

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dabigatran etexilate Medical Valley, 150 mg, kapsułki, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera dabigatran eteksylan w postaci mezylanu w ilości odpowiadającej 150 mg dabigatranu eteksylanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Dabigatran etexilate Medical Valley, 150 mg: Kapsułki w rozmiarze 0, o długości około 22 mm, z jasnoniebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem i białym, nieprzezroczystym korpusem, wypełnione peletkami o barwie białej do jasnożółtej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. NVAf - *Non-Valvular Atrial Fibrillation*), z jednym lub więcej czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający atak niedokrwienności (ang. TIA - *Transient Ischemic Attack*); wiek  $\geq 75$  lat; niewydolność serca (klasa  $\geq$  II wg NYHA); cukrzyca; nadciśnienie tętnicze.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie nawrotom ZŻG i ZP u osób dorosłych.

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 Dabigatran etexilate Medical Valley w postaci kapsułek może być stosowany u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 8 lat lub starszych, którzy potrafią połykać kapsułki w całości. Dawkę podaną w odpowiedniej tabeli dawkowania danej postaci farmaceutycznej należy przepisać na podstawie wieku i masy ciała dziecka. W przypadku dawek, których nie można osiągnąć, stosując ten produkt leczniczy, są dostępne inne moce i inne postacie farmaceutyczne.

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 udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF z jednym lub więcej czynnikami ryzyka (SPAF – zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)  
Leczenie ZZG i ZP oraz zapobieganie nawrotom ZZG i ZP u osób dorosłych (ZZG/ZP)  
 Zalecane dawki dabigatranu eteksylanu we wskazaniach zapobiegania udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZZG i ZP przedstawiono w tabeli 1.

**Tabela 1: Zalecenia dotyczące dawkowania w zapobieganiu udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZZG i ZP**

|                                                                                                                                                                                 | <b>Zalecenia dotyczące dawkowania</b>                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF z jednym lub więcej czynnikami ryzyka (SPAF - zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków) | 300 mg dabigatranu eteksylanu w postaci jednej kapsułki o mocy 150 mg dwa razy na dobę                                                                                      |
| Leczenie ZZG i ZP oraz zapobieganie nawrotom ZZG i ZP u osób dorosłych (ZZG/ZP)                                                                                                 | 300 mg dabigatranu eteksylanu w postaci jednej kapsułki o mocy 150 mg dwa razy na dobę po terapii lekiem przeciwzakrzepowym podawanym pozajelitowo przez przynajmniej 5 dni |
| <b>Zalecane zmniejszenie dawki</b>                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                             |
| Pacjenci w wieku $\geq 80$ lat                                                                                                                                                  | dobowa dawka dabigatranu eteksylanu 220 mg przyjmowana w postaci jednej kapsułki o mocy 110 mg dwa razy na dobę                                                             |
| Pacjenci jednocześnie przyjmujący werapamil                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                             |
| <b>Zmniejszenie dawki do rozważenia</b>                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                             |
| Pacjenci w wieku 75-80 lat                                                                                                                                                      | dobową dawkę dabigatranu eteksylanu 300 mg lub 220 mg należy ustalić w oparciu o indywidualną ocenę ryzyka powstawania powikłań zakrzepowo- zatorowych oraz ryzyka krwawień |
| Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCL 30-50 mL/minutę)                                                                                                    |                                                                                                                                                                             |
| Pacjenci z zapaleniem błony śluzowej żołądka, zapaleniem błony śluzowej przełyku, refluksem żołądkowo - przełykowym                                                             |                                                                                                                                                                             |
| Inni pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawień                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                             |

W zapobieganiu ZZG/ZP dawkę dabigatranu eteksylanu wynoszącą 220 mg przyjmowaną w postaci jednej kapsułki o mocy 110 mg dwa razy na dobę zaleca się w oparciu o analizy farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, dawka ta nie została zbadana w warunkach klinicznych. Więcej informacji patrz punkty 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2.

W przypadku nietolerancji dabigatranu eteksylanu należy poinstruować pacjentów o konieczności natychmiastowej konsultacji z lekarzem prowadzącym w celu zmiany leku na inny akceptowalny lek stosowany w zapobieganiu udarowi i zatorowości systemowej związanych z migotaniem przedsionków lub w ZZG/ZP.

*Ocena czynności nerek przed leczeniem 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 wybranych produktów leczniczych).

Dodatkowe wymagania dotyczące pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów w wieku powyżej 75 lat:

- Podczas leczenia dabigatranem eteksylanem czynność nerek należy oceniać co najmniej raz w roku lub częściej w razie konieczności w wybranych sytuacjach klinicznych, gdy podejrzewa się osłabienie lub pogorszenie czynności nerek (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania wybranych produktów leczniczych).

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

#### *Czas stosowania*

Czas stosowania dabigatranu eteksylanu we wskazaniach zapobiegania udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZZG i ZP przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 2: Czas stosowania w przypadku zapobiegania udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZZG/ZP**

| Wskazanie                                                 | Czas stosowania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków | Leczenie należy kontynuować długotrwale.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| ZZG/ZP                                                    | <p>Czas trwania terapii powinien być ustalany indywidualnie na podstawie starannej oceny stosunku korzyści z leczenia i ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.4).</p> <p>Decyzja o krótkim czasie trwania terapii (przynajmniej 3 miesiące) powinna opierać się na przejściowych czynnikach ryzyka (np. niedawny zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie), natomiast dłuższa terapia powinna być stosowana w przypadku stałych czynników ryzyka lub idiopatycznej ZZG lub ZP.</p> |

#### *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 pominiętą dawkę. 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 12 godzin przed zmianą na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo (patrz punkt 4.5).

Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na eteksylan dabigatranu:

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 (ang. UFH – *Unfractionated Heparin*)) (patrz punkt 4.5).

Z dabigatranu eteksylanu na antagonistę witaminy K (ang. VKA - *Vitamin K Antagonists*):  
Należy dostosować czas rozpoczęcia stosowania VKA na podstawie CrCL w następujący sposób:

- CrCL  $\geq 50$  mL/minutę, rozpocząć stosowanie VKA 3 dni przed przerwaniem stosowania dabigatranu eteksylanu,
- CrCL  $\geq 30$  -  $< 50$  mL/minutę, rozpocząć stosowanie VKA 2 dni przed przerwaniem stosowania dabigatranu eteksylanu.

Dabigatran eteksylan może mieć wpływ na wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. INR - *International Normalised Ratio*), dlatego pomiar INR lepiej odzwierciedli działanie VKA wyłącznie wówczas, gdy zostanie wykonany po przerwaniu terapii dabigatranem eteksylanem na przynajmniej 2 dni. Do tego czasu wartości pomiaru INR powinny być interpretowane z ostrożnością.

Z leczenia VKA na dabigatran eteksylan:

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

*Kardiowersja (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)*

Pacjenci mogą kontynuować stosowanie dabigatranu eteksylanu podczas kardiowersji.

*Ablacja cewnikowa w migotaniu przedsionków (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)*

Ablację cewnikową można przeprowadzać u pacjentów stosujących leczenie dabigatranem eteksylanem 150 mg dwa razy na dobę. Nie ma konieczności przerwania leczenia dabigatranem eteksylanem (patrz punkt 5.1).

*Przezskórna interwencja wieńcowa z implantacją stentów (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)*

Dabigatran eteksylan można stosować w skojarzeniu z leczeniem przeciwplatek w u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej z implantacją stentów po osiągnięciu hemostazy (patrz punkt 5.1).

### Szczególne grupy pacjentów

*Osoby w podeszłym wieku*

Modyfikacja dawki w tej populacji, patrz tabela 1 powyżej.

*Pacjenci z ryzykiem krwawienia*

Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (patrz punkty 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2) należy ściśle monitorować (w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości). Dostosowanie dawki zależy od decyzji lekarza po ocenie potencjalnych korzyści i zagrożeń u danego pacjenta (patrz tabela 1 powyżej). Test krzepliwości (patrz punkt 4.4) może być pomocny w określeniu pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, spowodowanym nadmierną ekspozycją na dabigatran. W przypadku nadmiernej ekspozycji na dabigatran u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia zaleca się stosowanie zmniejszonej dawki 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę. W przypadku wystąpienia klinicznie znaczącego krwawienia należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

U pacjentów z zapaleniem żołądka, przełyku lub refluksem żołądkowo-przełykowym należy rozważyć

zmniejszenie dawki ze względu na zwiększone ryzyko dużego krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz tabela 1 powyżej oraz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (CrCL 50 - ≤ 80 mL/minutę). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCL 30 - 50 mL/minutę) zalecana dawka dabigatranu eteksylanu również wynosi 300 mg w postaci jednej kapsułki 150 mg dwa razy na dobę. Jednak u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka krwawień należy rozważyć zmniejszenie dawki dabigatranu eteksylanu do 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne.

#### *Stosowanie dabigatranu eteksylanu jednocześnie ze słabo/umiarkowanie działającymi inhibitorami P-glikoproteiny (P-gp), np. amiodaronem, chinidyną lub werapamilem*

Dostosowanie dawki nie jest konieczne w przypadku jednoczesnego stosowania amiodaronu lub chinidyny (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

Zaleca się zmniejszenie dawki u pacjentów otrzymujących jednocześnie werapamil (patrz tabela 1 powyżej oraz punkty 4.4 i 4.5). W takim przypadku eteksylan dabigatranu i werapamil powinny być przyjmowane jednocześnie.

#### *Masa ciała*

Nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2), jednak zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna pacjentów o masie ciała < 50 kg (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 w zapobieganiu udarom i zatorowości systemowej u pacjentów z NVAF.

#### *Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom 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 zapobiegania nawrotom 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 zgodnie z tabelą 3. 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 3: Pojedyncze i całkowite dobowe dawki dabigatranu eteksylanu w miligramach (mg) w zależności od masy ciała pacjenta w kilogramach (kg) i wieku w latach**

| Masa ciała/wiek |               | Pojedyncza dawka w mg | Całkowita dawka dobową 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                         |

Pojedyncza dawka wymagająca jednoczesnego podania więcej niż jednej kapsułki:

300 mg: dwie kapsułki o mocy 150 mg kapsułki lub cztery kapsułki o mocy 75 mg  
 260 mg: jedna kapsułka o mocy 110 mg plus jedna kapsułka o mocy 150 mg lub jedna kapsułka o mocy 110 mg plus dwie kapsułki o mocy 75 mg  
 220 mg: dwie kapsułki o mocy 110 mg  
 185 mg: jedna kapsułka o mocy 75 mg plus jedna kapsułka o mocy 110 mg  
 150 mg: jedna kapsułka o mocy 150 mg lub dwie kapsułki o mocy 75 mg

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

Przed rozpoczęciem leczenia należy wyliczyć szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) na podstawie wzoru Schwartza.

Stosowanie dabigatranu eteksylanu u dzieci i młodzieży z eGFR < 50 mL/minutę/1,73 m<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 3.

Podczas 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 terapii 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, nie należy przyjmować pominiętej dawki.

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 eteksylan dabigatranu:

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 (ang. UFH - *Unfractionated Heparin*)) (patrz punkt 4.5).

Z dabigatranu eteksylanu na antagonistę witaminy K (ang. VKA - *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 przerwaniu terapii dabigatranem eteksylanem na przynajmniej 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 punkt 5.2).

## **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 choroba uważana za istotny czynnik ryzyka poważnego krwawienia, w tym owrzodzenie w obrębie przewodu pokarmowego obecnie lub w przeszłości, nowotwory złośliwe obarczone wysokim ryzykiem krwawienia, niedawny uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, niedawny zabieg chirurgiczny mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistyczny, niedawny krwotok śródczaszkowy, stwierdzone lub podejrzewanе żylaki przełyku, malformacje tętniczo-żylne, tętniaki naczyniowe lub istotne nieprawidłowości naczyniowe w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu
- Leczenie skojarzone z jakimikolwiek produktami przeciwzakrzepowymi np. niefrakcjonowaną heparyną (ang. UHF - *Unfractionated Heparin*), 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 niekorzystnym wpływie na przeżycie

- Leczenie skojarzone z następującymi silnymi inhibitorami P-gp: stosowanymi ogólnoustrojowo 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 zahamowanie agregacji płytek krwi. Podczas leczenia krwawienie może wystąpić w każdym 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, w sytuacjach, w których 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).

W badaniach klinicznych stosowanie dabigatranu eteksyłanu wiązało się z wyższym odsetkiem dużych krwawień z przewodu pokarmowego. Zwiększone ryzyko obserwowano u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 75$  lat) leczonych dawką 150 mg dwa razy na dobę. Inne czynniki ryzyka (patrz również tabela 4) obejmują leczenie skojarzone z lekami hamującymi agregację płytek krwi, takimi jak kłopidogrel i kwas acetylosalicylowy (ASA) lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), jak również występowanie zapalenia przełyku, żołądka lub refluksu żołądkowo-przełykowego.

##### *Czynniki ryzyka*

W tabeli 4 podsumowano czynniki mogące zwiększać ryzyko krwotoku.

**Tabela 4: 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 (CrCL 30-50 mL/minutę)</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>• Mała masa ciała (<math>&lt; 50</math> 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 i (lub) 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 wsierdza</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 zbadane 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*

Uszkodzenia, choroby, 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 tylko podawać wtedy, jeśli korzyść z leczenia przewyższa ryzyko krwawienia.

Dostępne są ograniczone dane kliniczne dla 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 4 powyżej). Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku podawania dabigatranu eteksylanu jednocześnie z werapamilem, amiodaronem, chinidyną lub klarytromycyną (inhibitorami P-gp) oraz szczególnie w przypadku wystąpienia krwawienia, zwłaszcza u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek (patrz punkt 4.5).

Ścisła obserwacja w kierunku objawów krwawienia jest zalecana 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 określone i 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 uniknięcia krwawienia z przewodu pokarmowego. W przypadku dzieci i młodzieży należy stosować się do lokalnych zaleceń podanych na oznakowaniu opakowań 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 (ang. dTT, *diluted Thrombin Time*), ekarynowy czas krzepnięcia (ang. ECT, *Ecarin Clotting Time*) i czas kaolinowo-kefalinowy (ang. APTT, *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 5 przedstawia najniższe progowe wartości 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 5: Najniższe progowe wartości badań krzepnięcia u dorosłych pacjentów, które mogą wskazywać na zwiększone ryzyko krwawienia.**

| Badanie (najniższa wartość)            | Wskazanie                                                   |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                                        | Zapobieganie udarom mózgu w migotaniu przedsionków i ZZG/ZP |
| dTT [ng/mL]                            | > 200                                                       |
| ECT [x-krotność górnego limitu normy]  | > 3                                                         |
| APTT [x-krotność górnego limitu normy] | > 2                                                         |
| INR                                    | Nie należy wykonywać                                        |

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

Stosowanie produktów leczniczych fibrynolitycznych w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu może być wzięte pod uwagę w przypadku, 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. Zabiegi chirurgiczne mogą zatem wymagać doraźnego przerwania leczenia dabigatranem eteksylanem.

Pacjenci mogą kontynuować stosowanie dabigatranu eteksylanu podczas kardiowersji. Nie ma konieczności przerwania leczenia dabigatranem eteksylanem (150 mg dwa razy na dobę) u pacjentów poddawanych ablacji cewnikowej w migotaniu przedsionków (patrz punkt 4.2).

Należy zachować ostrożność w przypadku doraźnego przerwania leczenia z powodu zabiegów

inwazyjnych, 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 celu określenia, 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 działania dabigatranu 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 o 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 6 podsumowano zasady dotyczące przerywania leczenia przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dorosłych pacjentów.

**Tabela 6: Zasady dotyczące przerywania leczenia przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dorosłych pacjentów**

| Czynność nerek (CrCL w mL/minutę) | Szacowany okres półtrwania (godziny) | Należy przerwać stosowanie dabigatranu eteksylanu przed planowym zabiegiem chirurgicznym |                             |
|-----------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                   |                                      | Wysokie ryzyko krwawienia lub duży zabieg chirurgiczny                                   | Ryzyko standardowe          |
| ≥ 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 godzin) |

Zasady przerywania leczenia przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dzieci i młodzieży podsumowano w tabeli 7.

**Tabela 7: Zasady przerywania leczenia przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dzieci i młodzieży**

| Czynność nerek (eGFR w mL/minutę/1,73 m <sup>2</sup> ) | Należy przerwać stosowanie dabigatranu przed planowanym zabiegiem |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| > 80                                                   | 24 godziny przed                                                  |
| 50–80                                                  | 2 dni przed                                                       |

|      |                                               |
|------|-----------------------------------------------|
| < 50 | Nie zbadano 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 eteksylanu. Pacjenci tacy wymagają częstej obserwacji w kierunku neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych występowania krwaków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych.

#### Faza pooperacyjna

Leczenie dabigatranem eteksylanem należy wznowić lub rozpocząć 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 4).

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

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

#### Zaburzenia czynności wątroby

Z udziału w głównych badaniach wykluczono pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych ponad 2-krotnie powyżej górnej granicy normy. Brak dostępnego doświadczenia w leczeniu tej subpopulacji pacjentów i dlatego nie zaleca się stosowania dabigatranu eteksylanu w tej grupie pacjentów. Przeciwwskazaniami do stosowania produktu leczniczego są niewydolność wątroby lub choroby tego narządu, które mogą wpływać na czas przeżycia (patrz punkt 4.3).

#### Interakcja z induktorami P-gp

Skojarzone stosowanie induktorów P-gp może zmniejszać stężenie dabigatranu w osoczu, dlatego też należy unikać ich podawania (patrz punkty 4.5 i 5.2).

#### Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

Nie zaleca się stosowania doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim, takich jak dabigatran eteksylan, u pacjentów z zakrzepicą ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (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.

#### Zawał mięśnia sercowego (ang. MI - Myocardial Infarction)

W badaniu III fazy RE-LY (zapobieganie udarom mózgu w migotaniu przedsionków, patrz punkt 5.1) całkowity odsetek zawałów mięśnia sercowego wynosił 0,82, 0,81 oraz 0,64% na rok u pacjentów otrzymujących odpowiednio dabigatran eteksylan w dawce 110 mg dwa razy na dobę, 150 mg dwa razy na dobę oraz warfarynę, a zwiększenie ryzyka względnego dabigatranu w porównaniu do warfaryny wynosiło 29% i 27%. Niezależnie od stosowanego leczenia, najwyższe ryzyko bezwzględne zawału mięśnia sercowego obserwowano w następujących podgrupach, o porównywalnym ryzyku względnym: pacjenci z wcześniejszym zawałem mięśnia sercowego, pacjenci w wieku  $\geq 65$  lat z cukrzycą lub chorobą wieńcową, pacjenci z frakcją wyrzutową lewej komory serca  $<40\%$  oraz pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Ponadto,

zwiększone ryzyko zawału mięśnia sercowego obserwowano u pacjentów przyjmujących jednocześnie ASA plus kłopidogrel lub tylko kłopidogrel.

W trzech badaniach fazy III dotyczących ZŻG/ZP kontrolowanych czynnym leczeniem wyższy wskaźnik zawału mięśnia sercowego obserwowano u pacjentów, którzy otrzymywali dabigatran eteksylan dabigatran niż u chorych otrzymujących warfarynę: odpowiednio 0,4% i 0,2% w krótkoterminowych badaniach RE-COVER i RE-COVER II oraz 0,8% i 0,1% w długoterminowym badaniu RE-MEDY. W tym badaniu wzrost był statystycznie istotny ( $p = 0,022$ ).

W badaniu RE-SONATE, w którym porównywano dabigatran eteksylan do placebo, wskaźnik występowania zawału u pacjentów otrzymujących dabigatran eteksylan i placebo wynosił odpowiednio 0,1% i 0,2%.

#### Pacjenci z czynną chorobą nowotworową (ZŻG/ZP, dzieci i młodzież z ŻChZZ)

Nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z ZŻG/ZP i czynną chorobą nowotworową. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży z czynną chorobą nowotworową są ograniczone.

#### Dzieci i młodzież

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

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

#### Interakcje za pośrednictwem białek transportowych

Dabigatran eteksylan jest substratem transportera błonowego P-gp. Oczekuje się, że jednoczesne podawanie inhibitorów P-gp (patrz tabela 8) spowoduje zwiększone stężenie osoczowe dabigatranu.

Jeśli nie podano inaczej, podczas jednoczesnego podawania dabigatranu z silnymi inhibitorami P-gp zaleca się ściśle 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 8: Interakcje za pośrednictwem białek transportowych**

| <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 podaniu doustnej jednorazowej dawki 400 mg oraz odpowiednio 2,53-krotnie i 2,49-krotnie po doustnym podaniu podaniu wielokrotnym 400 mg ketokonazolu raz na dobę.                                                                |
| Dronedaron                                                           | Jednoczesne podawanie dabigatranu eteksylanu i dronedaronu spowodowało odpowiednio około 2,4-krotne i 2,3-krotne zwiększenie wartości $AUC_{0-\infty}$ i $C_{max}$ dabigatranu w przypadku wielokrotnego podania 400 mg dronedaronu dwa razy na dobę oraz odpowiednio około 2,1-krotne i 1,9-krotne zwiększenie 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 inhibitorami P-gp glekaprewirem i pibrentaswirem 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. Jednakże ograniczone dane kliniczne dotyczące innego substratu P-gp (ewerolimusu) wskazują, 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 podaniem dabigatranu eteksylanu (zwiększenie <math>C_{max}</math> około 2,8-krotnie i AUC około 2,5-krotnie). Wynik ten ulegał stopniowemu zmniejszaniu po podawaniu postaci o przedłużonym uwalnianiu (zwiększenie <math>C_{max}</math> około 1,9-krotnie i AUC około 1,7-krotnie) i po podawaniu dawek wielokrotnych werapamilu (zwiększenie <math>C_{max}</math> około 1,6-krotnie i AUC około 1,5-krotnie).</p> <p>Nie stwierdzono żadnych istotnych interakcji podczas podawania werapamilu 2 godziny po dabigatranie eteksylanie (zwiększenie <math>C_{max}</math> około 1,1-krotnie i AUC około 1,2-krotnie). Tłumaczy się to pełnym 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 około 1,6-krotnie i 1,5-krotnie. Ze względu na długi okres półtrwania amiodaronu możliwość wystąpienia interakcji istnieje 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 1000 mg. Dabigatran eteksylan podawano dwa razy na dobę przez 3 kolejne dni, trzeciego dnia z chinidyną lub bez. AUC <sub>τ,ss</sub> i C <sub>max,ss</sub> dabigatranu były zwiększone średnio, odpowiednio, około 1,53-krotnie i 1,56-krotnie w przypadku jednoczesnego podawania 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-krotne zwiększenie $C_{max}$ .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 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 zwiększały się 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 zwiększała się 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 AUC<sub>τ,ss</sub> i C<sub>max,ss</sub> dla dabigatranu 1,49-krotnie i 1,65-krotnie odpowiednio w porównaniu z dabigatranem</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                         | <p>eteksylanem w monoterapii. Kiedy dawka nasycająca 180 mg tikagreloru była podana 2 godziny po dawce 110 mg dabigatranu eteksylanu (w stanie stacjonarnym), zwiększenie wartości <math>AUC_{\tau,ss}</math> i <math>C_{max,ss}</math> dla dabigatranu został obniżony 1,27-krotnie i 1,23-krotnie odpowiednio 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 (Hypericum perforatum), karbamazepina lub fenytoina | <p>Należy się spodziewać, że jednoczesne podawanie tych leków może zmniejszać stężenia 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 eteksylan dabigatranu podawano jednocześnie z digoksyną w badaniu z udziałem 24 zdrowych uczestników, nie obserwowano zmian ekspozycji na digoksynę ani istotnych klinicznie zmian ekspozycji na dabigatran.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

#### Produkty lecznicze przeciwzakrzepowe i produkty lecznicze hamujące agregację płytek

Brak lub istnieje jedynie ograniczone doświadczenie z następującymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia w przypadku jednoczesnego stosowania z dabigatranem eteksylanem: produkty lecznicze przeciwzakrzepowe takie jak niefrakcjonowane heparyny (ang. UFH - *Unfractionated Heparin*), heparyny niskocząsteczkowe (ang. LMWH - *Low Molecular Weight Heparins*) i pochodne heparyny (fondaparynuks, desyrudyna), produkty lecznicze trombolityczne 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 sulfipirazon (patrz punkt 4.4).

Z danych uzyskanych z badania III fazy RE-LY (patrz punkt 5.1) obserwowano, że jednoczesne stosowanie innych doustnych lub pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych zarówno z dabigatranem eteksylanem, jak i warfaryną powoduje wzrost częstości występowania poważnych krwawień średnio 2,5-krotnie, głównie związanych ze zmianą leczenia lekami przeciwzakrzepowymi

na inne (patrz punkt 4.3). Ponadto zaobserwowano, że jednoczesne stosowanie leków przeciwplatek, ASA lub kłopidogrelu zarówno z dabigatranem eteksylanem, jak i warfaryną w przybliżeniu podwajało ryzyko dużych krwawień (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 punkty 4.3).

**Tabela 9: Interakcje z produktami leczniczymi przeciwzakrzepowymi i produktami leczniczymi hamującymi agregację płytek**

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NLPZ                              | W trakcie jednoczesnego podawania NLPZ w krótkotrwałym leczeniu bólu z dabigatranem eteksylanem nie obserwowano zwiększonego ryzyka krwawienia. Podczas stosowania długotrwałego w badaniu RE-LY leki z grupy NLPZ zwiększały ryzyko krwawienia o około 50% zarówno w przypadku dabigatranu eteksylanu, jak i warfaryny.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Kłopidogrel                       | U zdrowych ochotników płci męskiej skojarzone podawanie dabigatranu eteksylanu i kłopidogrelu nie powodowało dalszego wydłużania czasu krzepnięcia krwi metodą kapilarową w porównaniu do monoterapii kłopidogrelem. Ponadto wartości $AUC_{\tau,ss}$ oraz $C_{max,ss}$ dla dabigatranu i pomiary krzepliwości jako oddziaływania dabigatranu lub hamowania agregacji płytek jako oddziaływania kłopidogrelu pozostawały zasadniczo niezmienione porównując leczenie skojarzone do odpowiadających mu monoterapii. Po użyciu dawki nasycającej 300 mg lub 600 mg kłopidogrelu $AUC_{\tau,ss}$ oraz $C_{max,ss}$ dabigatranu zwiększały się o około 30-40% (patrz punkt 4.4).                                                                                                                                                                |
| Kwas acetylosalicylowy            | Skojarzone podawanie kwasu acetylosalicylowego oraz dabigatranu eteksylanu 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 dabigatran eteksylan. 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 eteksylanu (pojedyncza dawka 220 mg). Wyższą aktywność anty-FXa/FIIa obserwowano po podaniu dabigatranu eteksylanu po wstępnym leczeniu enoksaparyną w porównaniu do aktywności po leczeniu tylko dabigatranem eteksylanem. 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 znamienne różne w przypadku leczenia wstępnego enoksaparyną. |

## Inne interakcje

**Tabela 10: Inne interakcje**

|                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny (SNRI)</u> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| SSRI, SNRI                                                                                                                          | SSRI i SNRI spowodowały wzrost ryzyka krwawień w badaniu RE-LY we wszystkich leczonych grupach.                                                                                                                                                                                                                                    |
| <u>Substancje wpływające na pH żołądka</u>                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Pantoprazol                                                                                                                         | W trakcie jednoczesnego podawania dabigatranu z pantoprazolem stwierdzono zmniejszenie AUC dabigatranu o około 30%. Pantoprazol i inne inhibitory pompy protonowej (PPI) podawano jednocześnie z dabigatranem w badaniach klinicznych. 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 eteksylanu.                                                                                                                                                                              |

Interakcje związane z właściwościami metabolicznymi 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 się spodziewać 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 dabigatranem eteksylanem.

### 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.

Dabigatranu eteksylanu nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

### Karmienie piersią

Nie ma danych klinicznych dotyczących wpływu dabigatranu eteksylanu na dzieci podczas karmienia piersią. Podczas leczenia dabigatranem eteksylanem należy przerwać karmienie piersią.

### Płodność

Brak danych dotyczących ludzi.

W badaniach na zwierzętach obserwowano wpływ produktu leczniczego na płodność samic w postaci zmniejszenia liczby zagnieżdżeń zapłodnionego jaja i zwiększenia częstości utraty zapłodnionego jaja przed zagnieżdżeniem po 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. Po dawkach toksycznych dla matek (odpowiadających od 5- do 10-krotnie wyższemu poziomowi ekspozycji w osoczu w porównaniu

z pacjentami) u szczurów i królików stwierdzono zmniejszenie masy ciała i przeżywalności płodów, łącznie ze zwiększeniem liczby wad rozwojowych płodów. W badaniach pre- i postnatalnych zaobserwowano zwiększenie umieralności płodów po 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 stosowania

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

Ogółem, 22% pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych w zapobieganiu udarom i zatorowości systemowej (leczenie długotrwale przez okres do 3 lat), 14% pacjentów poddanych leczeniu z powodu ZZG/ZP i 15% pacjentów leczonych w ramach zapobiegania ZZG/ZP.

Najczęściej obserwowanym zdarzeniem były krwawienia, występujące u około 16,6% pacjentów z migotaniem przedsionków długotrwale leczonych w zapobieganiu udarom i zatorowości systemowej oraz u 14,4% dorosłych pacjentów poddanych leczeniu z powodu ZZG/ZP. Ponadto w badaniu RE-MEDY (dorośli pacjenci) dotyczącym prewencji ZZG/ZP oraz w badaniu RE-SONATE (dorośli pacjenci) dotyczącym prewencji ZZG/ZP krwawienie wystąpiło u odpowiednio 19,4% i 10,5% pacjentów.

Ze względu na niemożność porównania populacji pacjentów leczonych z powodu trzech wskazań oraz uwzględnienie przypadków krwawień w kilku klasach klasyfikacji układów i narządów (ang. SOC, *System Organ Classes*) podsumowanie przypadków dużych i jakichkolwiek krwawień z podziałem na wskazania zostało zamieszczone poniżej w tabelach 12-15.

Chociaż w badaniach klinicznych przypadki krwawienia zdarzały się rzadko, nie można wykluczyć wystąpienia dużego lub silnego krwawienia, które niezależnie od lokalizacji może zagrażać życiu pacjenta lub prowadzić do kalectwa, a nawet zgonu.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 11 przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowane podczas badań i wynikające z danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu we wskazaniach zapobiegania udarowi związanemu z incydentami zatorowymi i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków oraz badań w leczeniu ZZG/ZP i zapobieganiu ZZG/ZP 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 11: Działania niepożądane**

|                                                                       | Częstość                                                                                |                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Klasyfikacja układów i narządów/Zalecany termin                       | Profilaktyka udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków | Leczenie ZZG/ZP i zapobieganie ZZG/ZP |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                             |                                                                                         |                                       |
| Niedokrwistość                                                        | Często                                                                                  | Niezbyt często                        |
| Zmniejszenie stężenia hemoglobiny                                     | Niezbyt często                                                                          | Częstość nieznana                     |
| Małopłytkowość                                                        | Niezbyt często                                                                          | Rzadko                                |
| Zmniejszenie hematokrytu                                              | Rzadko                                                                                  | Częstość nieznana                     |
| Neutropenia                                                           | Częstość nieznana                                                                       | Częstość nieznana                     |
| Agranulocytoza                                                        | Częstość nieznana                                                                       | Częstość nieznana                     |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                             |                                                                                         |                                       |
| Nadwrażliwość na lek                                                  | Niezbyt często                                                                          | Niezbyt często                        |
| Wysypka                                                               | Niezbyt często                                                                          | Niezbyt często                        |
| Świąd                                                                 | Niezbyt często                                                                          | Niezbyt często                        |
| Reakcja anafilaktyczna                                                | Rzadko                                                                                  | Rzadko                                |
| Obrzęk naczynioruchowy                                                | Rzadko                                                                                  | Rzadko                                |
| Pokrzywka                                                             | Rzadko                                                                                  | Rzadko                                |
| Skurcz oskrzeli                                                       | Częstość nieznana                                                                       | Częstość nieznana                     |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    |                                                                                         |                                       |
| Krwotok wewnątrzczaszkowy                                             | Niezbyt często                                                                          | Rzadko                                |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                                          |                                                                                         |                                       |
| Krwiak                                                                | Niezbyt często                                                                          | Niezbyt często                        |
| Krwotok                                                               | Niezbyt często                                                                          | Niezbyt często                        |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                                                                         |                                       |
| Krwawienie z nosa                                                     | Często                                                                                  | Często                                |
| Krwioplucie                                                           | Niezbyt często                                                                          | Niezbyt często                        |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |                                                                                         |                                       |
| Krwotok do przewodu pokarmowego                                       | Często                                                                                  | Często                                |
| Ból brzucha                                                           | Często                                                                                  | Niezbyt często                        |
| Biegunka                                                              | Często                                                                                  | Niezbyt często                        |
| Niestrawność                                                          | Często                                                                                  | Często                                |
| Nudności                                                              | Często                                                                                  | Niezbyt często                        |
| Krwotok z odbytnicy                                                   | Niezbyt często                                                                          | Często                                |
| Krwotok z żyłaków odbytu                                              | Niezbyt często                                                                          | Niezbyt często                        |
| Wrzód żołądka lub jelit, w tym owrzodzenie przełyku                   | Niezbyt często                                                                          | Niezbyt często                        |
| Zapalenie żołądka i przełyku                                          | Niezbyt często                                                                          | Niezbyt często                        |
| Refluks żołądkowo-przełykowy                                          | Niezbyt często                                                                          | Niezbyt często                        |
| Wymioty                                                               | Niezbyt często                                                                          | Niezbyt często                        |
| Dysfagia                                                              | Niezbyt często                                                                          | Rzadko                                |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                           |                                                                                         |                                       |

|                                                                             |                   |                   |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Nieprawidłowa czynność wątroby/Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby | Niezbyt często    | Niezbyt często    |
| Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej                          | Niezbyt często    | Niezbyt często    |
| Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej                    | Niezbyt często    | Niezbyt często    |
| Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych                                  | Rzadko            | Niezbyt często    |
| Hiperbilirubinemia                                                          | Rzadko            | Częstość nieznana |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                                 |                   |                   |
| Krwotok do skóry                                                            | Często            | Często            |
| Łysienie                                                                    | Częstość nieznana | Częstość nieznana |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>                    |                   |                   |
| Krwiak wewnątrzstawowy                                                      | Rzadko            | Niezbyt często    |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                                    |                   |                   |
| Krwotok w obrębie układu moczowo-płciowego, w tym krwimocz                  | Często            | Często            |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>                          |                   |                   |
| Krwotok w miejscu wstrzyknięcia                                             | Rzadko            | Rzadko            |
| Krwotok w miejscu cewnikowania                                              | Rzadko            | Rzadko            |
| <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>                            |                   |                   |
| Krwotok urazowy                                                             | Rzadko            | Niezbyt często    |
| Krwotok w miejscu nacięcia                                                  | Rzadko            | Rzadko            |

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Reakcje w postaci krwawień*

Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania stosowanie dabigatranu eteksyłanu 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 eteksyłanem 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, błądność, zawroty głowy, ból głowy lub niewyjaśniony obrzęk, duszność i niewyjaśniony wstrząs.

Dla dabigatranu eteksyłanu zgłaszano znane powikłania krwawienia, takie jak zespół ciasnoty międzypowięziowej i ostra niewydolność nerek z powodu obniżonej perfuzji, oraz nefropatię związaną z leczeniem przeciwzakrzepowym u pacjentów z predysponującymi czynnikami ryzyka. Oceniając stan każdego pacjenta, u którego stosowano leki przeciwzakrzepowe, należy zatem uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku. U dorosłych pacjentów w przypadku niekontrolowanego krwawienia dostępny jest swoisty czynnik odwracający działanie dabigatranu, idarucyzumab (patrz punkt 4.9).

*Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF z jednym lub więcej czynnikami ryzyka (SPAF)*

W tabeli 12 przedstawiono epizody krwawienia w podziale na duże i wszystkie krwawienia w kluczowym badaniu w zapobieganiu udarom zakrzepowo-zatorowym oraz zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków.

**Tabela 12: Epizody krwawienia w badaniu w zapobieganiu udarom zakrzepowo-zatorowym oraz zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków**

|                                       | Dabigatran eteksylan<br>110 mg dwa razy na<br>dobę | Dabigatran eteksylan<br>150 mg dwa razy na<br>dobę | Warfaryna     |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------|
| Pacjenci randomizowani                | 6015                                               | 6076                                               | 6022          |
| Duże krwawienie                       | 347 (2,92%)                                        | 409 (3,40%)                                        | 426 (3,61%)   |
| Krwawienie<br>wewnątrczaszkowe        | 27 (0,23%)                                         | 39 (0,32%)                                         | 91 (0,77%)    |
| Krwawienie z przewodu<br>pokarmowego  | 134 (1,13%)                                        | 192 (1,60%)                                        | 128 (1,09%)   |
| Krwawienie ze skutkiem<br>śmiertelnym | 26 (0,22%)                                         | 30 (0,25%)                                         | 42 (0,36%)    |
| Małe krwawienie                       | 1566 (13,16%)                                      | 1787 (14,85%)                                      | 1931 (16,37%) |
| Każde krwawienie                      | 1759 (14,78%)                                      | 1997 (16,60%)                                      | 2169 (18,39%) |

U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej dabigatran eteksylan 110 mg dwa razy na dobę lub 150 mg dwa razy na dobę występowało znamienne niższe ryzyko zagrażającego życiu krwawienia i krwawienia wewnątrczaszkowego w porównaniu do warfaryny [ $p < 0,05$ ]. Obie dawki dabigatranu eteksylanu powodowały również znamienne niższy odsetek łącznych krwawień. U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej 110 mg dabigatranu eteksylanu dwa razy na dobę występowało znamienne niższe ryzyko dużych krwawień w porównaniu do warfaryny (współczynnik ryzyka 0,81 [ $p = 0,0027$ ]). U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej 150 mg dabigatranu eteksylanu dwa razy na dobę występowało znamienne wyższe ryzyko dużego krwawienia z przewodu pokarmowego w porównaniu do warfaryny (współczynnik ryzyka 1,48 [ $p = 0,0005$ ]). Działanie to obserwowano głównie u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat. Korzyść kliniczna dabigatranu pod względem zapobiegania udarom i zatorowości systemowej oraz zmniejszone ryzyko krwawienia wewnątrczaszkowego w porównaniu do warfaryny występowała we wszystkich indywidualnych podgrupach pacjentów, tj. pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w podeszłym wieku, przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze, takie jak produkty lecznicze przeciwplatek lub inhibitory P-gp. Mimo iż niektóre podgrupy pacjentów są w grupie podwyższonego ryzyka występowania dużego krwawienia w przypadku stosowania produktu leczniczego przeciwzakrzepowego, nadmierne ryzyko krwawienia w przypadku dabigatranu wynika z krwawienia z przewodu pokarmowego, które występuje na ogół w ciągu pierwszych 3-6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia dabigatranem eteksylanem.

*Leczenie ZZG i ZP oraz zapobieganie nawrotom ZZG i ZP u osób dorosłych (leczenie ZZG/ZP)*

Tabela 13 przedstawia łącznie przypadki krwawień w kluczowych badaniach RE-COVER i RE-COVER II, których przedmiotem było leczenie ZZG i ZP. Łącznie w obu badaniach pierwszorzędowe punkty końcowe bezpieczeństwa, tj. duże krwawienie, duże lub klinicznie istotne krwawienie oraz jakiegokolwiek krwawienie, występowały istotnie rzadziej niż w przypadku warfaryny na nominalnym poziomie alfa wynoszącym 5%.

**Tabela 13: Przypadki krwawień w badaniach RE-COVER i RE-COVER II, których przedmiotem było leczenie ZZG i ZP**

|                                                        | Dabigatran eteksylan<br>150 mg dwa razy na<br>dobę | Warfaryna   | Współczynnik ryzyka<br>względem warfaryny<br>(95% przedział ufności) |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------|
| Pacjenci objęci analizą bezpieczeństwa                 | 2456                                               | 2462        |                                                                      |
| Duże krwawienia                                        | 24 (1,0%)                                          | 40 (1,6%)   | 0,60 (0,36; 0,99)                                                    |
| Krwawienie śródczaszkowe                               | 2 (0,1%)                                           | 4 (0,2%)    | 0,50 (0,09; 2,74)                                                    |
| Duże krwawienie w obrębie układu pokarmowego           | 10 (0,4%)                                          | 12 (0,5%)   | 0,83 (0,36; 1,93)                                                    |
| Krwawienie zagrażające życiu                           | 4 (0,2%)                                           | 6 (0,2%)    | 0,66 (0,19; 2,36)                                                    |
| Duże krwawienia/klinicznie istotne krwawienia          | 109 (4,4%)                                         | 189 (7,7%)  | 0,56 (0,45; 0,71)                                                    |
| Jakiegokolwiek krwawienia                              | 354 (14,4%)                                        | 503 (20,4%) | 0,67 (0,59; 0,77)                                                    |
| Jakiegokolwiek krwawienia w obrębie układu pokarmowego | 70 (2,9%)                                          | 55 (2,2%)   | 1,27 (0,90; 1,82)                                                    |

Przypadki krwawień dla obu produktów leczniczych liczono od podania pierwszej dawki dabigatranu eteksylanu lub warfaryny, po zakończeniu leczenia pozajelitowego (okres leczenia obejmujący wyłącznie terapię doustną). Uwzględnione zostały wszystkie przypadki krwawień, które wystąpiły podczas leczenia dabigatranem eteksylanem. Uwzględniono wszystkie przypadki krwawień, które wystąpiły podczas leczenia warfaryną, z wyjątkiem tych, które wystąpiły w okresie leczenia równoczesnego między terapią warfaryną i leczeniem pozajelitowym.

Tabela 14 przedstawia przypadki krwawień w kluczowym badaniu RE-MEDY dotyczącym zapobieganiu ZZG i ZP. Niektóre przypadki krwawień (MBEs/CRBEs; jakiegokolwiek krwawienia) były znacząco niższe na poziomie istotności równym 5% u pacjentów otrzymujących dabigatran eteksylan w porównaniu z tymi otrzymującymi warfarynę.

**Tabela 14: Przypadki krwawień w badaniu RE-MEDY dotyczącym zapobieganiu ZZG i ZP**

|                                               | Dabigatran eteksylan<br>150 mg dwa razy na<br>dobę | Warfaryna   | Współczynnik ryzyka<br>względem warfaryny<br>(95% przedział ufności) |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------|
| Pacjenci poddani leczeniu                     | 1430                                               | 1426        |                                                                      |
| Duże krwawienia                               | 13 (0,9%)                                          | 25 (1,8%)   | 0,54 (0,25; 1,16)                                                    |
| Krwawienie śródczaszkowe                      | 2 (0,1%)                                           | 4 (0,3%)    | Nieemożliwe do obliczenia*                                           |
| Duże krwawienie w obrębie układu pokarmowego  | 4 (0,3%)                                           | 8 (0,5%)    | Nieemożliwe do obliczenia*                                           |
| Krwawienie zagrażające życiu                  | 1 (0,1%)                                           | 3 (0,2%)    | Nieemożliwe do obliczenia*                                           |
| Duże krwawienia/klinicznie istotne krwawienia | 80 (5,6%)                                          | 145 (10,2%) | 0,55 (0,41; 0,72)                                                    |
| Jakiegokolwiek krwawienia                     | 278 (19,4%)                                        | 373 (26,2%) | 0,71 (0,61; 0,83)                                                    |

|                                                        |           |           |                   |
|--------------------------------------------------------|-----------|-----------|-------------------|
| Jakiegokolwiek krwawienia w obrębie układu pokarmowego | 45 (3,1%) | 32 (2,2%) | 1,39 (0,87; 2,20) |
|--------------------------------------------------------|-----------|-----------|-------------------|

\*HR niemożliwe do oszacowania ze względu na brak przypadków stwierdzonych w którejkolwiek z kohort/terapii

Tabela 15 przedstawia przypadki krwawień w kluczowym badaniu RE-SONATE dotyczącym zapobieganiu ŻŻG i ZP. Odsetek krwawień MBEs/CRBEs łącznie i odsetek jakiegokolwiek krwawień był znacząco niższy na nominalnym poziomie alfa wynoszącym 5% u pacjentów otrzymujących placebo w porównaniu z tymi otrzymującymi dabigatran eteksylan.

**Tabela 15: Przypadki krwawień w badaniu RE-SONATE dotyczącym zapobieganiu ŻŻG i ZP**

|                                                        | Dabigatran eteksylan<br>150 mg dwa razy na<br>dobę | Placebo   | Współczynnik ryzyka<br>względem placebo<br>(95% przedział ufności) |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------|
| Pacjenci poddani leczeniu                              | 684                                                | 659       |                                                                    |
| Duże krwawienia                                        | 2 (0,3%)                                           | 0         | Niemożliwe do obliczenia*                                          |
| Krwawienie śródczaszkowe                               | 0                                                  | 0         | Niemożliwe do obliczenia*                                          |
| Duże krwawienie w obrębie układu pokarmowego           | 2 (0,3%)                                           | 0         | Niemożliwe do obliczenia*                                          |
| Krwawienie zagrażające życiu                           | 0                                                  | 0         | Niemożliwe do obliczenia*                                          |
| Duże krwawienia/klinicznie istotne krwawienia          | 36 (5,3%)                                          | 13 (2,0%) | 2,69 (1,43; 5,07)                                                  |
| Jakiegokolwiek krwawienia                              | 72 (10,5%)                                         | 40 (6,1%) | 1,77 (1,20; 2,61)                                                  |
| Jakiegokolwiek krwawienia w obrębie układu pokarmowego | 5 (0,7%)                                           | 2 (0,3%)  | 2,38 (0,46; 12,27)                                                 |

\* HR niemożliwe do oszacowania ze względu na brak przypadków stwierdzonych w którejkolwiek z terapii

#### *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 zapobieganiu nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży badano w dwóch badaniach fazy III (DIVERSITY i 1160.108). Dabigatranem eteksylanem leczono łącznie 328 dzieci i młodzieży. Pacjenci otrzymywali dostosowane do wieku i masy ciała dawki dabigatranu eteksylanu w postaci farmaceutycznej odpowiedniej dla wieku. Ogółem 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 zapobieganiu nawrotom ŻChZZ wystąpiły działania niepożądane.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 16 przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowane podczas badań w leczeniu ŻChZZ i zapobieganiu nawrotom 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 16: Działania niepożądane**

|                                                                              | Częstość                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Klasyfikacja układów i narządów/Zalecany termin                              | Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                                    |                                                                   |
| Niedokrwistość                                                               | Często                                                            |
| Zmniejszenie stężenia hemoglobiny                                            | Niezbyt często                                                    |
| Małopłytkowość                                                               | Często                                                            |
| Zmniejszenie 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                                                            |
| Skurecz oskrzeli                                                             | Częstość nieznana                                                 |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                           |                                                                   |
| Krwotok wewnątrzczaszkowy                                                    | Niezbyt często                                                    |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                                                 |                                                                   |
| Krwiak                                                                       | Często                                                            |
| Krwotok                                                                      | Częstość nieznana                                                 |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>        |                                                                   |
| Krwawienie z nosa                                                            | Często                                                            |
| Krwioplucie                                                                  | Niezbyt często                                                    |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                            |                                                                   |
| 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                                                    |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                                  |                                                                   |
| Nieprawidłowa czynność wątroby /Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby | Częstość nieznana                                                 |
| Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej                           | Niezbyt często                                                    |

|                                                            |                   |
|------------------------------------------------------------|-------------------|
| Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej   | Niezbyt często    |
| Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych                 | Często            |
| Hiperbilirubinemia                                         | Niezbyt często    |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                |                   |
| Krwotok do skóry                                           | Niezbyt często    |
| Łysienie                                                   | Często            |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>   |                   |
| Krwiak wewnątrzstawowy                                     | Częstość nieznana |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                   |                   |
| Krwotok w obrębie układu moczowo-płciowego, w tym krwimocz | Niezbyt często    |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>         |                   |
| Krwotok w miejscu wstrzyknięcia                            | Częstość nieznana |
| Krwotok w miejscu cewnikowania                             | Częstość nieznana |
| <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>           |                   |
| Krwotok urazowy                                            | Niezbyt często    |
| Krwotok w miejscu nacięcia                                 | Częstość nieznana |

#### *Reakcje w postaci krwawień*

W dwóch badaniach fazy III we wskazaniu leczenia ŻChZZ i zapobieganiu nawrotom 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 starszej 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 kalectwa, 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 181 C, 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 eteksyłanu 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). Kalibrowany test ilościowy dTT lub powtarzane pomiary dTT umożliwiają określenie czasu osiągnięcia określonego stężenia dabigatranu (patrz punkt 5.1), również w przypadku podjęcia innych środków, np. dializy.

Nadmierne działanie przeciwzakrzepowe może wymagać przerwania leczenia dabigatranem eteksyłanem. Ponieważ dabigatran wydala się przede wszystkim przez nerki, należy utrzymać wystarczającą 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 krwawienia

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.

U dorosłych pacjentów w sytuacjach wymagających szybkiego odwrócenia działania przeciwzakrzepowego dabigatranu 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 uwzględnić 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 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 produktów leczniczych przeciwplatek. Leczenie objawowe powinno być stosowane według uznania lekarza.

W przypadku poważnych krwawień należy rozważyć możliwość konsultacji z ekspertem, w zależności od lokalnych możliwości.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### Mechanizm działania

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

Zahamowanie trombiny (proteazy serynowej) zapobiega powstawaniu zakrzepu, ponieważ umożliwia ona przemianę fibrynogenu w fibrynę w trakcie kaskady krzepnięcia. 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 wobec różnych modeli zwierzęcych zakrzepicy.

Istnieje ścisły związek pomiędzy stężeniem dabigatranu w osoczu a działaniem przeciwzakrzepowym na podstawie badań klinicznych fazy II. Dabigatran powoduje wydłużenie czasu trombinowego (TT), ECT i APTT.

Skalibrowane ilościowe badanie czasu trombinowego w rozcieńczonym osoczu TT (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 oznaczenie innych 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 w dużym stężeniu dabigatranu w osoczu. Wysokie wartości APTT należy interpretować ostrożnie, jednakże wysoki wynik APTT oznacza, że aktywność układu krzepnięcia u pacjenta jest zmniejszona.

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 5).

*Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF z jednym lub więcej czynnikami ryzyka (SPAF – prewencja udarów mózgu w migotaniu przedsionków)*

Średnia geometryczna maksymalnego stężenia osoczkowego dabigatranu w stanie nasycenia, mierzona około dwie godziny po podaniu 150 mg dabigatranu eteksylanu dwa razy na dobę, wynosiła 175 ng/mL, w zakresie 117-275 ng/mL (25-75 percentyl). Średnia geometryczna minimalnego stężenia dabigatranu, mierzona rano, na końcu przedziału dawkowania (tj. 12 godzin po podaniu dawki wieczornej 150 mg dabigatranu), wynosiła średnio 91,0 ng/mL, w zakresie 61,0-143 ng/mL (25-75 percentyl).

U pacjentów z NVAF, którym w ramach zapobiegania udarowi i zatorowości systemowej podawano 150 mg dabigatranu eteksylanu dwa razy na dobę

- wartość 90 percentyla stężenia dabigatranu w osoczu mierzona przy stężeniu minimalnym (10-16 godzin po przyjęciu wcześniejszej dawki) wynosiła około 200 ng/mL
- wartość ECT mierzona przy stężeniu minimalnym (10-16 godzin po przyjęciu wcześniejszej dawki) około 3-krotnie przewyższająca górny limit normy odnosi się do zaobserwowanego 90 percentyla wydłużenia ECT równego 103 sekund
- wskaźnik APTT przewyższający 2-krotność górnego limitu normy (wydłużenie APTT wynoszące około 80 sekund), mierzony przy stężeniu minimalnym (10-16 godzin po przyjęciu wcześniejszej dawki) odzwierciedla wartość 90 percentyla obserwowanych wartości.

*Leczenie ZZG i ZP oraz zapobieganie nawrotom ZZG i ZP u osób dorosłych (ZZG/ZP)*

U pacjentów z ZZG i ZP przyjmujących dabigatran eteksylan w dawce 150 mg dwa razy na dobę, średnia geometryczna minimalnego stężenia dabigatranu mierzonego w okresie 10–16 godzin po podaniu dawki na końcu przedziału dawkowania (tj. 12 godzin po podaniu wieczornej dawki 150 mg dabigatranu) wynosiła 59,7 ng/mL z zakresem (38,6-94,5 ng/mL; 25-75 percentyl). W leczeniu ZZG i ZP dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg dwa razy na dobę

- wartość 90 percentyla stężenia dabigatranu w osoczu mierzona przy stężeniu minimalnym (10-16 godzin po przyjęciu wcześniejszej dawki) wynosiła około 146 ng/mL
- wartość ECT przy stężeniu minimalnym (10-16 godzin po podaniu dawki), zwiększony około 2,3-krotnie względem wartości wyjściowej, odnosi się do zaobserwowanego 90 percentyla wzrostu ECT wynoszącego 74 sekundy
- 90 percentyl APTT przy stężeniu minimalnym (10-16 godzin po podaniu dawki) wynosił 62 sekundy, tj. 1,8-krotnie więcej w porównaniu do wartości wyjściowej.

Brak dostępnych danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych u pacjentów leczonych dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg dwa razy na dobę w ramach zapobiegania nawrotom ZZG i ZP.

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

### *Pochodzenie etniczne*

Nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic pomiędzy pacjentami rasy kaukaskiej, Afroamerykanów, Latynosów, Japończyków czy Chińczyków.

### *Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF z jednym lub więcej czynnikami ryzyka*

Dane kliniczne dotyczące skuteczności dabigatranu eteksylanu pochodzą z badania RE-LY (Randomizowana Ocena Długotrwałego Leczenia Przeciwwązrowego), wieloośrodkowego, wielonarodowego, badania z randomizacją w grupach równoległych dwóch zaślepionych dawek dabigatranu eteksylanu (110 mg i 150 mg dwa razy na dobę) w porównaniu do warfaryny podawanej metodą otwartej próby u pacjentów z migotaniem przedsionków z grupy umiarkowanego do wysokiego ryzyka udaru i zatorowości systemowej. Celem pierwszorzędowym badania było określenie, czy dabigatran eteksylan był nie gorszy niż warfaryna w zmniejszaniu częstości występowania złożonego punktu końcowego w postaci udaru i zatorowości systemowej. Analizowano również przewagę statystyczną.

W badaniu RE-LY randomizowano ogółem 18 113 pacjentów, których średni wiek wynosił 71,5 lat, a średnia ocena punktowa w skali CHADS<sub>2</sub> wynosiła 2,1. Populacja pacjentów składała się w 64% z mężczyzn, 70% rasy kaukaskiej i 16% Azjatów. U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej warfarynę średni odsetek czasu w zakresie terapeutycznym (ang. TTR - *Time in Therapeutic Range*) (INR 2-3) wynosił 64,4% (mediana TTR 67%).

Badanie RE-LY wykazało, że dabigatran eteksylan w dawce 110 mg dwa razy na dobę jest nie gorszy od warfaryny w zapobieganiu udarom i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków, zmniejszając ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego, całkowitego krwawienia oraz dużego krwawienia. Dawka 150 mg dwa razy na dobę powodowała znamienne zmniejszenie ryzyka udaru niedokrwiennego i krwotocznego, zgonu z przyczyn naczyniowych, krwotoku wewnątrzczaszkowego oraz krwawienia całkowitego w porównaniu do warfaryny. Częstość dużych krwawień była porównywalna z warfaryną. Odsetek zawałów mięśnia sercowego był nieznacznie podwyższony w przypadku stosowania dabigatranu eteksylanu w dawce 110 mg dwa razy na dobę oraz 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny (odpowiednio współczynnik ryzyka 1,29;  $p = 0,0929$  i współczynnik ryzyka 1,27;  $p = 0,1240$ ). W przypadku poprawy monitorowania INR obserwowane korzyści dabigatranu eteksylanu w porównaniu do warfaryny maleją.

Tabele 17-19 przedstawiają szczegóły kluczowych wyników w populacji ogólnej:

**Tabela 17: Analiza pierwszego wystąpienia udaru lub zatorowości systemowej (pierwszorzędowy punkt końcowy) podczas badania RE-LY.**

|                                                              | Dabigatran eteksylan<br>110 mg dwa razy na<br>dobę | Dabigatran eteksylan<br>150 mg dwa razy na<br>dobę | Warfaryna  |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------|
| Pacjenci randomizowani                                       | 6015                                               | 6076                                               | 6022       |
| Udar i (lub) zatorowość<br>systemowa                         |                                                    |                                                    |            |
| Częstość<br>występowania (%)                                 | 183 (1,54)                                         | 135 (1,12)                                         | 203 (1,72) |
| Współczynnik ryzyka<br>w porównaniu do<br>warfaryny (95% CI) | 0,89 (0,73; 1,09)                                  | 0,65 (0,52; 0,81)                                  |            |
| Wartość p przewagi                                           | $p = 0,2721$                                       | $p = 0,0001$                                       |            |

% dotyczy rocznego odsetka zdarzeń

**Tabela 18: Analiza pierwszego wystąpienia udaru niedokrwinnego lub krwotocznego podczas badania RE-LY.**

|                                                        | Dabigatran eteksylan 110 mg<br>dwa razy na<br>dobę | Dabigatran eteksylan<br>150 mg dwa razy na<br>dobę | Warfaryna  |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------|
| Pacjenci randomizowani                                 | 6015                                               | 6076                                               | 6022       |
| Udar                                                   |                                                    |                                                    |            |
| Częstość występowania (%)                              | 171 (1,44)                                         | 123 (1,02)                                         | 187 (1,59) |
| Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI) | 0,91 (0,74; 1,12)                                  | 0,64 (0,51; 0,81)                                  |            |
| Wartość p                                              | 0,3553                                             | 0,0001                                             |            |
| Zatorowość systemowa                                   |                                                    |                                                    |            |
| Częstość występowania (%)                              | 15 (0,13)                                          | 13 (0,11)                                          | 21 (0,18)  |
| Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI) | 0,71 (0,37; 1,38)                                  | 0,61 (0,30; 1,21)                                  |            |
| Wartość p                                              | 0,3099                                             | 0,1582                                             |            |
| Udar niedokrwieny                                      |                                                    |                                                    |            |
| Częstość występowania (%)                              | 152 (1,28)                                         | 104 (0,86)                                         | 134 (1,14) |
| Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI) | 1,13 (0,89; 1,42)                                  | 0,76 (0,59; 0,98)                                  |            |
| Wartość p                                              | 0,3138                                             | 0,0351                                             |            |
| Udar krwotoczny                                        |                                                    |                                                    |            |
| Częstość występowania (%)                              | 14 (0,12)                                          | 12 (0,10)                                          | 45 (0,38)  |
| Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI) | 0,31 (0,17; 0,56)                                  | 0,26 (0,14; 0,49)                                  |            |
| Wartość p                                              | 0,0001                                             | < 0,0001                                           |            |

% dotyczy rocznego odsetka zdarzeń

**Tabela 19: Analiza umieralności całkowitej i z przyczyn sercowo-naczyniowych w badaniu RE-LY.**

|                                                        | Dabigatran eteksylan<br>110 mg dwa razy na<br>dobę | Dabigatran eteksylan<br>150 mg dwa razy na<br>dobę | Warfaryna  |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------|
| Pacjenci randomizowani                                 | 6015                                               | 6076                                               | 6022       |
| Umieralność całkowita                                  |                                                    |                                                    |            |
| Częstość występowania (%)                              | 446 (3,75)                                         | 438 (3,64)                                         | 487 (4,13) |
| Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI) | 0,91 (0,80; 1,03)                                  | 0,88 (0,77; 1,00)                                  |            |
| Wartość p                                              | 0,1308                                             | 0,0517                                             |            |
| Umieralność z przyczyn naczyniowych                    |                                                    |                                                    |            |

|                                                        |                   |                   |            |
|--------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|------------|
| Częstość występowania (%)                              | 289 (2,43)        | 274 (2,28)        | 317 (2,69) |
| Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI) | 0,90 (0,77; 1,06) | 0,85 (0,72; 0,99) |            |
| Wartość p                                              | 0,2081            | 0,0430            |            |

% dotyczy rocznego odsetka zdarzeń

Tabele 20-21 przedstawiają wyniki pierwszorzędnego punktu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w odpowiednich subpopulacjach.

W przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego, udaru i zatorowości systemowej nie zidentyfikowano żadnych podgrup (tj. wiekowych, masy ciała, płci, czynności nerek, pochodzenia etnicznego itp.) o różnym współczynniku ryzyka w porównaniu do warfaryny.

**Tabela 20: Współczynnik ryzyka i 95% CI dla udaru/zatorowości systemowej według podgrup**

| Punkt końcowy    | Dabigatran eteksylan 110 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny | Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny |
|------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Wiek (lata)      |                                                                        |                                                                        |
| < 65             | 1,10 (0,64; 1,87)                                                      | 0,51 (0,26; 0,98)                                                      |
| $65 \leq i < 75$ | 0,86 (0,62; 1,19)                                                      | 0,67 (0,47; 0,95)                                                      |
| $\geq 75$        | 0,88 (0,66; 1,17)                                                      | 0,68 (0,50; 0,92)                                                      |
| $\geq 80$        | 0,68 (0,44; 1,05)                                                      | 0,67 (0,44; 1,02)                                                      |
| CrCL (mL/minutę) |                                                                        |                                                                        |
| $30 \leq i < 50$ | 0,89 (0,61; 1,31)                                                      | 0,48 (0,31; 0,76)                                                      |
| $50 \leq i < 80$ | 0,91 (0,68; 1,20)                                                      | 0,65 (0,47; 0,88)                                                      |
| $\geq 80$        | 0,81 (0,51; 1,28)                                                      | 0,69 (0,43; 1,12)                                                      |

W przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego bezpieczeństwa stosowania dla dużych krwawień obserwowano interakcje pomiędzy wpływem leczenia a wiekiem. Ryzyko względne krwawienia u pacjentów otrzymujących dabigatran w porównaniu do warfaryny zwiększało się z wiekiem. Ryzyko względne było największe u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat. Jednoczesne stosowanie leków hamujących agregację płytek ASA lub kłopidogrel z warfaryną w przybliżeniu podwaja odsetek poważnych krwawień zarówno w przypadku dabigatranu eteksylanu, jak i warfaryny. Nie obserwowano istotnych interakcji wpływu leczenia w podgrupach według czynności nerek oraz oceny punktowej w skali CHADS<sub>2</sub>.

**Tabela 21: Współczynnik ryzyka oraz 95% CI dla dużych krwawień według podgrup**

| Punkt końcowy    | Dabigatran eteksylan 110 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny | Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny |
|------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Wiek (lata)      |                                                                        |                                                                        |
| < 65             | 0,32 (0,18; 0,57)                                                      | 0,35 (0,20; 0,61)                                                      |
| $65 \leq i < 75$ | 0,71 (0,56; 0,89)                                                      | 0,82 (0,66; 1,03)                                                      |
| $\geq 75$        | 1,01 (0,84; 1,23)                                                      | 1,19 (0,99; 1,43)                                                      |
| $\geq 80$        | 1,14 (0,86; 1,51)                                                      | 1,35 (1,03; 1,76)                                                      |
| CrCL (mL/minutę) |                                                                        |                                                                        |
| $30 \leq i < 50$ | 1,02 (0,79; 1,32)                                                      | 0,94 (0,73; 1,22)                                                      |
| $50 \leq i < 80$ | 0,75 (0,61; 0,92)                                                      | 0,90 (0,74; 1,09)                                                      |
| $\geq 80$        | 0,59 (0,43; 0,82)                                                      | 0,87 (0,65; 1,17)                                                      |

|                         |                   |                   |
|-------------------------|-------------------|-------------------|
| Stosowanie ASA          | 0,84 (0,69; 1,03) | 0,97 (0,79; 1,18) |
| Stosowanie kłopidogrelu | 0,89 (0,55; 1,45) | 0,92 (0,57; 1,48) |

*RELY-ABLE (Długoterminowe wieloośrodkowe przedłużenie terapii dabigatranem u pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy ukończyli badanie RE-LY)*

Przedłużenie badania RE-LY (RELY-ABLE) dostarczyło dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu z udziałem kohorty pacjentów, którzy kontynuowali przyjmowanie tej samej dawki dabigatranu eteksylanu, jaką przydzielono im podczas badania RE-LY. Pacjenci kwalifikowali się do badania RELY-ABLE, jeśli nie przegrali na stałe przyjmowania badanego produktu do momentu odbycia ostatniej wizyty podczas badania RE-LY. Pacjenci przystępujący do badania kontynuowali terapię tą samą dawką dabigatranu eteksylanu podawaną w sposób podwójnie zaślepiiony, która została losowo przydzielona podczas badania RE-LY, do 43 miesięcy obserwacji po zakończeniu badania RE-LY (średnia okresu obserwacji dla RE-LY + RELY-ABLE wynosiła 4,5 roku). Do badania przystąpiło 5897 pacjentów, reprezentujących 49% pacjentów w założeniu losowo przydzielonych do przyjmowania dawki dabigatranu eteksylanu podczas badania RE-LY oraz 86% pacjentów kwalifikujących się do programu RELY-ABLE.

Podczas dodatkowego 2,5 roku leczenia w RELY-ABLE, z maksymalną ekspozycją trwającą ponad 6 lat (całkowita ekspozycja w RELY + RELY-ABLE), potwierdzono długoterminowy profil bezpieczeństwa dabigatranu eteksylanu dla obydwu badanych dawek 110 mg oraz 150 mg podawanych dwa razy na dobę. Nie odnotowano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu.

Zaobserwowana częstość występowania zdarzeń, takich jak duże krwawienie lub inne krwawienia, była spójna z odnotowaną podczas badania RE-LY.

#### *Dane z badań nieinterwencyjnych*

W nieinterwencyjnym badaniu (GLORIA-AF) zebrano prospektywnie (w drugiej fazie badania) dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów z nowo rozpoznany NVAF przyjmujących dabigatran eteksylan w warunkach rzeczywistych. W badaniu wzięło udział 4859 pacjentów przyjmujących dabigatran eteksylan (55% pacjentów leczonych dawką 150 mg dwa razy na dobę, 43% pacjentów leczonych dawką 110 mg dwa razy na dobę, 2% pacjentów leczonych dawką 75 mg dwa razy na dobę). Pacjentów obserwowano przez 2 lata. Średnia ocena punktowa w skali CHADS<sub>2</sub> i HAS BLED wynosiła odpowiednio 1,9 i 1,2. Średni czas obserwacji pacjentów przyjmujących leczenie wynosił 18,3 miesiąca. Duże krwawienie wystąpiło w 0,97 przypadków na 100 pacjento-lat. Krwawienie zagrażające życiu zgłaszano w 0,46 przypadków na 100 pacjento-lat, krwotok wewnątrzczaszkowy w 0,17 przypadków na 100 pacjento-lat oraz krwawienie z przewodu pokarmowego w 0,60 przypadków na 100 pacjento-lat. Udar mózgu wystąpił w 0,65 przypadków na 100 pacjento-lat.

Ponadto w nieinterwencyjnym badaniu [Graham DJ i wsp., Circulation. 2015;131:157-164] u ponad 134 000 pacjentów w podeszłym wieku z NVAF w Stanach Zjednoczonych (okres obserwacji pacjentów przyjmujących leczenie wynoszący ponad 37 500 pacjento-lat) dabigatran eteksylan (84% pacjentów leczonych dawką 150 mg dwa razy na dobę, 16% pacjentów leczonych dawką 75 mg dwa razy na dobę) wiązał się ze zmniejszonym ryzykiem udaru niedokrwinnego (współczynnik ryzyka 0,80; 95% przedział ufności [ang. CI - *Confidence Interval*] 0,67-0,96), krwotoku wewnątrzczaszkowego (współczynnik ryzyka 0,34; CI 0,26-0,46) i śmiertelności (współczynnik ryzyka 0,86; CI 0,77-0,96) oraz zwiększonym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego (współczynnik ryzyka 1,28; CI 1,14-1,44) w porównaniu z warfaryną. Nie zaobserwowano różnicy w zakresie dużych krwawień (współczynnik ryzyka 0,97; CI 0,88-1,07).

Powyższe obserwacje w warunkach rzeczywistych są spójne z ustalonym profilem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dabigatranu eteksylanu w badaniu RE-LY w tym wskazaniu.

#### *Pacjenci poddawani ablacji cewnikowej w migotaniu przedsionków*

Prospektywne, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, rozpoznawcze badanie z zaślepioną,

centralnie rozstrzyganą oceną punktu końcowego (RE-CIRCUIT) przeprowadzono u 704 pacjentów, otrzymujących ustabilizowaną terapię przeciwzakrzepową. Badanie porównywało nieprzerwane leczenie dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg dwa razy na dobę z nieprzerwanym leczeniem warfaryną w dawce dostosowanej do wartości INR w ablacji cewnikowej w napadowym lub przetrwałym migotaniu przedsionków. Spośród 704 włączonych do badania pacjentów u 317 wykonano ablację w migotaniu przedsionków w czasie nieprzerwanego leczenia dabigatranem, a u 318 wykonano ablację w migotaniu przedsionków podczas nieprzerwanego leczenia warfaryną. U wszystkich pacjentów przed ablacją cewnikową wykonano echokardiografię przezprzełykową (ang. TEE-*Trans-oesophageal Echocardiography*). Pierwszorzędowy punkt końcowy (rozstrzygnięte duże krwawienie zgodnie z kryteriami ISTH) wystąpił u 5 (1,6%) pacjentów w grupie otrzymującej dabigatran eteksylan i u 22 (6,9%) pacjentów w grupie otrzymującej warfarynę (różnica ryzyka -5,3%; 95% CI -8,4; -2,2;  $p = 0,0009$ ). Nie wystąpił żaden przypadek udaru mózgu/zatorowości systemowej/przemijającego napadu niedokrwiennego (złożony punkt końcowy) w grupie otrzymującej dabigatran eteksylan, a w grupie otrzymującej warfarynę wystąpiło jedno zdarzenie (przemijający napad niedokrwienny) w okresie od ablacji do 8 tygodni po ablacji. To badanie rozpoznawcze wykazało, że dabigatran eteksylan był powiązany ze znacznym zmniejszeniem odsetka dużych krwawień w porównaniu z warfaryną dostosowaną do wartości INR w ablacji.

#### *Pacjenci po przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. Percutaneous Coronary Intervention, PCI) z implantacją stentów*

Przeprowadzono prospektywne, randomizowane, otwarte badanie (fazy IIIb) z zaślepieniem punktem końcowym (PROBE) z udziałem 2725 pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków po zabiegu PCI z implantacją stentów (RE-DUAL PCI) w celu oceny terapii skojarzonej dwoma lekami: dabigatranem eteksylanem (110 mg lub 150 mg dwa razy na dobę) i kłopidogrelem lub tikagrelorem (antagonista P2Y<sub>12</sub>) w porównaniu do terapii skojarzonej trzema lekami: warfaryną (dawka dostosowana do wartości INR 2,0-3,0), kłopidogrelem lub tikagrelorem i ASA. Pacjentów poddano randomizacji i przydzielono do terapii skojarzonej dwoma lekami dabigatranem eteksylanem 110 mg dwa razy na dobę lub dabigatranem eteksylanem 150 mg dwa razy na dobę lub terapii skojarzonej trzema lekami, w tym warfaryną. Pacjentów w podeszłym wieku spoza terytorium Stanów Zjednoczonych (w wieku  $\geq 80$  lat dla wszystkich krajów,  $\geq 70$  lat dla Japonii) przydzielano losowo do grupy otrzymującej terapię skojarzoną dwoma lekami dabigatranem eteksylanem 110 mg lub terapię skojarzoną trzema lekami, w tym warfaryną. Pierwszorzędnym punktem końcowym był punkt końcowy złożony, dotyczący występowania poważnych krwawień zgodnie z definicją ISTH lub pozostałych istotnych klinicznie krwawień.

Częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego w grupie terapii skojarzonej dwoma lekami dabigatranem eteksylanem 110 mg wynosiła 15,4% (151 pacjentów) w porównaniu do 26,9% (264 pacjentów) w grupie leczenia skojarzonego trzema lekami, w tym warfaryną (HR 0,52; 95% CI 0,42; 0,63;  $p < 0,0001$  przy analizie non-inferiority i  $p < 0,0001$  przy analizie superiority) oraz 20,2% (154 pacjentów) w grupie terapii skojarzonej dwoma lekami dabigatranem eteksylanem 150 mg w porównaniu do 25,7% (196 pacjentów) w porównaniu do grupy leczonej trzema lekami, w tym warfaryną (HR 0,72; 95% CI 0,58; 0,88;  $p < 0,0001$  przy analizie non-inferiority i  $p = 0,002$  przy analizie superiority). W ramach analizy opisowej częstość występowania zdarzeń, związanych z dużymi krwawieniami wg klasyfikacji TIMI (ang. *Thrombolysis In Myocardial Infarction*) była mniejsza w obu grupach terapii skojarzonej dwoma lekami, w tym dabigatranem eteksylanem niż w grupie leczenia skojarzonego trzema lekami, w tym warfaryną: 14 zdarzeń (1,4%) w grupie terapii skojarzonej dwoma lekami, w tym dabigatranem eteksylanem 110 mg w porównaniu do 37 zdarzeń (3,8%) w grupie leczenia skojarzonego trzema lekami, w tym warfaryną (HR 0,37; 95% CI 0,20; 0,68;  $p = 0,002$ ) oraz 16 zdarzeń (2,1%) w grupie leczenia skojarzonego dwoma lekami, w tym dabigatranem eteksylanem 150 mg w porównaniu do 30 zdarzeń (3,9%) w odpowiadającej grupie terapii skojarzonej trzema lekami, w tym warfaryną (HR 0,51; 95% CI 0,28; 0,93;  $p = 0,03$ ). W obu grupach leczenia skojarzonego dwoma lekami, w tym dabigatranem eteksylanem odsetek krwotoku śródczaszkowego był mniejszy w porównaniu do odpowiadającej grupy leczenia skojarzonego trzema lekami, w tym warfaryną: 3 zdarzenia (0,3%) w grupie leczenia skojarzonego dwoma lekami, w tym dabigatranem eteksylanem 110 mg w porównaniu do 10 zdarzeń (1,0%) w grupie leczenia skojarzonego trzema

lekami, w tym warfaryną (HR 0,30; 95% CI 0,08; 1,07;  $p = 0,06$ ) i 1 zdarzenie (0,1%) w grupie leczenia skojarzonego dwoma lekami, w tym dabigatranem eteksylanem 150 mg w porównaniu do 8 zdarzeń (1,0%) w odpowiadającej grupie leczenia skojarzonego trzema lekami, w tym warfaryną (HR 0,12; 95% CI 0,02; 0,98;  $p=0,047$ ). Częstość występowania złożonego punktu końcowego wyrażonego jako zgon, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (zawał mięśnia sercowego, udar lub zatorowość systemowa) lub nieplanowana rewaskularyzacja w obu grupach leczenia skojarzonego dwoma lekami, w tym dabigatranem eteksylanem była łącznie nie gorsza (ang. non-inferiority) w porównaniu do grupy leczenia skojarzonego trzema lekami, w tym warfaryną (odpowiednio 13,7% w porównaniu do 13,4%; HR 1,04; 95% CI: 0,84; 1,29;  $p = 0,0047$  dla analizy non-inferiority). Nie zaobserwowano żadnych istotnych statystycznie różnic dla poszczególnych elementów punktu końcowego między grupami leczenia skojarzonego z dwóch leków, w tym dabigatranem eteksylanem i grupą leczenia złożonego z trzech leków, w tym warfaryny.

Badanie wykazało, że leczenie skojarzone z dwoma lekami z zastosowaniem dabigatranu eteksylanu i antagonisty P2Y12 istotnie zmniejszało ryzyko krwawień w porównaniu do terapii skojarzonej trzema lekami, w tym warfaryną, będąc jednocześnie interwencją nie mniej skuteczną (non-inferior), biorąc pod uwagę złożony punkt końcowy w postaci zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków po przezskórnej interwencji wieńcowej z implantacją stentów.

#### *Leczenie ZZG i ZP u osób dorosłych (leczenie ZZG/ZP)*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania były przedmiotem dwóch wieloośrodkowych randomizowanych badań klinicznych, RE-COVER i RE-COVER II, prowadzonych w równoległych grupach metodą podwójnie ślepej próby i opartych na tych samych założeniach. W badaniach tych porównywano dabigatran eteksylan (150 mg dwa razy na dobę) do warfaryny (docelowe INR 2,0-3,0) u pacjentów z ostrą postacią ZZG i (lub) ZP. Głównym celem tych badań było potwierdzenie nie mniejszej skuteczności (tzw. non-inferiority) dabigatranu eteksylanu względem warfaryny w zmniejszaniu częstości występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego, tj. nawrotów objawowej ZZG i (lub) ZP i związanych z nią zgonów w 6 miesięcznym okresie leczenia.

W sumie w badaniach RE-COVER i RE-COVER II randomizacją i leczeniem objęto odpowiednio 5153 i 5107 pacjentów.

Czas trwania terapii stałą dawką dabigatranu wynosił 174,0 bez obserwacji krzepnięcia. U pacjentów z grupy przyjmującej warfarynę mediana czasu w zakresie terapeutycznym (INR 2,0 do 3,0) wynosiła 60,6%.

Badania wykazały, że leczenie dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg dwa razy na dobę było nie mniej skuteczne (non-inferior) od terapii warfaryną (zakres non-inferiority: RE-COVER i RE-COVER II: 3,6 dla różnicy ryzyka i 2,75 dla współczynnika ryzyka).

**Tabela 22: Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności (ZZG i (lub) ZP są składowymi ŻChZZ) do końca okresu obserwacji dla badań RE-COVER i RE-COVER II**

|                                                                       | Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę | Warfaryna  |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------|
| Pacjenci poddani leczeniu                                             | 2553                                         | 2554       |
| Nawrót objawowej ŻChZZ i zgon w wyniku ŻChZZ                          | 68 (2,7 %)                                   | 62 (2,4 %) |
| Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% przedział ufności) | 1,09<br>(0,77; 1,54)                         |            |

|                                                         |            |            |
|---------------------------------------------------------|------------|------------|
| Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności                |            |            |
| Nawrót objawowej ŻChZZ i zgon z jakiegokolwiek przyczyn | 109 (4,3%) | 104 (4,1%) |
| 95% przedział ufności                                   | 3,52; 5,13 | 3,34; 4,91 |
| Objawowa ŻŻG                                            | 45 (1,8%)  | 39 (1,5%)  |
| 95% przedział ufności                                   | 1,29; 2,35 | 1,09; 2,08 |
| Objawowa ZP                                             | 27 (1,1%)  | 26 (1,0%)  |
| 95% przedział ufności                                   | 0,70; 1,54 | 0,67; 1,49 |
| Zgony związane z ŻChZZ                                  | 4 (0,2%)   | 3 (0,1%)   |
| 95% przedział ufności                                   | 0,04; 0,40 | 0,02; 0,34 |
| Zgony z jakiegokolwiek przyczyny                        | 51 (2,0%)  | 52 (2,0%)  |
| 95% przedział ufności                                   | 1,49; 2,62 | 1,52; 2,66 |

#### *Zapobieganie nawrotom ŻŻG i ZP u osób dorosłych (zapobieganie ŻŻG/ZP)*

W dwóch randomizowanych, podwójnie ślepych, prowadzonych w równoległych grupach badaniach klinicznych wzięli udział pacjenci, których wcześniej poddano terapii przeciwzakrzepowej. Do kontrolowanego warfaryną badania RE-MEDY włączono pacjentów leczonych od 3-12 miesięcy, u których istniała potrzeba dalszej terapii przeciwzakrzepowej. Do kontrolowanego placebo badania RE-SONATE włączono pacjentów leczonych od 6 do 18 miesięcy inhibitorami witaminy K.

Celem badania RE-MEDY było porównanie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności podawanego doustnie dabigatranu eteksylanu (150 mg dwa razy na dobę) do warfaryny (docelowe INR 2,0-3,0) w terapii długoterminowej oraz prewencji nawrotów objawowej ŻŻG i (lub) ZP. Randomizacji i leczeniu poddano odpowiednio 2866 i 2856 pacjentów. Czas trwania terapii dabigatranem eteksylanem wynosił od 6 do 36 miesięcy (mediana 534,0 dni). U pacjentów z grupy przyjmującej warfarynę mediana czasu w zakresie terapeutycznym (INR 2,0-3,0) wynosiła 64,9%.

Badanie RE-MEDY wykazało, że terapia dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg dwa razy na dobę była nie mniej skuteczna (non-inferior) niż leczenie warfaryną (zakres non-inferiority: 2,85 dla współczynnika ryzyka i 2,8 dla różnicy ryzyka).

**Tabela 23: Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności (ŻŻG i (lub) ZP są składowymi ŻChZZ) do końca okresu obserwacji dla badania RE-MEDY**

|                                                                       | Dabigatran eteksylan<br>150 mg dwa razy na dobę | Warfaryna |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------|
| Pacjenci poddani leczeniu                                             | 1430                                            | 1426      |
| Nawrót objawowej ŻChZZ i zgon w wyniku ŻChZZ                          | 26 (1,8%)                                       | 18 (1,3%) |
| Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% przedział ufności) | 1,44<br>(0,78; 2,64)                            |           |
| Nie mniejsza skuteczność (non-inferiority)                            | 2,85                                            |           |
| Pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie po 18 miesiącach              | 22                                              | 17        |
| Skumulowane ryzyko po 18 miesiącach (%)                               | 1,7                                             | 1,4       |
| Różnica ryzyka względem warfaryny (%)                                 | 0,4                                             |           |
| 95% przedział ufności                                                 |                                                 |           |
| Nie mniejsza skuteczność (non-inferiority)                            | 2,8                                             |           |

|                                                           |            |            |
|-----------------------------------------------------------|------------|------------|
| Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności                  |            |            |
| Nawrót objawowej ŻChZZ i zgony z jakiegokolwiek przyczyny | 42 (2,9%)  | 36 (2,5%)  |
| 95% przedział ufności                                     | 2,12; 3,95 | 1,77; 3,48 |
| Objawowa ŻŻG                                              | 17 (1,2%)  | 13 (0,9%)  |
| 95% przedział ufności                                     | 0,69; 1,90 | 0,49; 1,55 |
| Objawowa ZP                                               | 10 (0,7%)  | 5 (0,4%)   |
| 95% przedział ufności                                     | 0,34; 1,28 | 0,11; 0,82 |
| Zgony związane z ŻChZZ                                    | 1 (0,1%)   | 1 (0,1%)   |
| 95% przedział ufności                                     | 0,00; 0,39 | 0,00; 0,39 |
| Zgony z jakiegokolwiek przyczyny                          | 17 (1,2%)  | 19 (1,3%)  |
| 95% przedział ufności                                     | 0,69; 1,90 | 0,80; 2,07 |

Celem badania RE-SONATE była ocena wyższej skuteczności dabigatranu eteksylanu względem placebo w prewencji nawrotów objawowej ŻŻG i (lub) ZP u pacjentów, którzy ukończyli trwającą od 6 do 18 miesięcy terapię VKA. Planowana terapia polegała na podawaniu dabigatranu eteksylanu w dawce 150 mg dwa razy na dobę przez 6 miesięcy bez konieczności monitorowania.

Badanie RE-SONATE wykazało, że dabigatran eteksylan jest bardziej skuteczny od placebo w prewencji nawrotów objawowej ŻŻG i (lub) ZP, w tym niewyjaśnionych zgonów z redukcją ryzyka z 5,6% do 0,4% (92% redukcja ryzyka względnego w oparciu i współczynnik ryzyka) w okresie leczenia ( $p < 0,0001$ ). Wszystkie analizy wtórne i analizy wrażliwości pierwszorzędowego punktu końcowego oraz wszystkie drugorzędowe punkty końcowe wykazały wyższą skuteczność dabigatranu eteksylanu względem placebo. Badanie obejmowało 12-miesięczny okres obserwacji po zakończeniu leczenia. Po zaprzestaniu przyjmowania badanego leku jego działanie utrzymywało się aż do końca okresu obserwacji, co wskazuje, że utrzymano początkowy efekt leczenia dabigatranem eteksylanem. Nie stwierdzono efektu z odbicia. Pod koniec okresu obserwacji wskaźnik występowania przypadków ŻChZZ u pacjentów przyjmujących dabigatran eteksylan wynosił 6,9% względem 10,7% w grupie placebo (współczynnik ryzyka 0,61 (95% CI 0,42; 0,88),  $p = 0,0082$ ).

**Tabela 24: Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności (ŻŻG i (lub) ZP są składowymi ŻChZZ) do końca okresu obserwacji dla badania RE- MEDY**

|                                                              | Dabigatran eteksylan 150 mg<br>dwa razy na dobę | Placebo    |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------|
| Pacjenci poddani leczeniu                                    | 681                                             | 662        |
| Nawrót objawowej ŻChZZ i zgon w wyniku ŻChZZ                 | 3 (0,4%)                                        | 37 (5,6%)  |
| Współczynnik ryzyka względem placebo (95% przedział ufności) | 0,08<br>(0,02; 0,25)                            |            |
| Wartość p dla wyższej skuteczności (superiority)             | $< 0,0001$                                      |            |
| Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności                     |                                                 |            |
| Nawrót objawowej ŻChZZ i zgony z jakiegokolwiek przyczyny    | 3 (0,4%)                                        | 37 (5,6%)  |
| 95% przedział ufności                                        | 0,09; 1,28                                      | 3,97; 7,62 |
| Objawowa ŻŻG                                                 | 2 (0,3%)                                        | 23 (3,5%)  |
| 95% przedział ufności                                        | 0,04; 1,06                                      | 2,21; 5,17 |

|                                  |            |            |
|----------------------------------|------------|------------|
| Objawowa ZP                      | 1 (0,1%)   | 14 (2,1%)  |
| 95% przedział ufności            | 0,00; 0,82 | 1,16; 3,52 |
| Zgony związane z ŻChZZ           | 0 (0)      | 0 (0)      |
| 95% przedział ufności            | 0,00; 0,54 | 0,00; 0,56 |
| Zgony niewyjaśnione              | 0 (0)      | 2 (0,3%)   |
| 95% przedział ufności            | 0,00; 0,54 | 0,04; 1,09 |
| Zgony z jakiegokolwiek przyczyny | 0 (0)      | 2 (0,3%)   |
| 95% przedział ufności            | 0,00; 0,54 | 0,04; 1,09 |

#### *Badania kliniczne dotyczące zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym 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 obecnej 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 po niedawno przebytej operacji 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*

##### *Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF z jednym lub więcej czynnikami ryzyka*

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań dabigatranu eteksylanu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu zapobiegania udarom i zatorowości systemowej u pacjentów z NVAF (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

##### *Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom 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 (ang. LMWH – *Low Molecular Weight Heparins*) lub antagonistów witaminy K (ang. VKA – *Vitamin K Antagonists*) lub fondaparynuks (1 pacjent w wieku 12 lat). Pierwszorzędnym 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 poniżej 18 lat, 64 pacjentów było w wieku od 2 do poniżej 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 pierwszorzędnego 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 skuteczności 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 trzydziestu ośmiu 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 (występujące 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, prowadzone na jednej grupie, prospektywne kohortowe, wielośrodkowe badanie fazy III (1160,108) w celu oceny bezpieczeństwa stosowania dabigatranu eteksylanu w zapobieganiu nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży od urodzenia do wieku poniżej 18 lat. Do tego badania mogli zostać włączeni pacjenci, którzy wymagali dalszego leczenia przeciwzakrzepowego z powodu występowania klinicznego czynnika ryzyka po zakończeniu wstępnego leczenia potwierdzonego ŻChZZ (przez co najmniej 3 miesiące) lub po zakończeniu badania DIVERSITY. Kwalifikujący się pacjenci otrzymywali dostosowane do wieku i masy ciała dawki produktu leczniczego w postaci farmaceutycznej odpowiedniej dla wieku (kapsułki, granulat powlekany lub roztwór doustny) dabigatranu eteksylanu 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) w 6. i 12 miesiącu. Zdarzenia te były oceniane przez niezależną komisję rozstrzygającą, która nie wiedziała, jaki lek badany otrzymywał pacjent.

Ogółem, do badania włączono 214 pacjentów; spośród nich 162 pacjentów było w grupie wiekowej 1 (od 12 do poniżej 18 lat), 43 pacjentów w grupie wiekowej 2 (od 2 do poniżej 12 lat), a 9 pacjentów w grupie wiekowej 3 (od urodzenia do wieku poniżej 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. U 3 pacjentów (1,4%) potwierdzony incydent dużego krwawienia wystąpił w ciągu pierwszych 12 miesięcy. U 3 pacjentów (1,4%) potwierdzone klinicznie istotne inne niż duże krwawienie zgłaszano w ciągu pierwszych 12 miesięcy. 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 jednostajnym przebiegiem zmian stężenia w osoczu w czasie, bez dużych wartości 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 postaci, w jakiej występuje doustnie podawany produkt leczniczy. W innym badaniu wykazano, że spowolnienie i opóźnienie wchłaniania ma miejsce na ogół wyłącznie w dniu operacji. W późniejszych dniach dabigatran szybko się wchłania, 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 hydroksypropylometylocelulozy (HPMC) biodostępność produktu leczniczego po podaniu doustnym może ulec zwiększeniu o 75% po podaniu dawki pojedynczej i 37% w stanie stacjonarnym, w porównaniu z produktem referencyjnym w postaci kapsułek. Z tego powodu, w warunkach klinicznych należy zawsze zachować integralność kapsułek HPMC, aby uniknąć niezamierzonego zwiększenia biodostępności dabigatranu eteksylanu (patrz punkt 4.2).

#### Dystrybucja

Zaobserwowano, że dabigatran wiąże się z ludzkimi białkami osocza w małym stopniu (34-35%), niezależnie od stężenia. 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 podaniu pojedynczej dawki dożylniej dabigatranu znakowanego radioaktywnie u zdrowych mężczyzn. Po podaniu dożylnym wykryto, że znakowany radioaktywnie dabigatran wydala się przede wszystkim z moczem (85%). Z kałem uległo wydaleniu 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 zależał od dawki. Okres półtrwania jest wydłużony u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zgodnie z tabelą 25.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Niewydolność nerek*

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

U małej 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 obserwowany w populacji bez niewydolności nerek (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

**Tabela 25: Okres półtrwania całkowitego dabigatranu u zdrowych pacjentów oraz pacjentów z niewydolnością nerek.**

| Wskaźnik przesączania kłębuszkowego (CrCL) [mL/minutę] | gMean (gCV%; zakres) okres półtrwania [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 aż do wartości 300 mL/minutę. Działanie przeciwzakrzepowe dabigatranu uległo zmniejszeniu wraz ze zmniejszającym się stężeniem dabigatranu w osoczu. Dializa nie miała wpływu na stosunek PK/PD.

Mediana CrCL w badaniu RE-LY wynosiła 68,4 mL/minutę. U blisko połowy (45,8%) pacjentów w badaniu RE-LY wartość CrCL wynosiła > 50 - < 80 mL/minutę. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (CrCL pomiędzy 30 a 50 mL/minutę) stężenia osoczowe dabigatranu przed podaniem i po podaniu dawki były odpowiednio średnio 2,29-krotnie i 1,81-krotnie wyższe w porównaniu do pacjentów bez niewydolności nerek (CrCL ≥ 80 mL/minutę).

Mediana CrCL w badaniu RE-COVER wynosiła 100,4 mL/minutę. U 21,7% pacjentów występowały łagodne zaburzenia czynności nerek (CrCL > 50 - < 80 mL/minutę), a u 4,5% pacjentów występowały umiarkowane zaburzenia czynności nerek (CrCL od 30 do 50 mL/minutę). U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek stężenie dabigatranu w osoczu w stanie stacjonarnym przed podaniem dawki było odpowiednio około 1,8-krotnie i 3,6-krotnie wyższe niż u pacjentów z CrCL > 80 mL/minutę. Zbliżone wartości CrCL uzyskano w badaniu RE-COVER II.

Mediana CrCL w badaniach RE-MEDY i RE-SONATE wynosiła odpowiednio 99,0 mL/minutę i 99,7 mL/minutę. W badaniach RE-MEDY and RE-SONATE 22,9% i 22,5% pacjentów miało

CrCL > 50 - < 80 mL/minutę, a 4,1% i 4,8% pacjentów miało CrCL od 30 do 50 mL/minutę.

#### *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 pomiędzy 65 i 75 lat (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### *Niewydolność wątroby*

U 12 dorosłych pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopnia B wg klasyfikacji Childa-Pugha) nie stwierdzono zmian 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 z migotaniem przedsionków stężenie minimalne w trakcie i po podaniu dawki było średnio 30% wyższe. Nie jest wymagana modyfikacja dawkowania (patrz punkt 4.2).

#### *Pochodzenie etniczne*

Nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic pomiędzy pacjentami rasy kaukaskiej, Afroamerykanów, Latynosów, Japończyków czy Chińczyków 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 nad interakcjami *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, 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 produktu leczniczego na płodność samic w postaci zmniejszenia liczby zagnieżdżeń zapłodnionego jaja i zwiększenia częstości utraty zapłodnionego jaja przed zagnieżdżeniem po dawce 70 mg/kg masy ciała (co odpowiada 5-krotnie wyższemu poziomowi ekspozycji w osoczu w porównaniu z pacjentami). Po dawkach toksycznych dla matek (odpowiadających od 5- do 10-krotnie wyższemu poziomowi ekspozycji w osoczu w porównaniu z pacjentami) u szczurów i królików stwierdzono zmniejszenie masy ciała i przeżywalności płodów, łącznie ze zwiększeniem liczby wad rozwojowych płodów. W badaniach pre- i postnatalnych zaobserwowano zwiększenie umieralności płodów po 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 specyficznej dla młodych zwierząt toksyczności.

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

Dabigatran, czynna cząstka 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

Hydroksypropyloceluloza

Talk

#### Oślonka kapsułki

Indygotyna, lak glinowy (E 132)

Karagen

Potasu chlorek

Tytanu dwutlenek (E 171)

Hypromeloza

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

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

Blistry z folii Aluminium z powłoką pochłaniającą wilgoć-Aluminium (OPA/Aluminium/PE//

#### PE/Aluminium/LDPE)

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

#### Blistry z folii Aluminium-Aluminium (OPA/Aluminium/PVC//Aluminium)

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

#### Biała butelka z HDPE

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

- Blistry z folii Aluminium z powłoką pochłaniającą wilgoć - Aluminium (OPA/Aluminium/PE//PE/Aluminium/LDPE) i blistry z folii Aluminium - Aluminium (OPA/Aluminium/PVC//Aluminium) w tekturowym pudełku, zawierającym: 10, 30, 30x1 (blister jednodawkowy), 60, 60x1 (blister jednodawkowy), 100 i 180 kapsułek twardych.
- Biała butelka z HDPE z pochłaniaczem wilgoci w postaci żelu krzemionkowego w zakrętce (PP) w tekturowym pudełku, zawierającym: 100 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

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

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

Medical Valley Invest AB  
Brädgårdsvägen 28  
236 32 Höllviken  
Szwecja

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

Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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