

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gribero, 75 mg, kapsułki, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 75 mg dabigatranu eteksyłanu (w postaci mezyłanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Kapsułka rozmiaru 2 z białym, nieprzezroczystym wieczkiem z nadrukiem „MD” oraz białym nieprzezroczystym korpusem z nadrukiem „75”, wykonanym czarnym tuszem. Kapsułka zawiera mieszkankę peletek w kolorach od białego do jasnożółtego i jasnożółtego granulatu. Kapsułka ma wymiary około 17,9 mm x 6,4 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Prewencja pierwotna żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych - ŻChZZ (VTE, ang. *venous thromboembolic events*) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego.

Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży od momentu, gdy dziecko potrafi połykać miękkie pokarmy, do wieku poniżej 18 lat.

Postaci farmaceutyczne odpowiednie dla wieku, patrz punkt 4.2.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Produkt leczniczy Gribero w postaci kapsułek może być stosowany u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 8 lat lub starszych, potrafiących połykać kapsułki w całości. Dabigatran eteksyłanu w postaci granulatu powlekanego może być stosowany u dzieci w wieku poniżej 12 lat od momentu, gdy dziecko potrafi połykać miękkie pokarmy.

Produkt leczniczy Gribero jest dostępny wyłącznie w postaci kapsułek twardych. U dzieci w wieku poniżej 8 lat należy stosować inne produkty.

W przypadku zmiany postaci farmaceutycznej może zaistnieć konieczność zmiany przepisanej dawki. Dawkę podaną w odpowiedniej tabeli dawkowania danej postaci farmaceutycznej należy przepisać na podstawie masy ciała i wieku dziecka.

### **Prewencja pierwotna ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych**

Informacje na temat zalecanych dawek dabigatranu eteksylanu i czasu trwania leczenia w prewencji pierwotnej ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych przedstawiono w tabeli 1.

**Tabela 1 Zalecenia dotyczące dawkowania i czas trwania leczenia w prewencji pierwotnej ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych**

|                                                                                                  | Rozpoczęcie leczenia w dniu zabiegu chirurgicznego w ciągu od 1 do 4 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego | Rozpoczęcie leczenia dawką podtrzymującą w pierwszym dniu po zabiegu chirurgicznym | Czas trwania leczenia dawką podtrzymującą                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Pacjenci po przebytej planowej alloplastyce stawu kolanowego                                     | jedna kapsułka dabigatranu eteksylanu o mocy 110 mg                                                               | 220 mg dabigatranu eteksylanu raz na dobę w postaci 2 kapsułek o mocy 110 mg       | 10 dni                                                                               |
| Pacjenci po przebytej planowej alloplastyce stawu biodrowego                                     |                                                                                                                   |                                                                                    | 28-35 dni                                                                            |
| <b><u>Zalecane zmniejszenie dawki</u></b>                                                        |                                                                                                                   |                                                                                    |                                                                                      |
| Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny, CrCL 30-50 mL/minutę) | jedna kapsułka dabigatranu eteksylanu o mocy 75 mg                                                                | 150 mg dabigatranu eteksylanu raz na dobę w postaci 2 kapsułek o mocy 75 mg        | 10 dni (alloplastyka stawu kolanowego) lub 28-35 dni (alloplastyka stawu biodrowego) |
| Pacjenci jednocześnie przyjmujący werapamil*, amiodaron, chinidynę                               |                                                                                                                   |                                                                                    |                                                                                      |
| Pacjenci w wieku 75 lat lub starsi                                                               |                                                                                                                   |                                                                                    |                                                                                      |

\* Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek jednocześnie leczeni werapamilem, patrz „Szczególne grupy pacjentów”

W przypadku obu zabiegów chirurgicznych należy odsunąć w czasie rozpoczęcie leczenia, jeżeli nie zostanie zapewniona hemostaza. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w dniu zabiegu chirurgicznego, wówczas należy je rozpocząć od podania 2 kapsułek raz na dobę.

### **Ocena czynności nerek przed i w trakcie leczenia dabigatranem eteksylanem**

U wszystkich pacjentów, a szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku (>75 lat), ponieważ w tej grupie wiekowej zaburzenia czynności nerek mogą być częste:

- przed rozpoczęciem leczenia dabigatranem eteksylanem należy ocenić czynność nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny (CrCL) w celu wykluczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (np. CrCL <30 mL/minutę) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2)
- czynność nerek należy również ocenić, gdy podejrzewa się pogorszenie czynności nerek podczas leczenia (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania pewnych produktów leczniczych).

Metodą przeznaczoną do oceny czynności nerek (CrCL w mL/minutę) jest metoda Cockcroft-Gault.

### **Pominięcie dawki**

Zaleca się kontynuację stosowania pozostałych dawek dobowych dabigatranu eteksylanu o tej samej porze następnego dnia.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełniania pominiętej dawki.

#### Przerwanie stosowania dabigatranu eteksylanu

Nie należy przerywać leczenia dabigatranem eteksylanem bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem. Należy pouczyć pacjentów, aby skontaktowali się z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów ze strony układu pokarmowego, takich jak niestrawność (patrz punkt 4.8).

#### Zmiana leczenia

Z dabigatranu eteksylanu na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo:

Po podaniu ostatniej dawki dabigatranu eteksylanu zaleca się odczekać 24 godziny przed zmianą na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo (patrz punkt 4.5).

Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na dabigatran eteksylan:

Należy przerwać podawanie pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego i rozpocząć podawanie dabigatranu eteksylanu od 0 do 2 godzin przed zaplanowanym terminem podania następnej dawki pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego, lub w czasie przerwania stosowania w przypadku leczenia ciągłego (np. dożylnego podawania niefrakcjonowanej heparyny (UFH, ang. *Unfractionated Heparin*) (patrz punkt 4.5).

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Stosowanie dabigatranu eteksylanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCL <30 mL/minutę) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCL 30-50 mL/minutę) zaleca się zmniejszenie dawki (patrz tabela 1 powyżej oraz punkty 4.4 i 5.1).

*Stosowanie dabigatranu eteksylanu jednocześnie ze słabymi do umiarkowanych inhibitorami P-glikoproteiny (P-gp), np. amiodaronem, chinidyną lub werapamilem*

Dawkę produktu leczniczego należy zmniejszyć w sposób wskazany w tabeli 1 (patrz również punkty 4.4 i 4.5). W takim przypadku dabigatran eteksylan oraz wyżej wymienione produkty lecznicze powinny być przyjmowane jednocześnie.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek jednocześnie leczonych werapamilem należy rozważyć zmniejszenie dawki dabigatranu eteksylanu do 75 mg na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 75 lat) zaleca się zmniejszenie dawki (patrz tabela 1 powyżej oraz punkty 4.4 i 5.1).

##### *Masa ciała*

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego w zalecanym dawkowaniu u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 50 kg lub większej niż 110 kg jest bardzo ograniczone. Na podstawie dostępnych danych klinicznych i właściwości farmakokinetycznych nie jest konieczna modyfikacja dawkowania (patrz punkt 5.2), jednak zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna pacjenta (patrz punkt 4.4).

## *Płeć*

Nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2).

## *Dzieci i młodzież*

Stosowanie dabigatranu eteksylanu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu „prewencja pierwotna ŻChZZ u pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego”.

### **Leczenie ŻChZZ i prewencja nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży**

W przypadku leczenia ŻChZZ u dzieci i młodzieży leczenie należy rozpocząć po terapii lekiem przeciwzakrzepowym podawanym pozajelitowo przez przynajmniej 5 dni. W przypadku prewencji nawrotów ŻChZZ leczenie należy rozpocząć po uprzedniej terapii.

Dabigatran eteksylan w postaci kapsułek należy przyjmować dwa razy na dobę, jedną dawkę rano i jedną dawkę wieczorem, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Odstęp między dawkami powinien wynosić w miarę możliwości 12 godzin.

Zalecana dawka dabigatranu eteksylanu w postaci kapsułek zależy od masy ciała i wieku pacjenta, jak przedstawiono w tabeli 2. W trakcie leczenia dawkę należy dostosowywać do masy ciała i wieku.

Dla zakresów masy ciała i wieku niewymienionych w tabeli dawkowania nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

**Tabela 2 Pojedyncze i całkowite dobowe dawki dabigatranu eteksylanu w miligramach (mg) w zależności od masy ciała pacjenta w kilogramach (kg) i wieku w latach.**

| Zakresy masy ciała i wieku |               | Pojedyncza dawka<br>w mg | Całkowita dawka<br>dobowa<br>w mg |
|----------------------------|---------------|--------------------------|-----------------------------------|
| Masa ciała w kg            | Wiek w latach |                          |                                   |
| 11 do <13                  | 8 do <9       | 75                       | 150                               |
| 13 do <16                  | 8 do <11      | 110                      | 220                               |
| 16 do <21                  | 8 do <14      | 110                      | 220                               |
| 21 do <26                  | 8 do <16      | 150                      | 300                               |
| 26 do <31                  | 8 do <18      | 150                      | 300                               |
| 31 do <41                  | 8 do <18      | 185                      | 370                               |
| 41 do <51                  | 8 do <18      | 220                      | 440                               |
| 51 do <61                  | 8 do <18      | 260                      | 520                               |
| 61 do <71                  | 8 do <18      | 300                      | 600                               |
| 71 do <81                  | 8 do <18      | 300                      | 600                               |
| >81                        | 10 do <18     | 300                      | 600                               |

Dawki pojedyncze wymagające połączenia więcej niż jednej kapsułki:

|         |                                                                                                  |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 300 mg: | dwie kapsułki 150 mg lub<br>cztery kapsułki 75 mg                                                |
| 260 mg: | jedna kapsułka 110 mg i jedna kapsułka 150 mg lub<br>jedna kapsułka 110 mg i dwie kapsułki 75 mg |
| 220 mg: | jako dwie kapsułki 110 mg                                                                        |
| 185 mg: | jako jedna kapsułka 75 mg i jedna kapsułka 110 mg                                                |
| 150 mg: | jako jedna kapsułka 150 mg lub<br>dwie kapsułki 75 mg                                            |

#### Ocena czynności nerek przed i w trakcie leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia należy wyliczyć szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR, ang. *estimated glomerular filtration rate*) na podstawie wzoru Schwartz (metodę stosowaną do oceny stężenia kreatyniny należy uzgodnić z lokalnym laboratorium).

Stosowanie dabigatranu eteksylanu u dzieci i młodzieży z eGFR <50 mL/minutę/1,73m<sup>2</sup> jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjentów z eGFR ≥50 mL/minutę/1,73 m<sup>2</sup> należy leczyć dawką zgodnie z tabelą 2.

W trakcie leczenia czynność nerek należy oceniać w wybranych sytuacjach klinicznych, gdy podejrzewa się osłabienie lub pogorszenie czynności nerek (takie jak hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania wybranych produktów leczniczych itp.).

#### Czas stosowania

Czas trwania leczenia powinien być ustalany indywidualnie na podstawie oceny stosunku korzyści i ryzyka.

#### Pominięcie dawki

Pominiętą dawkę dabigatranu eteksylanu można przyjąć do 6 godzin przed kolejną zaplanowaną dawką. Jeśli do kolejnej zaplanowanej dawki pozostało mniej niż 6 godzin, należy pominąć ominiętą dawkę.

Nigdy nie wolno stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

#### Przerwanie stosowania dabigatranu eteksylanu

Nie należy przerywać leczenia dabigatranem eteksylanem bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem. Należy pouczyć pacjentów lub ich opiekunów, aby skontaktowali się z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów ze strony układu pokarmowego, takich jak niestrawność (patrz punkt 4.8).

#### Zmiana leczenia

Z dabigatranu eteksylanu na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo:

Po podaniu ostatniej dawki dabigatranu eteksylanu zaleca się odczekać 12 godzin przed zmianą na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo (patrz punkt 4.5).

Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na dabigatran eteksylan:

Należy przerwać podawanie pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego i rozpocząć podawanie dabigatranu eteksylanu od 0 do 2 godzin przed zaplanowanym terminem podania następnej dawki pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego, lub w czasie przerwania stosowania w przypadku leczenia ciągłego (np. dożylnego podawania niefrakcjonowanej heparyny (UFH, ang. *Unfractionated Heparin*)) (patrz punkt 4.5).

Z dabigatranu eteksylanu na antagonistę witaminy K (VKA, ang. *Vitamin K Antagonists*):  
Pacjenci powinni rozpocząć stosowanie VKA 3 dni przed przerwaniem leczenia dabigatranem eteksylanem.

Dabigatran eteksylan może mieć wpływ na wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR), dlatego pomiar INR lepiej odzwierciedli działanie VKA wyłącznie wówczas, gdy zostanie wykonany po odstawieniu dabigatranu eteksylanu na co najmniej 2 dni. Do tego czasu wartości pomiaru INR powinny być interpretowane z ostrożnością.

Z VKA na dabigatran eteksylan:

Należy przerwać stosowanie VKA. Podawanie dabigatranu eteksylanu należy rozpocząć, jak tylko INR wyniesie  $<2,0$ .

### Sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania doustnego.

Kapsułki mogą być przyjmowane z posiłkiem lub bez posiłku. Kapsułki należy połykać w całości, popijając szklanką wody w celu ułatwienia przedostania się do żołądka.

Należy pouczyć pacjentów, aby nie otwierali kapsułek, ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia (patrz punkty 5.2 i 6.6).

W przypadku dzieci i młodzieży w wieku poniżej 8 lat lub pacjentów, którzy mają trudności z połykaniem, lub nie potrafią połykać kapsułek na rynku dostępne są inne postacie farmaceutyczne dostosowane do wieku, takie jak:

- dabigatran eteksylan w postaci granulatu powlekanego może być stosowany u dzieci w wieku poniżej 12 lat od momentu, gdy dziecko potrafi połykać miękkie pokarmy
- dabigatran eteksylan w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu doustnego należy stosować wyłącznie u dzieci w wieku poniżej 1 roku.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek ( $\text{CrCL} < 30 \text{ mL/minutę}$ ) u dorosłych pacjentów
- $\text{eGFR} < 50 \text{ mL/minutę/1,73 m}^2$  u dzieci i młodzieży
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie
- Zmiana lub schorzenie uważane za istotny czynnik ryzyka poważnego krwawienia, w tym owrzodzenie w obrębie przewodu pokarmowego występujące obecnie lub w niedawnej przeszłości, nowotwory złośliwe obciążone wysokim ryzykiem krwawienia, niedawny uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, niedawny zabieg chirurgiczny mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistyczny, niedawny krwotok śródczaszkowy, stwierdzone lub podejrzanym żyłaki przełyku, malformacje tętniczo-żyłne, tętniaki naczyniowe lub istotne nieprawidłowości naczyniowe w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu
- Leczenie skojarzone z jakimikolwiek produktami przeciwzakrzepowymi np. niefrakcjonowaną heparyną (UHF), heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyna, dalteparyna, itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuks itp.), doustnymi antykoagulantami (warfaryna, rywaroksaban, apiksaban itp.) z wyjątkiem szczególnych okoliczności. Należą do nich zamiana terapii przeciwzakrzepowej (patrz punkt 4.2), kiedy UHF jest podawana w dawkach niezbędnych do podtrzymania drożności cewników w naczyniach centralnych żylnych lub naczyniach tętniczych lub kiedy UHF jest podawana podczas ablacji cewnikowej w migotaniu przedsionków (patrz punkt 4.5)
- Zaburzenia czynności wątroby lub choroba wątroby o potencjalnym wpływie na przeżycie
- Leczenie skojarzone z następującymi silnymi inhibitorami P-gp: stosowanymi układowo ketokonazolem, cyklosporyną, itrakonazolem, dronedaronem oraz lekiem złożonym o ustalonej dawce zawierającym glekaprewir i pibrentaswir (patrz punkt 4.5).

- Stan po wszczepieniu sztucznej zastawki serca wymagający leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 5.1).

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Ryzyko krwotoku

Należy zachować ostrożność podczas stosowania dabigatranu eteksyłanu w przypadku chorób związanych ze zwiększonym ryzykiem krwawienia lub w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych wpływających na hemostazę poprzez hamowanie agregacji płytek krwi. Podczas leczenia krwawienie może wystąpić w dowolnym miejscu. Niewyjaśniony spadek stężenia hemoglobiny i (lub) hematokrytu lub ciśnienia tętniczego krwi powinien prowadzić do poszukiwania miejsca krwawienia.

U dorosłych pacjentów w razie zagrażającego życiu lub nieopanowanego krwawienia, kiedy konieczne jest szybkie odwrócenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu, dostępny jest swoisty czynnik odwracający, idarucyzumab. Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania idarucyzumabu u dzieci i młodzieży.

Dabigatran można usunąć na drodze hemodializy. U dorosłych pacjentów inne możliwe opcje to świeża krew pełna lub osocze świeżo mrożone, koncentrat czynników krzepnięcia (aktywowanych lub nieaktywowanych), koncentraty rekombinowanego czynnika VIIa lub płytek krwi (patrz również punkt 4.9).

Stosowanie leków hamujących agregację płytek krwi, takich jak kłopidogrel i kwas acetylosalicylowy (ASA) lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), jak również występowanie zapalenia przełyku, żołądka lub refluksu żołądkowo-przełykowego zwiększa ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego.

##### Czynniki ryzyka

W tabeli 3 podsumowano czynniki mogące zwiększać ryzyko krwotoku.

**Tabela 3 Czynniki mogące zwiększać ryzyko krwotoku.**

|                                                     | Czynnik ryzyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Czynniki farmakodynamiczne i farmakokinetyczne      | Wiek $\geq 75$ lat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Czynniki zwiększające stężenia osoczowe dabigatranu | <p><u>Główne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Umiarkowane zaburzenia czynności nerek u dorosłych pacjentów (30-50 mL/minutę CrCL)</li> <li>• Silne inhibitory P-gp (patrz punkt 4.3 i 4.5)</li> <li>• Jednoczesne stosowanie słabo do umiarkowanie działającego inhibitora P-gp (np. amiodaron, werapamil, chinidyna i tikagrelor; patrz punkt 4.5)</li> </ul> <p><u>Dodatkowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niska masa ciała (&lt;50 kg) u dorosłych pacjentów</li> </ul> |
| Interakcje farmakodynamiczne (patrz punkt 4.5)      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA i inne leki hamujące agregację płytek krwi, takie jak kłopidogrel</li> <li>• NLPZ</li> <li>• SSRI lub SNRI</li> <li>• Inne produkty lecznicze, które mogą zaburzać hemostazę</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Choroby/zabiegi o szczególnym ryzyku krwotoku | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepliwości</li> <li>• Małopłytkowość lub zaburzenia czynności płytek krwi</li> <li>• Niedawna biopsja lub duży uraz</li> <li>• Bakteryjne zapalenie wsierdzia</li> <li>• Zapalenie błony śluzowej przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka lub refluks żołądkowo-przełykowy</li> </ul> |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Dane dotyczące dorosłych pacjentów o masie ciała <50 kg są ograniczone (patrz punkt 5.2).

Jednoczesne stosowanie dabigatranu eteksylanu z inhibitorami P-gp nie zostało przebadane u dzieci i młodzieży, ale może zwiększać ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.5).

#### Środki ostrożności i postępowanie w przypadku ryzyka krwotoku

Postępowanie w przypadku powikłań krwawienia, patrz również punkt 4.9.

#### *Ocena stosunku korzyści do ryzyka*

Zmiany, schorzenia, zabiegi i (lub) leczenie farmakologiczne (takie jak NPLZ, leki przeciwplatekcyjne, SSRI i SNRI, patrz punkt 4.5), które istotnie zwiększają ryzyko dużego krwawienia, wymagają starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka. Dabigatran eteksylan należy podawać tylko wtedy, jeśli korzyść z leczenia przewyższa ryzyko krwawienia.

Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące dzieci i młodzieży z czynnikami ryzyka, w tym pacjentów z czynnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, zapaleniem mózgu i ropniem śródczaszkowym (patrz punkt 5.1). U tych pacjentów dabigatran eteksylan można podawać tylko wtedy, jeśli oczekiwane korzyści przewyższają ryzyko krwawienia.

#### *Ścisłe monitorowanie kliniczne*

Ścisła obserwacja w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości jest zalecana przez cały okres leczenia, szczególnie w przypadku występujących jednocześnie czynników ryzyka (patrz tabela 3 powyżej). Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku podawania dabigatranu eteksylanu jednocześnie z werapamillem, amiodaronem, chinidyną lub klarytromycyną (inhibitorami P-gp) oraz szczególnie w przypadku wystąpienia krwawienia, zwłaszcza u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek (patrz punkt 4.5).

Ścisłe monitorowanie w kierunku objawów krwawienia jest zalecane u pacjentów jednocześnie leczonych NLPZ (patrz punkt 4.5).

#### *Przerwanie leczenia dabigatranem eteksylanem*

U pacjentów, u których wystąpi ostra niewydolność nerek, należy przerwać leczenie dabigatranem eteksylanem (patrz również punkt 4.3).

W przypadku wystąpienia silnego krwawienia leczenie musi zostać przerwane, źródło krwawienia musi zostać ustalone oraz można rozważyć zastosowanie swoistego czynnika odwracającego (idarucyzumab) u dorosłych pacjentów. Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania idarucyzumabu u dzieci i młodzieży. Dabigatran można usunąć na drodze hemodializy.

#### *Stosowanie inhibitorów pompy protonowej*

Można rozważyć podanie inhibitora pompy protonowej (PPI) w celu zapobiegania krwawieniu z przewodu pokarmowego. W przypadku dzieci i młodzieży należy stosować się do lokalnych zaleceń

podanych w drukach informacyjnych inhibitorów pompy protonowej.

#### *Parametry krzepnięcia w badaniach laboratoryjnych*

Mimo że stosowanie tego produktu leczniczego nie wiąże się na ogół z koniecznością rutynowego monitorowania działania przeciwzakrzepowego, oznaczenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu może być pomocne w wykryciu nadmiernej ekspozycji na dabigatran w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka.

Czas trombinowy w rozcieńczonym osoczu (dTT, ang. *diluted thrombin time*), ekarynowy czas krzepnięcia (ECT, ang. *ecarin clotting time*) i czas kaolinowo-kefalinowy (aPTT, ang. *activated partial thromboplastin time*) mogą dostarczyć przydatnych informacji, jednak uzyskane wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności ze względu na zmienność wyników między badaniami (patrz punkt 5.1).

U pacjentów stosujących dabigatran eteksylan badanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) nie daje wiarygodnych wyników i zgłaszano przypadki uzyskania wyników fałszywie podwyższonych. Dlatego nie należy wykonywać badania INR.

Tabela 4 przedstawia najniższe wartości progowe badań krzepnięcia u dorosłych pacjentów, które mogą wskazywać na zwiększone ryzyko krwawienia. Odpowiednie wartości progowe u dzieci i młodzieży nie są znane (patrz punkt 5.1).

**Tabela 4 Najniższe progowe wartości badań krzepnięcia u dorosłych pacjentów, które mogą wskazywać na zwiększone ryzyko krwawienia.**

| Badanie (najniższa wartość)            | Wartość progowa      |
|----------------------------------------|----------------------|
| dTT [ng/mL]                            | >67                  |
| ECT [x-krotność górnej granicy normy]  | Brak danych          |
| aPTT [x-krotność górnej granicy normy] | >1,3                 |
| INR                                    | Nie należy wykonywać |

#### Stosowanie fibrynolitycznych produktów leczniczych w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu

Stosowanie fibrynolitycznych produktów leczniczych w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu można rozważyć, gdy wyniki badań dTT, ECT lub aPTT nie przekraczają górnej granicy normy (GGN) zgodnie z lokalnym zakresem wartości referencyjnych.

#### Zabiegi chirurgiczne i procedury inwazyjne

Pacjenci leczeni dabigatranem eteksylanem, poddawani zabiegom chirurgicznym lub procedurom inwazyjnym są w grupie zwiększonego ryzyka krwawienia. Interwencje chirurgiczne mogą zatem wymagać doraźnego przerwania leczenia dabigatranem eteksylanem.

Należy zachować ostrożność w przypadku doraźnego przerwania leczenia z powodu interwencji chirurgicznych, konieczne jest wówczas monitorowanie przeciwzakrzepowe. U pacjentów z niewydolnością nerek klirens dabigatranu może być wydłużony (patrz punkt 5.2). Należy to uwzględnić przed każdym zabiegiem. W takich przypadkach test krzepliwości (patrz punkty 4.4 i 5.1) może być pomocny w określeniu, czy hemostaza jest wciąż nieprawidłowa.

#### Zabieg chirurgiczny w trybie nagłym lub zabiegi pilne

Należy doraźnie przerwać stosowanie dabigatranu eteksylanu. W przypadku, gdy konieczne jest szybkie odwrócenie działania przeciwzakrzepowego, dla dorosłych pacjentów dostępny jest swoisty

czynnik odwracający działanie dabigatranu (idarucyzumab). Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania idarucyzumabu u dzieci i młodzieży. Dabigatran można usunąć na drodze hemodializy.

Odwrócenie terapii dabigatranem naraża pacjenta na ryzyko powstania zakrzepu spowodowanego chorobą podstawową. Leczenie dabigatranem eteksylanem może być wznowione 24 godziny po podaniu idarucyzumabu, pod warunkiem, że pacjent jest stabilny klinicznie i osiągnięto odpowiednią hemostazę.

#### Zabiegi chirurgiczne/procedury inwazyjne w stanach podostrych

Należy doraźnie przerwać stosowanie dabigatranu eteksylanu. Zabieg chirurgiczny lub interwencję należy w miarę możliwości opóźnić co najmniej 12 godzin po podaniu ostatniej dawki. Jeśli zabiegu chirurgicznego nie można opóźnić, ryzyko krwawienia może być zwiększone. Należy rozważyć ryzyko krwawienia w stosunku do stopnia pilności zabiegu.

#### Planowe zabiegi chirurgiczne

W miarę możliwości stosowanie dabigatranu eteksylanu należy przerwać co najmniej 24 godziny przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawienia lub poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym, w przypadku których może być wymagana pełna hemostaza, należy rozważyć przerwanie stosowania dabigatranu eteksylanu na 2-4 dni przed zabiegiem chirurgicznym.

W Tabeli 5 podsumowano zasady dotyczące przerywania leczenia przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dorosłych pacjentów.

**Tabela 5 Zasady dotyczące przerywania leczenia przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dorosłych pacjentów.**

| Czynność nerek<br>(CrCL w mL/minucie)) | Szacowany okres<br>półtrwania<br>(godziny) | Należy przerwać stosowanie dabigatranu eteksylanu<br>przed planowym zabiegiem chirurgicznym |                               |
|----------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
|                                        |                                            | Wysokie ryzyko<br>krwawienia lub duży<br>zabieg chirurgiczny                                | Standardowe ryzyko            |
| ≥80                                    | ~ 13                                       | 2 dni przed                                                                                 | 24 godziny przed              |
| ≥50- <80                               | ~ 15                                       | 2-3 dni przed                                                                               | 1-2 dni przed                 |
| ≥30- <50                               | ~ 18                                       | 4 dni przed                                                                                 | 2-3 dni przed (>48<br>godzin) |

Zasady przerywania leczenia przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dzieci i młodzieży podsumowano w tabeli 6.

**Tabela 6 Zasady przerywania leczenia przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dzieci i młodzieży.**

| Czynność nerek<br>(eGFR w mL/minucie/1,73 m <sup>2</sup> ) | Należy przerwać stosowanie dabigatranu przed<br>planowanym zabiegiem |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| >80                                                        | 24 godziny przed                                                     |
| 50–80                                                      | 2 dni przed                                                          |
| <50                                                        | Nie prowadzono badań u tych pacjentów (patrz punkt 4.3).             |

### Znieczulenie rdzeniowe/znieczulenie zewnątrzoponowe/nakłucie lędźwiowe

Zabiegi takie jak znieczulenie rdzeniowe wymagają pełnej czynności hemostatycznej.

Ryzyko krwaków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych może być zwiększone w przypadku urazowego lub wielokrotnego nakłucia oraz przez długotrwałe stosowanie cewnika zewnątrzoponowego. Po usunięciu cewnika należy odczekać co najmniej 2 godziny przed podaniem pierwszej dawki dabigatranu eteksyłanu. Pacjenci tacy wymagają częstej obserwacji w kierunku neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych występowania krwaków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych.

### Faza pooperacyjna

Leczenie dabigatranem eteksyłanem należy wznowić po inwazyjnym zabiegu lub interwencji chirurgicznej tak szybko, jak to możliwe, pod warunkiem, że pozwala na to sytuacja kliniczna i uzyskano odpowiednią hemostazę.

Należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.1) podczas leczenia pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia krwawienia lub pacjentów narażonych na nadmierną ekspozycję na produkt, a zwłaszcza pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (patrz również tabela 3).

### Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka zgonu na skutek zabiegu chirurgicznego oraz z wewnętrznymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych

Dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabigatranu eteksyłanu u tych pacjentów są ograniczone, dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia.

### Zabieg chirurgiczny związany ze złamaniem szyjki kości udowej

Brak danych dotyczących stosowania dabigatranu eteksyłanu u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym związanym ze złamaniem szyjki kości udowej. W związku z tym stosowanie tego produktu leczniczego nie jest zalecane.

### Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci ze zwiększoną ponad 2-krotnie ponad granicę normy aktywnością enzymów wątrobowych zostali wykluczeni z większości głównych badań. Ze względu na brak dostępnego doświadczenia w leczeniu tej subpopulacji pacjentów nie zaleca się stosowania dabigatranu eteksyłanu w tej grupie pacjentów. Przeciwwskazaniami do stosowania produktu leczniczego są zaburzenia czynności wątroby lub schorzenia tego narządu, które mogą wpływać na czas przeżycia (patrz punkt 4.3).

### Interakcja z induktorami P-gp

Należy spodziewać się, że jednoczesne podawanie leków indukujących P-gp spowoduje zmniejszenie stężenia dabigatranu w osoczu i dlatego należy go unikać (patrz punkty 4.5 i 5.2).

### Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

Nie zaleca się stosowania doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim, w tym dabigatranu eteksyłanu, u pacjentów z zakrzepicą w wywiadzie oraz zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami dodatnimi (antykoagulant toczeniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko  $\beta_2$  glikoproteinie-I) leczenie z zastosowaniem doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim może być związane z większą liczbą nawrotów incydentów zakrzepowych niż podczas terapii antagonistami witaminy K.

## Pacjenci z czynną chorobą nowotworową (dzieci i młodzież z ŻChZZ)

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży z czynną chorobą nowotworową są ograniczone.

### Dzieci i młodzież

W niektórych, bardzo specyficznych przypadkach pacjentów z grupy dzieci i młodzieży, np. u pacjentów z chorobą jelita cienkiego, w przebiegu której wchłanianie może być zaburzone, należy rozważyć stosowanie leku przeciwzakrzepowego podawanego pozajelitowo.

### Informacje o substancjach pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jedną kapsułkę twardą, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Interakcje związane z białkami transportowymi

Dabigatran eteksylan jest substratem transportera błonowego P-gp. Oczekuje się, że jednoczesne podawanie inhibitorów P-gp (patrz tabela 7) spowoduje zwiększenie się stężenia dabigatranu.

Jeśli nie podano inaczej, podczas jednoczesnego podawania dabigatranu z silnymi inhibitorami P-gp konieczne jest ścisłe monitorowanie kliniczne (w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości). W przypadku jednoczesnego stosowania niektórych inhibitorów P-gp może być konieczne zmniejszenie dawki (patrz punkty 4.2, 4.3, 4.4 i 5.1).

**Tabela 7 Interakcje związane z białkami transportowymi.**

| <u>Inhibitory P-gp</u>                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Ketokonazol                                                           | Ketokonazol zwiększał całkowite wartości $AUC_{0-\infty}$ i $C_{max}$ dabigatranu odpowiednio 2,38-krotnie i 2,35-krotnie po doustnym podaniu jednorazowej dawki 400 mg oraz odpowiednio o 2,53 – krotnie i 2,49 -krotnie po doustnym podaniu wielokrotnym 400 mg ketokonazolu raz na dobę.                                                  |
| Dronedaron                                                            | Jednoczesne podawanie dabigatranu eteksylanu i dronedaronu spowodowało odpowiednio około 2,4-krotny i 2,3-krotny wzrost wartości $AUC_{0-\infty}$ i $C_{max}$ dabigatranu w przypadku wielokrotnego podania 400 mg dronedaronu dwa razy na dobę oraz odpowiednio około 2,1-krotny i 1,9-krotny w przypadku podania pojedynczej dawki 400 mg. |
| Itrakonazol, cyklosporyna                                             | Na podstawie wyników badań <i>in vitro</i> można spodziewać się podobnego efektu jak w przypadku stosowania ketokonazolu.                                                                                                                                                                                                                    |
| Glekaprewir i pibrentaswir                                            | Wykazano, że jednoczesne stosowanie dabigatranu eteksylanu w skojarzeniu z połączeniem inhibitorów P-gp glekaprewiru i pibrentaswiru w ustalonej dawce zwiększa ekspozycję na dabigatran i może zwiększać ryzyko krwawienia.                                                                                                                 |

|                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane.</i>                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Takrolimus                                                                                       | W badaniach <i>in vitro</i> stwierdzono, że hamujący wpływ takrolimusu na P-gp jest zbliżony do obserwowanego dla itrakonazolu i cyklosporyny. Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących podawania dabigatranu eteksylanu z takrolimusem. Ograniczone dane kliniczne dotyczące innego substratu P-gp (ewerolimusu) wskazują jednak, że takrolimus hamuje P-gp słabiej niż silne inhibitory P-gp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania (patrz punkty 4.2 i 4.4).</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Werapamil                                                                                        | <p>W trakcie jednoczesnego podawania dabigatranu eteksylanu (150 mg) z doustnym werapamilem <math>C_{max}</math> i AUC dabigatranu uległy zwiększeniu, lecz zakres tych zmian różni się w zależności od momentu podawania werapamilu i jego postaci farmaceutycznej (patrz punkty 4.2 i 4.4).</p> <p>Największy wzrost ekspozycji na dabigatran obserwowano po pierwszej dawce werapamilu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu podanej godzinę przed przyjęciem dabigatranu eteksylanu (zwiększenie <math>C_{max}</math> o około 2,8 razy i AUC o około 2,5 razy). Wynik ten ulegał stopniowemu zmniejszaniu po podawaniu postaci o przedłużonym uwalnianiu (zwiększenie <math>C_{max}</math> o około 1,9 razy i AUC o około 1,7 razy) i po podawaniu dawek wielokrotnych werapamilu (zwiększenie <math>C_{max}</math> o około 1,6 razy i AUC około 1,5 razy).</p> <p>Nie stwierdzono żadnych istotnych interakcji podczas podawania werapamilu 2 godziny po dabigatranie eteksylanie (wzrost <math>C_{max}</math> o około 1,1 razy i AUC o około 1,2 razy). Tłumaczy się to całkowitym wchłonięciem dabigatranu po 2 godzinach.</p> |
| Amiodaron                                                                                        | W trakcie jednoczesnego podawania dabigatranu eteksylanu z amiodaronem w dawce pojedynczej wynoszącej 600 mg zasadniczo nie stwierdzano zmian stopnia i szybkości wchłaniania amiodaronu i jego czynnego metabolitu DEA. Stwierdzono zwiększenie wartości AUC i $C_{max}$ dabigatranu odpowiednio o około 1,6 razy i 1,5 razy. Ze względu na długi okres półtrwania amiodaronu interakcja może występować przez kilka tygodni po odstawieniu amiodaronu (patrz punkty 4.2 i 4.4).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Chinidyna                                                                                        | Chinidynę podawano w dawce 200 mg co 2 godziny do całkowitej dawki wynoszącej 1 000 mg. Dabigatran eteksylan podawano dwa razy na dobę przez 3 kolejne dni, trzeciego dnia z chinidyną lub bez. $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatranu zwiększały się średnio odpowiednio 1,53-krotnie i 1,56-krotnie przy jednoczesnym stosowaniu chinidyny (patrz punkty 4.2 i 4.4).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Klarytromycyna                                                                                   | W trakcie jednoczesnego podawania zdrowym ochotnikom klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) z dabigatranem eteksylanem stwierdzono około 1,19-krotny wzrost AUC i około 1,15-krotny wzrost $C_{max}$ .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tikagrelor                                                                                       | <p>Po jednoczesnym podaniu pojedynczej dawki 75 mg dabigatranu eteksylanu i dawki nasycającej 180 mg tikagreloru wartości AUC i <math>C_{max}</math> dla dabigatranu wzrastały odpowiednio 1,73-krotnie i 1,95-krotnie. Po wielokrotnym podawaniu tikagreloru w dawce 90 mg dwa razy na dobę ekspozycja na dabigatran wyrażona wartościami <math>C_{max}</math> i AUC wzrastała odpowiednio 1,56 i 1,46-krotnie.</p> <p>Jednoczesne podawanie dawki nasycającej 180 mg tikagreloru i 110 mg dabigatranu eteksylanu (w stanie stacjonarnym) zwiększało wartość <math>AUC_{\tau,ss}</math> i <math>C_{max,ss}</math> dla dabigatranu odpowiednio 1,49-krotnie i 1,65-krotnie w porównaniu z dabigatranem eteksylanem w monoterapii. Kiedy dawka nasycająca 180 mg tikagreloru była podana 2 godziny po podaniu 110 mg dabigatranu eteksylanu (w stanie stacjonarnym), wzrost wartości <math>AUC_{\tau,ss}</math> i <math>C_{max,ss}</math> dla dabigatranu został obniżony do odpowiednio 1,27 razy i 1,23 razy w porównaniu z dabigatranem eteksylanem w monoterapii. To naprzemienne podawanie jest zalecaną metodą rozpoczęcia leczenia tikagrelorem w dawce nasycającej.</p> <p>Jednoczesne podawanie 90 mg tikagreloru dwa razy na dobę (dawka podtrzymująca) z 110 mg dabigatranu eteksylanu zwiększało skorygowaną wartość <math>AUC_{\tau,ss}</math> i <math>C_{max,ss}</math> dla dabigatranu odpowiednio 1,26-krotnie i 1,29-krotnie w porównaniu z dabigatranem eteksylanem w monoterapii.</p> |
| Pozakonazol                                                                                      | Pozakonazol również wykazuje w pewnym stopniu działanie hamujące P-gp, lecz nie został on przebadany klinicznie. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania dabigatranu eteksylanu z pozakonazolem.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <u>Induktory P-gp</u>                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Należy unikać jednoczesnego stosowania.</i>                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| np. ryfampicyna lub ziele dziurawca ( <i>Hypericum perforatum</i> ), karbamazepina lub fenytoina | <p>Należy się spodziewać, że jednoczesne podawanie tych leków będzie zmniejszać stężenie dabigatranu.</p> <p>Wcześniejsze podanie induktora, ryfampicyny, w dawce 600 mg raz na dobę przez 7 dni zmniejszyło całkowite największe stężenie dabigatranu i całkowitą ekspozycję, odpowiednio, o 65,5% i 67%. Efekt indukcyjny został zmniejszony, co przełożyło się na ekspozycję bliską wartościom referencyjnym 7. dnia po zakończeniu leczenia ryfampicyną. Po kolejnych 7 dniach nie zaobserwowano kolejnego zwiększenia biodostępności.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <u>Inhibitory proteazy, takie jak rytonawir</u>                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania.</i>                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| np. rytonawir i jego połączenie z innymi inhibitorami proteazy                                   | Wywierają wpływ na P-gp (jako inhibitor lub jako induktor). Ich jednoczesne stosowanie nie było badane, dlatego nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania z dabigatranem eteksylanem.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <u>Substrat P-gp</u>                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Digoksyna                                                                                        | Gdy dabigatran eteksylan podawano jednocześnie z digoksyną w badaniu z udziałem 24 zdrowych uczestników, nie obserwowano zmian w ekspozycji na digoksynę ani istotnych klinicznie zmian w ekspozycji na dabigatran.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

## Produkty lecznicze przeciwzakrzepowe i produkty lecznicze hamujące agregację płytek

Nie ma doświadczenia lub istnieje jedynie ograniczone doświadczenie w odniesieniu do następujących produktów leczniczych, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia w przypadku jednoczesnego stosowania z dabigatranem eteksylationem: produkty lecznicze przeciwzakrzepowe takie jak heparyny niefrakcjonowane (UFH, ang. *Unfractionated Heparin*), heparyny niskocząsteczkowe (LMWH, ang. *Low Molecular Weight Heparins*) i pochodne heparyny (fondaparynuks, desyrydyna), trombolityczne produkty lecznicze i antagoniści witaminy K, rywaroksaban lub inne doustne antykoagulanty (patrz punkt 4.3) i produkty lecznicze hamujące agregację płytek krwi takie jak antagoniści receptora GPIIb/IIIa, tyklopidyna, prasugrel, tikagrelor, dekstran i sulfinpirazon (patrz punkt 4.4). Niefrakcjonowaną heparynę można podawać w dawkach niezbędnych do utrzymania drożnego centralnego cewnika żylnego lub tętniczego lub podczas ablacji cewnikowej w migotaniu przedsionków (patrz punkt 4.3).

**Tabela 8 Interakcje z produktami leczniczymi przeciwzakrzepowymi i produktami leczniczymi hamującymi agregację płytek.**

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NLPZ                              | W trakcie jednoczesnego podawania NLPZ w krótkotrwałym leczeniu bólu z dabigatranem eteksylationem nie obserwowano zwiększonego ryzyka krwawienia. Podczas stosowania przewlekłego w badaniu klinicznym fazy III porównującym dabigatran z warfaryną w zapobieganiu udarom u pacjentów z migotaniem przedsionków (RE-LY) leki z grupy NLPZ zwiększały ryzyko krwawienia o około 50% zarówno w przypadku dabigatranu eteksylationu, jak i warfaryny.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Klopidogrel                       | U zdrowych ochotników płci męskiej skojarzone podawanie dabigatranu eteksylationu i klopidogrelu nie powodowało dalszego wydłużania czasu krwawienia włósniczkowego w porównaniu do monoterapii klopidogrelem. Ponadto wartości $AUC_{\tau,ss}$ oraz $C_{max,ss}$ dla dabigatranu i pomiary krzepliwości jako oddziaływania dabigatranu lub hamowanie agregacji płytek jako oddziaływanie klopidogrelu pozostawały zasadniczo niezmienione porównując leczenie skojarzone do odpowiadających mu monoterapii. Po użyciu dawki nasycającej 300 mg lub 600 mg klopidogrelu $AUC_{\tau,ss}$ oraz $C_{max,ss}$ dabigatranu wzrastały o około 30-40% (patrz punkt 4.4).                                                                                                                                                                                            |
| Kwas acetylosalicylowy            | Skojarzone podawanie kwasu acetylosalicylowego oraz dabigatranu eteksylationu 150 mg dwa razy na dobę może zwiększać ryzyko każdego krwawienia od 12% do 18% oraz do 24% w przypadku dawki kwasu acetylosalicylowego wynoszącej odpowiednio 81 mg i 325 mg (patrz punkt 4.4).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Heparyny niskocząsteczkowe (LMWH) | Nie badano skojarzonego stosowania LMWH, takich jak enoksaparyna i dabigatranu eteksylationu. Po zmianie trzydniowego leczenia, w trakcie którego podawano podskórną 40 mg enoksaparyny raz na dobę, 24 godziny po ostatniej dawce enoksaparyny ekspozycja na dabigatran była nieco niższa niż po podaniu samej dawki dabigatranu eteksylationu (pojedyncza dawka 220 mg). Wyższą aktywność anty-FXa/FIIa obserwowano po podaniu dabigatranu eteksylationu po wstępnym leczeniu enoksaparyną w porównaniu do aktywności po leczeniu tylko dabigatranem eteksylationem. Uważa się, że jest to spowodowane efektem przeniesienia leczenia enoksaparyną i nie jest uznawane za znaczące klinicznie. Wyniki pozostałych testów działania przeciwzakrzepowego związanego z dabigatranem nie były statystycznie różne w przypadku leczenia wstępnego enoksaparyną. |

## Inne interakcje

**Tabela 9 Inne interakcje.**

|                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) lub selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny (SNRI)</u> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| SSRI, SNRI                                                                                                                          | Leki z grupy SSRI i SNRI zwiększały ryzyko krwawienia we wszystkich leczonych grupach w badaniu klinicznym III fazy porównującym dabigatran z warfaryną w profilaktyce udaru mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków (RE-LY).                                                                                                                          |
| <u>Substancje wpływające na pH żołądka</u>                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Pantoprazol                                                                                                                         | W trakcie jednoczesnego podawania dabigatranu eteksylanu z pantoprazolem stwierdzono zmniejszenie AUC dabigatranu o około 30%. W badaniach klinicznych pantoprazol i inne inhibitory pompy protonowej (PPI) podawano jednocześnie z dabigatranem eteksylanem i nie zaobserwowano wpływu tego skojarzenia na skuteczność leczenia dabigatranem eteksylanem. |
| Ranitydyna                                                                                                                          | Podawanie ranitydyny jednocześnie z dabigatranem eteksylanem nie wywierało istotnego klinicznie wpływu na stopień wchłaniania dabigatranu.                                                                                                                                                                                                                 |

## Interakcje związane z profilem metabolicznym dabigatranu eteksylanu i dabigatranu

Dabigatran eteksylan i dabigatran nie są metabolizowane przez układ cytochromu P450 i w badaniach *in vitro* nie wpływały na enzymy ludzkiego cytochromu P450. Dlatego nie należy spodziewać się związanych z tym mechanizmem interakcji dabigatranu z innymi produktami leczniczymi.

## Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Gribero.

### Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania dabigatranu eteksylanu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Produktu leczniczego Gribero nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

### Karmienie piersią

Nie ma danych klinicznych dotyczących wpływu dabigatranu na dzieci podczas karmienia piersią.

Podczas leczenia produktem leczniczym Gribero należy przerwać karmienie piersią.

### Płodność

Brak danych dotyczących ludzi.

W badaniach na zwierzętach zaobserwowano wpływ na płodność samic w postaci zmniejszenia liczby implantacji i zwiększenia częstości utraty przedimplantacyjnej przy dawce 70 mg/kg masy ciała (co odpowiada 5-krotnie wyższemu poziomowi ekspozycji w osoczu w porównaniu z pacjentami). Nie obserwowano innego wpływu na płodność u samic. Nie obserwowano wpływu na płodność u samców. W dawkach, które były toksyczne dla matek (odpowiadających od 5- do 10-krotnie wyższemu poziomowi ekspozycji w osoczu w porównaniu z pacjentami), u szczurów i królików obserwowano zmniejszenie masy ciała płodu i żywotności zarodka oraz zwiększenie liczby wad rozwojowych płodów. W badaniach pre- i postnatalnych zaobserwowano zwiększenie umieralności płodów przy dawkach toksycznych dla samic (odpowiadających poziomowi ekspozycji w osoczu 4-krotnie wyższemu niż obserwowany u pacjentów).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Dabigatran eteksylan nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dabigatran eteksylan oceniano w badaniach klinicznych łącznie u około 64 000 pacjentów, spośród których około 35 000 pacjentów było leczonych dabigatranem eteksylanem.

W aktywnie kontrolowanych badaniach profilaktyki ŻChZZ 6 684 pacjentów otrzymywało leczenie dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg lub 220 mg na dobę.

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami były krwawienia, występujące u około 14% pacjentów; częstość występowania dużych krwawień (w tym krwawień z ran) wynosiła poniżej 2%.

Chociaż w badaniach klinicznych takie przypadki występowały rzadko, może dojść do poważnego lub ciężkiego krwawienia, które niezależnie od lokalizacji może prowadzić do niepełnosprawności, zagrożenia życia, a nawet zgonu.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 10 przedstawiono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów (SOC, ang. *System Organ Class*) oraz częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 10 Działania niepożądane.**

| Klasyfikacja układów i narządów / Zalecany termin | Częstość          |
|---------------------------------------------------|-------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                |                   |
| Spadek stężenia hemoglobiny                       | Często            |
| Niedokrwistość                                    | Niezbyt często    |
| Spadek hematokrytu                                | Niezbyt często    |
| Małopłytkowość                                    | Rzadko            |
| Neutropenia                                       | Częstość nieznana |

|                                                                                  |                      |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Agranulocytoza                                                                   | Częstość<br>nieznana |
| Zaburzenia układu immunologicznego                                               |                      |
| Nadwrażliwość na lek                                                             | Niezbyt często       |
| Reakcja anafilaktyczna                                                           | Rzadko               |
| Obrzęk naczynioruchowy                                                           | Rzadko               |
| Pokrzywka                                                                        | Rzadko               |
| Wysypka                                                                          | Rzadko               |
| Świąd                                                                            | Rzadko               |
| Skurcz oskrzeli                                                                  | Częstość<br>nieznana |
| Zaburzenia układu nerwowego                                                      |                      |
| Krwotok wewnątrzczaszkowy                                                        | Rzadko               |
| Zaburzenia naczyniowe                                                            |                      |
| Krwiak                                                                           | Niezbyt często       |
| Krwotok z rany                                                                   | Niezbyt często       |
| Krwotok                                                                          | Rzadko               |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia                   |                      |
| Krwawienie z nosa                                                                | Niezbyt często       |
| Krwioplucie                                                                      | Rzadko               |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                                       |                      |
| Krwotok do przewodu pokarmowego                                                  | Niezbyt często       |
| Krwotok z odbytnicy                                                              | Niezbyt często       |
| Krwotok z żylaków odbytu                                                         | Niezbyt często       |
| Biegunka                                                                         | Niezbyt często       |
| Nudności                                                                         | Niezbyt często       |
| Wymioty                                                                          | Niezbyt często       |
| Wrzód żołądka lub jelit, w tym owrzodzenie przełyku                              | Rzadko               |
| Zapalenie żołądka i przełyku                                                     | Rzadko               |
| Refluks żołądkowo-przełykowy                                                     | Rzadko               |
| Ból brzucha                                                                      | Rzadko               |
| Niestrawność                                                                     | Rzadko               |
| Dysfagia                                                                         | Rzadko               |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                                             |                      |
| Nieprawidłowa czynność wątroby /<br>Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby | Często               |
| Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej                                    | Niezbyt często       |
| Wzrost aktywności aminotransferazy<br>asparaginianowej                           | Niezbyt często       |
| Wzrost aktywności enzymów wątrobowych                                            | Niezbyt często       |
| Hiperbilirubinemia                                                               | Niezbyt często       |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                                             |                      |
| Krwotok do skóry                                                                 | Niezbyt często       |
| Łysienie                                                                         | Częstość<br>nieznana |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej                                |                      |
| Krwiak wewnątrzstawowy                                                           | Niezbyt często       |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                                                |                      |
| Krwotok w obrębie układu moczowo-płciowego,<br>w tym krwimocz                    | Niezbyt często       |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                                      |                      |
| Krwotok w miejscu wstrzyknięcia                                                  | Rzadko               |
| Krwotok w miejscu cewnikowania                                                   | Rzadko               |
| Krwisty wyciek                                                                   | Rzadko               |

|                                           |                |
|-------------------------------------------|----------------|
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach |                |
| Krwotok urazowy                           | Niezbyt często |
| Krwiak po zabiegu                         | Niezbyt często |
| Krwotok po zabiegu                        | Niezbyt często |
| Wyciek po zabiegu                         | Niezbyt często |
| Wydzielina z rany                         | Niezbyt często |
| Krwotok w miejscu nacięcia                | Rzadko         |
| Niedokrwistość pooperacyjna               | Rzadko         |
| Procedury medyczne i chirurgiczne         |                |
| Drenaż rany                               | Rzadko         |
| Drenaż po zabiegu                         | Rzadko         |

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Reakcje w postaci krwawień

Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania stosowanie dabigatranu eteksylanu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia z dowolnej tkanki lub narządu. Objawy przedmiotowe, objawy podmiotowe i nasilenie (w tym możliwość zgonu) różnią się w zależności od miejsca i stopnia lub rozległości krwawienia i (lub) niedokrwistości. W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia dabigatranem eteksylanem w porównaniu z leczeniem VKA częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. układu pokarmowego, układu moczowo-płciowego). Dlatego też, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogą być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia. W niektórych grupach pacjentów ryzyko krwawienia może być większe, np. u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i (lub) jednocześnie przyjmujących leki wpływające na hemostazę lub silne inhibitory P-gp (patrz punkt 4.4 Ryzyko krwotoku). Objawami powikłań krwotocznych mogą być osłabienie, bladłość, zawroty głowy, ból głowy lub niewyjaśniony obrzęk, duszność i niewyjaśniony wstrząs.

Dla dabigatranu eteksylanu zgłaszano znane powikłania krwawienia, takie jak zespół ciasnoty przedziałów powięziowych i ostra niewydolność nerek z powodu obniżonej perfuzji, oraz nefropatię związaną z leczeniem przeciwzakrzepowym u pacjentów z predysponującymi czynnikami ryzyka. Dlatego też możliwość wystąpienia krwotoku należy brać pod uwagę przy ocenie stanu każdego pacjenta leczonego przeciwzakrzepowo. Dla dorosłych pacjentów, w przypadku niekontrolowanego krwawienia, dostępny jest swoisty czynnik odwracający działanie dabigatranu, idarucyzumab (patrz punkt 4.9).

W tabeli 11 przedstawiono liczbę pacjentów (%), u których wystąpiło działanie niepożądane w postaci krwawienia w okresie leczenia we wskazaniu pierwotnego zapobiegania żyłnej chorobie zakrzepowozatorowej po alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego w dwóch głównych badaniach klinicznych, w zależności od dawki.

**Tabela 11 Liczba pacjentów (%), u których wystąpiło działanie niepożądane w postaci krwawienia.**

|                   | Dabigatran eteksylan<br>150 mg<br>N (%) | Dabigatran eteksylan<br>220 mg<br>N (%) | Enoksaparyna<br>N (%) |
|-------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------|
| Pacjenci leczenia | 1 866 (100,0)                           | 1 825 (100,0)                           | 1 848 (100,0)         |
| Duże krwawienie   | 24 (1,3)                                | 33 (1,8)                                | 27 (1,5)              |
| Każde krwawienie  | 258 (13,8)                              | 251 (13,8)                              | 247 (13,4)            |

### Agranulocytoza i neutropenia

W okresie po wprowadzeniu dabigatranu eteksylanu do obrotu bardzo rzadko zgłaszano agranulocytozę i neutropenię. Ponieważ działania niepożądane są zgłaszane w ramach systemu kontroli po wprowadzeniu do obrotu w populacji o nieokreślonej wielkości, dokładne określenie częstości ich występowania nie jest możliwe. Częstość zgłaszania oszacowano na 7 zdarzeń na 1 milion pacjento-lat w przypadku agranulocytozy oraz 5 zdarzeń na 1 milion pacjento-lat w przypadku neutropenii.

### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania dabigatranu eteksylanu w leczeniu ŻChZZ i prewencji nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży oceniano w dwóch badaniach fazy III (DIVERSITY i 1160.108). Dabigatranem eteksylanem leczono łącznie 328 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży. Pacjenci otrzymywali dostosowane do wieku i masy ciała dawki dabigatranu eteksylanu w postaci farmaceutycznej odpowiedniej dla wieku.

Zasadniczo oczekuje się, że profil bezpieczeństwa stosowania u dzieci jest taki sam jak u osób dorosłych.

Łącznie u 26% dzieci i młodzieży leczonych dabigatranem eteksylanem z powodu ŻChZZ i w prewencji nawrotów ŻChZZ wystąpiły działania niepożądane.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 12 przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowane podczas badań w leczeniu ŻChZZ i prewencji nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży według klasyfikacji układów i narządów (SOC) oraz częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 12 Działania niepożądane.**

|                                                      | Częstość                                                          |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Klasyfikacja układów i narządów /<br>Zalecany termin | Leczenie ŻChZZ i prewencja nawrotów ŻChZZ<br>u dzieci i młodzieży |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>            |                                                                   |
| Niedokrwistość                                       | Często                                                            |
| Spadek stężenia hemoglobiny                          | Niezbyt często                                                    |
| Małopłytkowość                                       | Często                                                            |
| Spadek hematokrytu                                   | Niezbyt często                                                    |
| Neutropenia                                          | Niezbyt często                                                    |
| Agranulocytoza                                       | Częstość nieznana                                                 |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>            |                                                                   |
| Nadwrażliwość na lek                                 | Niezbyt często                                                    |
| Wysypka                                              | Często                                                            |
| Świąd                                                | Niezbyt często                                                    |
| Reakcja anafilaktyczna                               | Częstość nieznana                                                 |
| Obrzęk naczynioruchowy                               | Częstość nieznana                                                 |
| Pokrzywka                                            | Często                                                            |
| Skurcz oskrzeli                                      | Częstość nieznana                                                 |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                   |                                                                   |
| Krwotok wewnątrzczaszkowy                            | Niezbyt często                                                    |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                         |                                                                   |

|                                                                               |                   |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Krwiak                                                                        | Często            |
| Krwotok                                                                       | Częstość nieznana |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia                |                   |
| Krwawienie z nosa                                                             | Często            |
| Krwioplucie                                                                   | Niezbyt często    |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                                    |                   |
| Krwotok do przewodu pokarmowego                                               | Niezbyt często    |
| Ból brzucha                                                                   | Niezbyt często    |
| Biegunka                                                                      | Często            |
| Niestrawność                                                                  | Często            |
| Nudności                                                                      | Często            |
| Krwotok z odbytnicy                                                           | Niezbyt często    |
| Krwotok z żyłaków odbytu                                                      | Częstość nieznana |
| Wrzód żołądka lub jelit, w tym owrzodzenie przełyku                           | Częstość nieznana |
| Zapalenie żołądka i przełyku                                                  | Niezbyt często    |
| Refluks żołądkowo-przełykowy                                                  | Często            |
| Wymioty                                                                       | Często            |
| Dysfagia                                                                      | Niezbyt często    |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                                          |                   |
| Nieprawidłowa czynność wątroby / Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby | Częstość nieznana |
| Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej                                 | Niezbyt często    |
| Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej                           | Niezbyt często    |
| Wzrost aktywności enzymów wątrobowych                                         | Często            |
| Hiperbilirubinemia                                                            | Niezbyt często    |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                                          |                   |
| Krwotok do skóry                                                              | Niezbyt często    |
| Łysienie                                                                      | Często            |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej                             |                   |
| Krwiak wewnątrzstawowy                                                        | Częstość nieznana |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                                             |                   |
| Krwotok w obrębie układu moczowo-płciowego, w tym krwiomocz                   | Niezbyt często    |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                                   |                   |
| Krwotok w miejscu wstrzyknięcia                                               | Częstość nieznana |
| Krwotok w miejscu cewnikowania                                                | Częstość nieznana |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach                                     |                   |
| Krwotok urazowy                                                               | Niezbyt często    |
| Krwotok w miejscu nacięcia                                                    | Częstość nieznana |

### Reakcje w postaci krwawień

W dwóch badaniach fazy III dotyczących leczenia ŻChZZ i prewencji nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży łącznie u 7 pacjentów (2,1%) wystąpił incydent dużego krwawienia, u 5 pacjentów (1,5%) klinicznie istotny inny niż duży incydent krwawienia, a u 75 pacjentów (22,9%) incydent małego krwawienia. Częstość występowania incydentów krwawień była ogółem większa w najstarszej grupie wiekowej (od 12 do <18 lat: 28,6%) niż w młodszych grupach wiekowych (od urodzenia do <2 lat:

23,3%; od 2 do <12 lat: 16,2%). Duże lub ciężkie krwawienie, niezależnie od lokalizacji, może zagrażać życiu pacjenta lub prowadzić do niepełnosprawności, a nawet zgonu.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301 / faks: + 48 22 49 21 309 / strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Większe niż zalecane dawki dabigatranu eteksylanu narażają pacjentów na zwiększone ryzyko krwawienia.

W przypadku podejrzenia przedawkowania testy krzepliwości mogą pomóc w określeniu ryzyka krwawienia (patrz punkty 4.4 i 5.1). Skalibrowany test ilościowy dTT lub powtarzane pomiary dTT umożliwiają określenie czasu, w którym zostaną osiągnięte określone poziomy dabigatranu (patrz sekcja 5.1), również w przypadku rozpoczęcia dodatkowych działań, np. dializy.

Nadmierne działanie przeciwzakrzepowe może wymagać przerwania leczenia dabigatranem eteksylanem. Ponieważ dabigatran wydalany jest przede wszystkim przez nerki, należy utrzymać odpowiednią diurezę. Ze względu na niski stopień wiązania z białkami dabigatran może być usuwany z organizmu za pomocą dializy. Istnieją ograniczone dane kliniczne uzasadniające przydatność tej metody w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.2).

#### Postępowanie w przypadku powikłań związanych z krwawieniem

W przypadku powikłań krwotocznych konieczne jest przerwanie leczenia dabigatranem eteksylanem i zbadanie źródła krwawienia. W zależności od sytuacji klinicznej należy wdrożyć właściwe leczenie podtrzymujące, takie jak hemostaza chirurgiczna i przetoczenie objętości krwi, w zależności od decyzji lekarza.

W sytuacjach wymagających szybkiego odwrócenia działania przeciwzakrzepowego dabigatranu dla dorosłych pacjentów dostępny jest swoisty czynnik odwracający (idarucyzumab), antagonizujący działanie farmakodynamiczne dabigatranu. Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania idarucyzumabu u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4).

Można rozważyć zastosowanie koncentratów czynników krzepnięcia (aktywowanych lub nieaktywowanych) lub rekombinowanego czynnika VIIa. Dostępne są eksperymentalne dane opisujące rolę tych produktów leczniczych w odwracaniu działania przeciwzakrzepowego dabigatranu, jednakże dane na temat ich przydatności w warunkach klinicznych, jak również możliwości ryzyka nawrotu choroby zakrzepowo-zatorowej są bardzo ograniczone. Badania krzepnięcia wykonywane po podaniu sugerowanych koncentratów czynników krzepnięcia mogą nie dawać wiarygodnych wyników. Należy zachować ostrożność podczas ich interpretacji. Podanie koncentratów płytek należy rozważyć również w przypadku małopłytkowości lub stosowania długodziałających przeciwplatek produktów leczniczych. Leczenie objawowe powinno być prowadzone zgodnie z oceną lekarza.

W zależności od lokalnych możliwości, w przypadku poważnych krwawień należy rozważyć konsultację z ekspertem ds. krzepnięcia.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe, bezpośredni inhibitor trombiny, kod ATC: B01AE07.

#### Mechanizm działania

Dabigatran eteksylan jest niskocząsteczkowym prolekiem pozbawionym działania farmakologicznego. Po podaniu doustnym dabigatran eteksylan szybko się wchłania i jest przekształcany do dabigatranu w wyniku hydrolizy katalizowanej przez esterazę w osoczu i w wątrobie. Dabigatran jest silnie działającym, kompetycyjnym, odwracalnym, bezpośrednim inhibitorem trombiny i główną substancją czynną w osoczu.

Ponieważ trombina (proteaza serynowa) umożliwia przekształcenie fibrynogenu w fibrynę podczas kaskady krzepnięcia, jej zahamowanie zapobiega powstawaniu zakrzepu. Dabigatran hamuje wolną trombinę, trombinę związaną z fibryną i agregację płytek indukowaną trombiną.

#### Działanie farmakodynamiczne

Badania na zwierzętach prowadzone *in vivo* i *ex vivo* wykazały skuteczność i aktywność przeciwzakrzepową dabigatranu po podaniu dożylnym i dabigatranu eteksylanu po podaniu doustnym w różnych modelach zwierzęcych zakrzepicy.

Na podstawie wyników badań klinicznych fazy II wykazano, że istnieje ścisły związek pomiędzy stężeniem dabigatranu w osoczu a działaniem przeciwzakrzepowym. Dabigatran powoduje wydłużenie czasu trombinowego (TT), ECT i aPTT.

Skalibrowane ilościowe badanie czasu trombinowego w rozcieńczonym osoczu (dTT) pozwala oszacować stężenie dabigatranu w osoczu, które można porównać do stężeń przewidywanych. Jeśli w skalibrowanym teście ilościowym dTT stężenie dabigatranu w osoczu znajduje się na granicy kwantyfikacji lub poniżej, należy rozważyć wykonanie dodatkowych testów krzepnięcia, takich jak TT, ECT czy aPTT.

ECT umożliwia bezpośredni pomiar aktywności bezpośrednich inhibitorów trombiny.

Badanie aPTT jest powszechnie dostępne i stanowi przybliżony wskaźnik nasilenia działania przeciwzakrzepowego dabigatranu. Badanie to ma jednak ograniczoną czułość i nie nadaje się do dokładnego ilościowego określania działania przeciwzakrzepowego, szczególnie przy dużym stężeniu dabigatranu w osoczu. Chociaż wysokie wartości aPTT należy interpretować z ostrożnością, jego wysoka wartość wskazuje, że u pacjenta występuje antykoagulacja.

Można założyć, że powyższe badania działania przeciwzakrzepowego odzwierciedlają stężenie dabigatranu i dają wskazówki dotyczące oceny ryzyka krwawienia. Wskaźnikiem podwyższonego ryzyka krwawienia jest m.in. przekroczenie 90 percentyla minimalnego stężenia dabigatranu lub badanie krzepnięcia np. aPTT mierzonego w stężeniu minimalnym (wartości graniczne aPTT podano w punkcie 4.4, w tabeli 4).

#### Prewencja pierwotna ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych

Średnia geometryczna maksymalnego stężenia osoczowego dabigatranu w stanie stacjonarnym (po 3 dniach), zmierzonego około 2 godziny po podaniu 220 mg dabigatranu eteksylanu, wynosiła 70,8 ng/mL i znajdowała się w przedziale od 35,2 ng/mL do 162 ng/mL (25-75 centyl). Średnia geometryczna najniższego stężenia dabigatranu, mierzonego na końcu przedziału dawkowania (tj. 24 godziny po dawce 220 mg dabigatranu), wynosiła średnio 22,0 ng/mL i znajdowała się w przedziale od 13,0 ng/mL do 35,7 ng/mL (25-75 centyl).

W badaniu, do którego włączono wyłącznie pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym (klirens kreatyniny, CrCL 30-50 mL/minutę) leczonych dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg raz na dobę, średnia geometryczna najniższego stężenia dabigatranu mierzonego na końcu przedziału dawkowania wynosiła przeciętnie 47,5 ng/mL, w zakresie od 29,6 ng/mL do 72,2 ng/mL (25-75 percentyl).

U pacjentów, którym w ramach profilaktyki żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych po operacji alloplastyki stawu biodrowego lub alloplastyki stawu kolanowego podawano 220 mg dabigatranu eteksylanu raz na dobę,

- wartość 90 percentyla stężenia dabigatranu w osoczu wynosiła 67 ng/mL (pomiar w stężeniu minimalnym, 20-28 godzin po przyjęciu wcześniejszej dawki) (patrz punkt 4.4 i 4.9),
- wartość 90 percentyla aPTT (pomiar w stężeniu minimalnym, 20-28 godzin po przyjęciu wcześniejszej dawki) wynosił 51 sekund, co odpowiada 1,3-krotności górnego limitu normy.

U pacjentów, którym w ramach profilaktyki żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych po operacji alloplastyki stawu biodrowego lub alloplastyki stawu kolanowego podawano 220 mg dabigatranu eteksylanu raz na dobę, nie wykonywano pomiaru ECT.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Pochodzenie etniczne*

Nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic pomiędzy pacjentami rasy białej, rasy czarnej, pochodzenia latynoamerykańskiego, rasy żółtej.

##### Badania kliniczne dotyczące zapobiegania ŻChZZ po rozległym zabiegu chirurgicznym wszczepienia endoprotezy stawowej

W dwóch dużych, randomizowanych badaniach prowadzonych w grupach równoległych metodą podwójnie ślepej próby, potwierdzających wielkość dawek, pacjenci poddawani planowej rozległej operacji ortopedycznej (w pierwszym badaniu - wszczepienia endoprotezy stawu kolanowego, w drugim badaniu - wszczepienia endoprotezy stawu biodrowego) otrzymywali dabigatran eteksylan w dawce 75 mg lub 110 mg w ciągu od 1 do 4 godzin od zakończenia operacji, a następnie 150 mg lub 220 mg raz na dobę, o ile zapewniono hemostazę, lub enoksaparynę w dawce 40 mg w dniu przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie codziennie.

W badaniu RE-MODEL (alloplastyka stawu kolanowego) leczenie prowadzono przez 6 do 10 dni, a w badaniu RE-NOVATE (alloplastyka stawu biodrowego) przez 28 do 35 dni. Leczenie otrzymywało łącznie odpowiednio 2076 pacjentów (kolano) i 3494 pacjentów (biodro).

W obu badaniach złożony pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował wszystkie epizody żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) (w tym zatorowość płucna (ZP), proksymalna i dystalna zakrzepica żył głębokich (ZŻG), zarówno objawowa i bezobjawowa, wykrywana za pomocą rutynowej flebografii) oraz zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Drugorzędowy punkt końcowy składał się z dużego epizodu żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (w tym zatorowość płucna, proksymalna i dystalna zakrzepica żył głębokich, zarówno objawowa i bezobjawowa, wykrywana za pomocą rutynowej flebografii) oraz zgonów związanych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową i był uznawany za bardziej znaczący klinicznie.

Wyniki obu badań wykazały, że działanie przeciwzakrzepowe dabigatranu eteksylanu 220 mg i 150 mg miało statystycznie nie mniejszą skuteczność niż działanie enoksaparyny pod względem całkowitej liczby epizodów ŻChZZ i umieralności całkowitej. Estymacja punktowa częstości występowania dużych epizodów ŻChZZ i umieralności z powodu żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w przypadku stosowania dawki 150 mg była nieco gorsza od tej dla enoksaparyny (tabela 13). Lepsze wyniki obserwowano dla dawki 220 mg, w przypadku której estymacja punktowa występowania dużych epizodów ŻChZZ była nieco lepsza niż ta dla enoksaparyny (tabela 13).

Badania kliniczne przeprowadzono w grupie pacjentów o średniej wieku >65 lat.

W fazie 3 badań klinicznych nie obserwowano żadnych różnic pod względem skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy mężczyznami a kobietami.

W populacji badanej w badaniach RE-MODEL i RE-NOVATE (5 539 leczonych pacjentów) u 51% pacjentów występowało nadciśnienie tętnicze, u 9% cukrzyca, u 9% choroba wieńcowa i u 20% niewydolność żylna w wywiadzie. Żadne z tych schorzeń nie miało wpływu na wynik działania dabigatranu w zapobieganiu ŻChZZ lub częstość krwawień.

Dane dotyczące punktu końcowego obejmującego duże epizody ŻChZZ i zgonu związane z ŻChZZ były jednorodne w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego oceniającego skuteczność i zostały przedstawione w tabeli 13.

Dane dla punktów końcowych ogólnej liczby epizodów ŻChZZ i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny przedstawiono w tabeli 14.

Dane dla potwierdzonych punktów końcowych dla dużych krwawień przedstawiono w tabeli 15.

**Tabela 13 Analiza dużego epizodu ŻChZZ i śmiertelności związanej z ŻChZZ w trakcie leczenia w ramach badań RE-MODEL i RE-NOVATE dotyczących zabiegów ortopedycznych.**

| Badanie                                                | Dabigatran eteksylan<br>220 mg | Dabigatran eteksylan<br>150 mg | Enoksaparyna<br>40 mg |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| RE-NOVATE (biodro)                                     |                                |                                |                       |
| N                                                      | 909                            | 888                            | 917                   |
| Zdarzenia (%)                                          | 28 (3,1)                       | 38 (4,3)                       | 36 (3,9)              |
| Współczynnik ryzyka<br>w porównaniu do<br>enoksaparyny | 0,78                           | 1,09                           |                       |
| 95% CI                                                 | 0,48; 1,27                     | 0,70; 1,70                     |                       |
| RE-MODEL (kolano)                                      |                                |                                |                       |
| N                                                      | 506                            | 527                            | 511                   |
| Zdarzenia (%)                                          | 13 (2,6)                       | 20 (3,8)                       | 18 (3,5)              |
| Współczynnik ryzyka<br>w porównaniu do<br>enoksaparyny | 0,73                           | 1,08                           |                       |
| 95% CI                                                 | 0,36; 1,47                     | 0,58; 2,01                     |                       |

**Tabela 14 Analiza łączna epizodów ŻChZZ i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny w okresie leczenia w ramach badań dotyczących zabiegów ortopedycznych RE-NOVATE i RE-MODEL.**

| Badanie                                                | Dabigatran eteksylan<br>220 mg | Dabigatran eteksylan<br>150 mg | Enoksaparyna<br>40 mg |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| RE-NOVATE (biodro)                                     |                                |                                |                       |
| N                                                      | 880                            | 874                            | 897                   |
| Częstość<br>występowania (%)                           | 53 (6,0)                       | 75 (8,6)                       | 60 (6,7)              |
| Współczynnik ryzyka<br>w porównaniu do<br>enoksaparyny | 0,9                            | 1,28                           |                       |
| 95% CI                                                 | (0,63; 1,29)                   | (0,93; 1,78)                   |                       |
| RE-MODEL (kolano)                                      |                                |                                |                       |
| N                                                      | 503                            | 526                            | 512                   |
| Częstość<br>występowania (%)                           | 183 (36,4)                     | 213 (40,5)                     | 193 (37,7)            |

|                                                  |              |              |  |
|--------------------------------------------------|--------------|--------------|--|
| Współczynnik ryzyka w porównaniu do enoksaparyny | 0,97         | 1,07         |  |
| 95% CI                                           | (0,82; 1,13) | (0,92; 1,25) |  |

**Tabela 15 Incydenty dużych krwawień w zależności od rodzaju leczenia w badaniach RE-MODEL i RE-NOVATE.**

| Badanie                                    | Dabigatran eteksylan 220 mg | Dabigatran eteksylan 150 mg | Enoksaparyna 40 mg |
|--------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------|
| RE-NOVATE (biodro)                         |                             |                             |                    |
| Liczba leczonych pacjentów N               | 1 146                       | 1 163                       | 1 154              |
| Liczba incydentów większych krwawień N (%) | 23 (2,0)                    | 15 (1,3)                    | 18 (1,6)           |
| RE-MODEL (kolano)                          |                             |                             |                    |
| Liczba leczonych pacjentów N               | 679                         | 703                         | 694                |
| Liczba incydentów większych krwawień N (%) | 10 (1,5)                    | 9 (1,3)                     | 9 (1,3)            |

Badania kliniczne dotyczące prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca

Przedmiotem badania fazy II było stosowanie dabigatranu eteksylanu i warfaryny u 252 pacjentów po niedawno przebytej operacji wszczepienia mechanicznej zastawki serca (tj. podczas trwającej hospitalizacji) oraz u pacjentów, u których od wszczepienia mechanicznej zastawki serca minęły ponad trzy miesiące. Więcej zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (głównie udarów mózgu i objawowych/bezobjawowych przypadków obecności skrzepliny na sztucznej zastawce serca) i więcej przypadków krwawienia było obserwowane podczas podawania dabigatranu eteksylanu niż warfaryny. U pacjentów we wczesnym okresie pooperacyjnym przypadki dużego krwawienia miały przeważnie postać krwotocznego wysięku osierdziowego; dotyczyło to zwłaszcza pacjentów, którzy wcześniej rozpoczęli przyjmowanie dabigatranu eteksylanu (tj. w 3. dniu) po operacji wszczepienia zastawki (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Badania kliniczne dotyczące zapobiegania ŻChZZ po rozległym zabiegu chirurgicznym wszczepienia endoprotezy stawowej

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego dabigatran eteksylan we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu zdarzeniom zakrzepowo-zatorowym we wskazaniu prewencji pierwotnej ŻChZZ u pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Leczenie ŻChZZ i prewencja nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży

Badanie DIVERSITY przeprowadzono w celu wykazania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabigatranu eteksylanu w porównaniu ze standardowym leczeniem w zakresie leczenia ŻChZZ u dzieci i młodzieży od urodzenia do wieku poniżej 18 lat. Badanie zaplanowano jako otwarte, randomizowane, prowadzone w grupach równoległych mające na celu potwierdzenie nie mniejszej

skuteczności (ang. „non-inferiority”). Pacjentów włączonych do badania przydzielono losowo zgodnie ze schematem 2:1 do grupy przyjmującej dabigatran eteksylan w postaci farmaceutycznej odpowiedniej dla wieku (kapsułki, granulat powlekany lub roztwór doustny) (dawki dostosowane do wieku i masy ciała) lub standardowe leczenie obejmujące heparyny niskocząsteczkowe (LMWH) lub antagonistów witaminy K (VKA) lub fondaparynuks (1 pacjent w wieku 12 lat). Pierwszorzędowym punktem końcowym był złożony punkt końcowy obejmujący pacjentów, u których nastąpiło całkowite rozpuszczenie się skrzepliny i nie występowały nawroty ŻChZZ oraz u których nie obserwowano zgonów związanych z ŻChZZ. Kryteria wykluczenia obejmowały czynne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu i ropień śródczaszkowy.

Randomizacji poddano łącznie 267 pacjentów. Spośród nich 176 pacjentów leczono dabigatranem eteksylanem, a 90 pacjentów zgodnie ze standardowym leczeniem (1 poddany randomizacji pacjent nie był leczony). 168 pacjentów było w wieku od 12 do < 18 lat, 64 pacjentów było w wieku od 2 do < 12 lat, a 35 pacjentów było w wieku poniżej 2 lat.

Spośród 267 poddanych randomizacji pacjentów, 81 pacjentów (45,8%) w grupie przyjmującej dabigatran eteksylan i 38 pacjentów (42,2%) w grupie leczonej w ramach standardowego leczenia spełniało kryteria złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego (całkowite rozpuszczenie się skrzepliny, brak nawrotów ŻChZZ oraz brak zgonów związanych z ŻChZZ). Odpowiednia różnica w zakresie częstości występowania wykazała nie mniejszą skuteczność dabigatranu eteksylanu względem standardowego leczenia. Spójne wyniki były również obserwowane ogółem w podgrupach: nie było żadnych znaczących różnic w efekcie leczenia w podgrupach w zależności od wieku, płci, regionu i obecności niektórych czynników ryzyka. W zakresie 3 różnych grup wiekowych odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pierwszorzędowy punkt końcowy oceniający skuteczność w grupie przyjmującej dabigatran eteksylan oraz w grupie otrzymującej standardowe leczenie, wynosił odpowiednio 13/22 (59,1%) i 7/13 (53,8%) dla pacjentów w wieku od urodzenia do <2 lat, 21/43 (48,8%) i 12/21 (57,1%) u pacjentów w wieku od 2 do <12 lat oraz 47/112 (42,0%) i 19/56 (33,9%) u pacjentów w wieku od 12 do <18 lat.

Potwierdzone duże krwawienie zgłoszono u 4 pacjentów (2,3%) w grupie przyjmującej dabigatran eteksylan i u 2 pacjentów (2,2%) w grupie otrzymującej standardowe leczenie. Nie było statystycznie istotnej różnicy dotyczącej czasu do wystąpienia pierwszego incydentu dużego krwawienia. U 38 pacjentów (21,6%) w grupie przyjmującej dabigatran eteksylan oraz 22 pacjentów (24,4%) w grupie otrzymującej standardowe leczenie wystąpił potwierdzony incydent krwawienia, przy czym większość z nich została sklasyfikowana jako małe krwawienia.

Złożony punkt końcowy obejmujący potwierdzony incydent dużego krwawienia lub krwawienia klinicznie istotnego innego niż duże (występującego w trakcie leczenia) zgłoszono u 6 (3,4%) pacjentów z grupy przyjmującej dabigatran eteksylan oraz 3 (3,3%) pacjentów w grupie otrzymującej standardowe leczenie.

Przeprowadzono otwarte, jednoramienne, prospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe badanie fazy III (1160.108) w celu oceny bezpieczeństwa stosowania dabigatranu eteksylanu w zapobieganiu nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży od urodzenia do wieku < 18 lat. Do tego badania mogli zostać włączeni pacjenci, którzy wymagali dalszego leczenia przeciwzakrzepowego z powodu występowania klinicznego czynnika ryzyka po zakończeniu wstępnego leczenia potwierdzonej ŻChZZ (przez co najmniej 3 miesiące) lub po zakończeniu badania DIVERSITY.

Kwalifikujący się pacjenci otrzymywali dostosowane do wieku i masy ciała dawki dabigatranu eteksylanu w postaci farmaceutycznej odpowiedniej dla wieku (kapsułki, granulat powlekany lub roztwór doustny) do momentu ustąpienia klinicznego czynnika ryzyka lub przez maksymalnie 12 miesięcy. Pierwszorzędowe punkty końcowe badania obejmowały nawrót ŻChZZ, incydenty dużych i małych krwawień oraz śmiertelność (całkowitą i związaną z incydentami zakrzepowymi lub zakrzepowo-zatorowymi) po 6 i 12 miesiącach. Zdarzenia te były oceniane przez niezależną komisję rozstrzygającą, która nie wiedziała, jakie leczenie otrzymywał pacjent.

Ogółem do badania włączono 214 pacjentów; spośród nich 162 pacjentów było w pierwszej grupie wiekowej (od 12 do < 18 lat), 43 pacjentów w drugiej grupie wiekowej (od 2 do < 12 lat), a 9 pacjentów w trzeciej grupie wiekowej (od urodzenia do < 2 lat). W okresie leczenia u 3 pacjentów (1,4%) wystąpił potwierdzony nawrót ŻChZZ w ciągu pierwszych 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Potwierdzone incydenty krwawień w okresie leczenia zgłaszano u 48 pacjentów (22,5%) w ciągu pierwszych 12 miesięcy. Większość incydentów krwawień stanowiły małe krwawienia. Potwierdzony incydent dużego krwawienia w ciągu pierwszych 12 miesięcy wystąpił u 3 pacjentów

(1,4%). Potwierdzone klinicznie istotne inne niż duże krwawienie zgłoszono w ciągu pierwszych 12 miesięcy u 3 pacjentów (1,4%). W trakcie leczenia nie wystąpił żaden zgon. W okresie leczenia u 3 pacjentów (1,4%) wystąpił zespół pozakrzepowy lub nasilenie zespołu pozakrzepowego w ciągu pierwszych 12 miesięcy.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Po podaniu doustnym dabigatran eteksylan ulega szybkiej i całkowitej przemianie do dabigatranu, który stanowi czynną postać leku w osoczu. Główną reakcją metaboliczną jest rozszczepienie proleku dabigatranu eteksylanu w drodze hydrolizy katalizowanej przez esterazę do substancji czynnej, dabigatranu. Bezwzględna dostępność biologiczna dabigatranu po podaniu doustnym dabigatranu eteksylanu wynosiła około 6,5%.

Po doustnym podaniu dabigatranu eteksylanu u zdrowych ochotników profil farmakokinetyczny dabigatranu w osoczu charakteryzuje się szybkim zwiększeniem jego stężenia osoczowego z uzyskaniem  $C_{max}$  w ciągu 0,5 do 2,0 godzin po podaniu.

### Wchłanianie

W badaniu oceniającym pooperacyjne wchłanianie dabigatranu eteksylanu po upływie 1-3 godzin od zabiegu chirurgicznego wykazano względnie powolne wchłanianie produktu w porównaniu do zdrowych ochotników, z jedностajnym przebiegiem zmian stężenia w osoczu w czasie, bez dużych pików maksymalnego stężenia w osoczu. Produkt leczniczy osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 6 godzin od podania w okresie pooperacyjnym ze względu na oddziaływanie takich czynników, jak znieczulenie ogólne, porażenie mięśniówki przewodu pokarmowego i skutki zabiegu chirurgicznego, niezależnie od doustnej postaci produktu leczniczego. W innym badaniu wykazano, że spowolnienie i opóźnienie wchłaniania ma miejsce na ogół wyłącznie w dniu operacji.

W późniejszych dniach dabigatran wchłania się szybko, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 2 godzin po podaniu produktu leczniczego.

Pokarm nie wpływa na dostępność biologiczną dabigatranu eteksylanu, jednak wydłuża czas do uzyskania maksymalnego stężenia leku w osoczu o 2 godziny.

$C_{max}$  i AUC były proporcjonalne do dawki.

W wyniku przyjęcia peletek bez otoczki kapsułki z hydroksypropylometylcelulozy (HPMC) biodostępność produktu leczniczego po podaniu doustnym może ulec zwiększeniu o 75% po podaniu dawki pojedynczej i o 37% w stanie stacjonarnym, w porównaniu z preparatem referencyjnym w postaci kapsułek. Z tego powodu w warunkach klinicznych należy zawsze zachować integralność kapsułek z HPMC, aby uniknąć niezamierzonego zwiększenia biodostępności dabigatranu eteksylanu (patrz punkt 4.2).

### Dystrybucja

Zaobserwowano, że dabigatran, niezależnie od stężenia, wiąże się z ludzkimi białkami osocza w małym stopniu (34-35%). Objętość dystrybucji dabigatranu wynosząca od 60 do 70 L przekraczała objętość całkowitej ilości wody zawartej w organizmie, co wskazuje na umiarkowaną dystrybucję tkankową dabigatranu.

### Metabolizm

Badano metabolizm i wydalanie dabigatranu po dożylnym podaniu zdrowym mężczyznom pojedynczej dawki dabigatranu znakowanego radioaktywnie. Po podaniu dożylnym wykryto, że znakowany radioaktywnie dabigatran wydala się przede wszystkim z moczem (85%). Z kałem uległo wydaleniowi 6% podanej dawki. Stopień odzysku radioaktywności całkowitej wahał się od 88 do 94% podanej dawki w ciągu 168 godzin od jej podania.

Dabigatran ulega sprzęganiu, z powstaniem czynnych farmakologicznie acyloglukuronidów. Istnieją cztery izomery pozycyjne: 1-O, 2-O, 3-O i 4-O-acyloglukuronid. Każdy z nich odpowiada za mniej

niż 10% całkowitego stężenia dabigatranu w osoczu. Ślady innych metabolitów były wykrywalne wyłącznie przy użyciu metod analitycznych o wysokiej czułości. Dabigatran ulega wydaleniu przede wszystkim w postaci niezmienionej z moczem, z szybkością około 100 mL/minutę, odpowiednio do wskaźnika przesączania kłębuszkowego.

### Eliminacja

Wartości stężenia dabigatranu w osoczu zmniejszały się dwuwykładniczo, przy czym średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił u zdrowych ochotników w podeszłym wieku 11 godzin. Po podaniu wielokrotnym okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił od około 12 do 14 godzin. Okres półtrwania nie był zależny od dawki. Okres półtrwania jest wydłużony u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zgodnie z tabelą 16.

### Szczególne grupy pacjentów

#### Niewydolność nerek

W badaniach fazy I ekspozycja (AUC) na dabigatran po doustnym podaniu dabigatranu eteksylanu jest około 2,7 razy większa u dorosłych ochotników z umiarkowaną niewydolnością nerek (CrCL pomiędzy 30 a 50 mL/minutę) niż u osób bez niewydolności nerek.

U niewielkiej liczby dorosłych ochotników z ciężką niewydolnością nerek (CrCL 10-30 mL/minutę) ekspozycja na dabigatran (AUC) była około 6 razy większa, a okres półtrwania około 2 razy dłuższy niż w populacji bez niewydolności nerek (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

**Tabela 16 Okres półtrwania całkowitego dabigatranu u zdrowych pacjentów oraz pacjentów z niewydolnością nerek.**

| Wskaźnik przesączania<br>kłębuszkowego (CrCL)<br>[mL/min<br>utę] | gMean (gCV%; zakres)<br>okres półtrwania<br>[h] |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| >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)                         |

Ponadto oceniono ekspozycję na dabigatran (w stężeniu minimalnym i maksymalnym) w prospektywnym, otwartym, randomizowanym badaniu farmakokinetycznym u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (zdefiniowanymi jako klirens kreatyniny [CrCL] 15-30 mL/minutę), którzy otrzymywali dabigatran eteksylan w dawce 75 mg dwa razy na dobę.

Wynikiem tego schematu była średnia geometryczna minimalnego stężenia, mierzonego bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki, wynosząca 155 ng/mL (gCV 76,9%), oraz średnia geometryczna maksymalnego stężenia, mierzonego dwie godziny po podaniu ostatniej dawki, wynosząca 202 ng/mL (gCV 70,6%).

Klirens dabigatranu w wyniku hemodializy badano u 7 dorosłych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek bez migotania przedsionków. Dializa trwała 4 godziny, tempo przepływu dializatu wynosiło 700 mL/minutę, a tempo przepływu krwi wynosiło 200 mL/minutę lub 350-390 mL/minutę. Usunięto odpowiednio od 50% do 60% stężenia dabigatranu. Ilość substancji usunięta podczas dializy jest proporcjonalna do tempa przepływu krwi do wartości 300 mL/minutę. Działanie przeciwzakrzepowe dabigatranu uległo zmniejszeniu wraz ze spadającym stężeniem dabigatranu w osoczu. Dializa nie miała wpływu na stosunek PK/PD.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Specjalne badania farmakokinetyczne fazy I przeprowadzone z udziałem pacjentów w podeszłym wieku wykazały zwiększenie AUC o 40-60% i zwiększenie  $C_{max}$  o ponad 25% w porównaniu do młodych pacjentów.

Wpływ wieku na ekspozycję na dabigatran potwierdzono w badaniu RE-LY, w którym obserwowano wyższe o około 31% stężenia minimalne u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat oraz o około 22% niższe stężenia minimalne u pacjentów w wieku  $< 65$  lat w porównaniu do pacjentów w wieku między 65 i 75 lat (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### Zaburzenia czynności wątroby

U 12 dorosłych pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopnia B wg klasyfikacji Childa-Pugha) nie stwierdzono zmian w ekspozycji na dabigatran w porównaniu do 12 pacjentów z grupy kontrolnej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### Masa ciała

Minimalne stężenia dabigatranu były o około 20% niższe u dorosłych pacjentów o masie ciała  $> 100$  kg w porównaniu do pacjentów o masie ciała 50-100 kg. Większość pacjentów (80,8%) mieściła się w kategorii wagowej  $\geq 50$  kg i  $< 100$  kg bez wyraźnej różnicy (patrz punkty 4.2 i 4.4). Dane kliniczne u dorosłych pacjentów o masie ciała  $< 50$  kg są ograniczone.

#### Płeć

U pacjentek płci żeńskiej w badaniach prewencji pierwotnej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej całkowita ekspozycja na substancję czynną była około 40% do 50% większa. Modyfikowanie dawki nie jest zalecane.

#### Pochodzenie etniczne

Nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic pomiędzy pacjentami rasy białej, czarnej, pochodzenia latynoamerykańskiego lub rasy żółtej pod względem właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych dabigatranu.

#### Dzieci i młodzież

Doustne podawanie dabigatranu eteksyłanu zgodnie ze zdefiniowanym w protokole algorytmem dawkowania prowadziło do ekspozycji w zakresie obserwowanym u osób dorosłych z ŻŻG / ZP. W oparciu o zbiorczą analizę danych farmakokinetycznych z badań DIVERSITY i 1160.108 obserwowana średnia geometryczna najmniejszej ekspozycji wynosiła 53,9 ng/mL, 63,0 ng/mL i 99,1 ng/mL odpowiednio u dzieci i młodzieży z ŻChZZ w wieku od 0 do  $< 2$  lat, od 2 do  $< 12$  lat oraz od 12 do  $< 18$  lat.

#### Interakcje farmakokinetyczne

Badania interakcji *in vitro* nie wykazały zahamowania ani indukcji głównych izoenzymów cytochromu P450. Wynik ten potwierdziły badania przeprowadzone *in vivo* z udziałem zdrowych ochotników, u których nie stwierdzono jakichkolwiek interakcji pomiędzy omawianym produktem leczniczym a następującymi substancjami czynnymi: atorwastatyną (CYP3A4), digoksyną (interakcja z białkiem transportowym P-gp) i diklofenakiem (CYP2C9).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Skutki stosowania produktu leczniczego obserwowane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym wynikały z nasilonego działania farmakodynamicznego dabigatranu.

Obserwowano wpływ na płodność samic w postaci zmniejszenia liczby implantacji i zwiększenia częstości utraty przedimplantacyjnej przy dawce 70 mg/kg masy ciała (co odpowiada 5-krotnie wyższemu poziomowi ekspozycji w osoczu w porównaniu z pacjentami). W dawkach, które były

toksyczne dla matek (odpowiadających od 5- do 10-krotnie wyższemu poziomowi ekspozycji w osoczu w porównaniu z pacjentami) u szczurów i królików obserwowano zmniejszenie masy ciała płodu i żywotności zarodka oraz zwiększenie liczby wad rozwojowych płodów. W badaniach pre- i postnatalnych zaobserwowano zwiększenie umieralności płodów przy dawkach toksycznych dla samic (odpowiadających poziomowi ekspozycji w osoczu 4-krotnie wyższemu niż obserwowany u pacjentów).

W badaniu toksyczności u młodych szczurów Han Wistar umieralność była związana z incydentami krwawienia przy ekspozycji podobnej do tej, przy której krwawienie obserwowano u dorosłych zwierząt. Uważa się, że zarówno u dorosłych, jak i młodych szczurów śmiertelność jest związana z nadmierną aktywnością farmakologiczną dabigatranu w połączeniu z siłą mechaniczną wywieraną podczas podawania produktu leczniczego. Dane z badania toksyczności u młodych nie wykazały zwiększonej wrażliwości na toksyczność ani toksyczności specyficznej dla młodych zwierząt.

W badaniach toksykologicznych w całym okresie życia u szczurów i myszy nie stwierdzono dowodów na istnienie guzotwórczego potencjału dabigatranu po podaniu maksymalnych dawek do 200 mg/kg masy ciała.

Dabigatran, czynna część dabigatranu eteksyłanu (w postaci mezyłanu), nie ulega rozpadowi w środowisku.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Zawartość kapsułki

Kwas winowy (w postaci peletek)

Hypromeloza (2910)

Talk

Hydroksypropyloceluloza (353 cps – 658 cps)

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian

#### Oślonka kapsułki

Tytanu dwutlenek (E 171)

Hypromeloza

#### Czarny tusz do nadruków

Szelak

Glikol propylenowy (E 1520)

Potasu wodorotlenek

Żelaza tlenek czarny (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

#### Blistry i butelka

3 lata

#### Butelka

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 60 dni

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

##### Blistry i butelka

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry OPA/Aluminium/PE + środek pochłaniający wilgoć/Aluminium/PE zawierające 10, 30, 60, 100, 180 i 200 kapsułek twardych, w tekturowym pudełku.

Blistry perforowane OPA/Aluminium/PE + środek pochłaniający wilgoć/Aluminium/PE podzielone na dawki pojedyncze, zawierające 10x1, 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 100x1, 180x1 i 200x1 kapsułek twardych, w tekturowym pudełku.

Opakowania zbiorcze zawierające 3 opakowania po 60x1 kapsułek twardych (180 kapsułek twardych) w perforowanych blisterach OPA/Aluminium/PE + środek pochłaniający wilgoć/Aluminium/PE, podzielonych na pojedyncze dawki, w tekturowym pudełku.

Opakowania zbiorcze zawierające 2 opakowania po 50 x 1 kapsułek twardych (100 kapsułek twardych) w perforowanych blisterach OPA/Aluminium/PE + środek pochłaniający wilgoć/Aluminium/PE, podzielonych na pojedyncze dawki, w tekturowym pudełku.

Polipropylenowa butelka z polipropylenową zakrętką zabezpieczającą przed dziećmi, zawierająca środek pochłaniający wilgoć, w tekturowym pudełku. Opakowania zawierają 60 kapsułek twardych (1 butelka), 120 kapsułek twardych (2 butelki po 60 kapsułek twardych) oraz 180 kapsułek twardych (3 butelki po 60 kapsułek twardych).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sandoz Polska Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 50 C  
02-672 Warszawa

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 27982

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.11.2023

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

**16.09.2024 r.**