>• Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина</li> <li>• Других лекарственных препаратов, которые могут нарушать гемостаз</li> </ul>
Заболевания/процедуры особыми геморрагическими рисками	и	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Врожденные или приобретенные нарушения свертываемости крови</li> <li>• Тромбоцитопения или функциональные дефекты тромбоцитов</li> <li>• Недавно проведенная биопсия или перенесенная обширная травма</li> <li>• Бактериальный эндокардит</li> <li>• Эзофагит, гастрит или гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь</li> </ul>

При назначении ЛП Дабигатрана этексилат Канон *пациентам пожилого возраста* рекомендуется коррекция доз.

*Пациентам с повышенным риском кровотечения* показано тщательное клиническое наблюдение (на предмет выявления признаков кровотечений или анемии). Решение о выборе дозы препарата принимается по усмотрению врача на основании оценки потенциальной пользы и риска для пациентов. Оценка параметров коагуляции может помочь выявить пациентов с повышенным риском кровотечения, вызванным чрезмерным воздействием дабигатрана.

Если у пациентов с высоким риском кровотечения выявлено чрезмерное воздействие дабигатрана, рекомендуется уменьшить дозу до 220 мг (1 капсула по 110 мг 2 раза в сутки). Когда возникает клинически значимое кровотечение, лечение следует прервать.





У пациентов с гастритом, эзофагитом или гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью может быть рассмотрено снижение дозы из-за повышенного риска желудочно-кишечного кровотечения.

Терапия ЛП Дабигатрана этексилат Канон у пациентов с тяжелым нарушением функции почек ( $КК < 30$  мл/мин) противопоказана.

Коррекции дозы не требуется у пациентов с легким нарушением функции почек ( $КК 50 \leq 80$  мл/мин). Для пациентов с умеренным нарушением функции почек ( $КК 30-50$  мл/мин) рекомендуется коррекция дозы и тщательное клиническое наблюдение.

При одновременном применении амиодарона или хинидина коррекции дозы не требуется.

Снижение дозы рекомендуется для пациентов, которые одновременно получают верапамил.

Одновременное назначение мощных ингибиторов Р-гликопротеина: кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронедарона и любых других антикоагулянтов, в том числе, нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.) противопоказано (за исключением случаев перехода лечения с или на препарат Дабигатран этексилат Канон или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера или при выполнении катетерной аблации при фибрилляции предсердий).

Тщательное наблюдение в отношении признаков кровотечения рекомендуется у пациентов, одновременно получающих НПВП, ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

За пациентами с массой тела менее 50 кг рекомендуется клиническое наблюдение.



## **ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ, КОТОРЫЕ ПРИНИМАЮТ ЛП**

### **ДАБИГАТРАНА ЭТЕКСИЛАТ КАНОН**

#### Хирургические вмешательства и инвазивные процедуры

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

Проведение кардиоверсии не требует перерыва в приеме ЛП Дабигатрана этексилат Канон. Выполнение катетерной аблации при фибрилляции предсердий у пациентов, получающих ЛП Дабигатрана этексилат Канон в дозе 150 мг (1 капсула) 2 раза в сутки, не требует перерыва в приеме препарата.

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

#### Экстренные хирургические вмешательства и процедуры

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

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

#### Срочные хирургические вмешательства/процедуры

ЛП Дабигатрана этексилат Канон следует временно отменить. Срочное хирургическое вмешательство или процедуру, при наличии такой возможности, целесообразно выполнять не ранее, чем через 12 часов после последнего приема ЛП Дабигатрана этексилат Канон.

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



### Плановые хирургические вмешательства

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

Правила отмены ЛП Дабигатрана этексилат Канон перед инвазивными или хирургическими процедурами.

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

### Спинальная анестезия/эпидуральная анестезия/люмбальная пункция

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

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

### Послеоперационная фаза

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

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



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

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

**ЗНАЧЕНИЯ КОАГУЛЯЦИОННЫХ ТЕСТОВ И ИХ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ**

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

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

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

<b>Показания:</b> Фибрилляция предсердий Тромбоз глубоких вен Тромбоэмболия легочной артерии	
<b>Показатель</b>	<b>Значение показателя (в момент достижения минимальной концентрации препарата в крови)</b>
рТВ [нг/мл]	>200
ЭВС [кратность превышения верхней границы нормы]	>3
аЧТВ [кратность превышения верхней границы нормы]	>2
<b>МНО</b>	Не следует выполнять





## ПЕРЕДОЗИРОВКА

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

Чрезмерная антикоагуляция может потребовать временного прекращения лечения ЛП Дабигатрана этексилат Канон. Поскольку дабигатран в основном выводится почками, следует поддерживать адекватный диурез. В связи с тем, что степень связывания с белками плазмы крови низкая, дабигатран может выводиться с помощью диализа.

## ЛЕЧЕНИЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ

В случае гемorragических осложнений лечение ЛП Дабигатрана этексилат Канон следует прекратить и установить источник кровотечения. В зависимости от клинической ситуации следует использовать соответствующие поддерживающие методы лечения, например, хирургический гемостаз или восстановление объема циркулирующей крови, по решению врача.

Для ситуаций, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтной активности, существует специфический антагонист фармакодинамического действия дабигатрана – идаруцизумаб, введение которого позволяет нейтрализовать антикоагулянтный эффект ЛП Дабигатрана этексилат Канон.

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





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

### **Сообщение о побочных реакциях**

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

*Российская Федерация*

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, Российская Федерация, г. Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Интернет-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Можно также сообщить о побочных реакциях в ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия 141100, Московская обл., Щелковский район, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.