

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sianta, 150 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 172,95 mg dabigatranu eteksylanu (w postaci mezylanu), co odpowiada 150 mg dabigatranu eteksylanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Peletki w kolorze białawym do bladożółtego umieszczone w kapsułkach twardych z niebieskim wieczkiem i białym do białawego korpusem, w rozmiarze 0 (około 21,7 mm).

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 niedokrwienny (ang. TIA - transient ischemic attack); wiek ≥ 75 lat; niewydolność serca (klasa $\geq$ II wg NYHA); cukrzyca; nadciśnienie tętnicze.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz prewencja nawrotów ZŻG i ZP u dorosłych.

Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej - ŻChZZ (ang. VTE – venous thromboembolic events) i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży od urodzenia do wieku poniżej 18 lat.

Postaci farmaceutyczne odpowiednie dla wieku, patrz punkt 4.2.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Sianta w postaci kapsułek może być stosowany u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 8 lat lub starszych, zdolnych do połknięcia kapsułek w całości.

Istnieją inne odpowiednie dla wieku postaci dawkowania do leczenia dzieci w wieku poniżej 8 lat.

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

	Zalecenia dotyczące dawkowania
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 prewencja nawrotów ZZG i ZP u 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
<u>Zalecane zmniejszenie dawki</u>	
Pacjenci w wieku ≥ 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	
<u>Zmniejszenie dawki do rozważenia</u>	
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 prewencji 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 przebadana w warunkach klinicznych. Więcej informacji patrz punkty 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2.

W przypadku nietolerancji dabigatranu eteksylanu należy poinstruować pacjentów aby niezwłocznie skonsultowali się z lekarzem prowadzącym w celu zmiany produktu leczniczego na inne akceptowalne leczenie stosowane w prewencji udaru i zatorowości systemowej związanych z migotaniem przedsionków lub w ZZG/ZP.

Ocena czynności nerek przed i w trakcie leczenia dabigatranem eteksylanem

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

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

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

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 i ZZG/ZP

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

Pominięcie dawki

Pominiętą dawkę dabigatranu eteksylanu można nadal 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 dabigatran eteksylan:
Należy przerwać podawanie pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego i rozpocząć podawanie dabigatranu eteksylanu od 0 do 2 godzin przed zaplanowanym terminem podania następnej dawki pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego, lub w czasie przerwania stosowania w przypadku leczenia ciągłego (np. dożylnego podawania niefrakcjonowanej heparyny (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 ≥ 50 mL/minutę, należy rozpocząć stosowanie VKA 3 dni przed przerwaniem stosowania dabigatranu eteksylanu,
- CrCL ≥ 30 -<50 mL/minutę, należy rozpocząć stosowanie VKA 2 dni przed przerwaniem stosowania dabigatranu eteksylanu.

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 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 przerywania leczenia dabigatranem eteksylanem (patrz punkt 5.1).

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci 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).

Zaburzenie 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. Jednakże 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.

Jednoczesne stosowanie dabigatranu eteksylanu ze słabo do umiarkowanie działającymi inhibitorami P-glikoproteiny (P-gp), tj. amiodaronem, chinidyną lub werapamillem

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 dabigatran eteksylan i werapamil powinny być przyjmowane o tej samej porze.

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 w populacji dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazanym w prewencji udarów i zatorowości systemowej u pacjentów z NVAf.

Leczenie ŻChZZ i prewencja nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży

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

Dabigatran eteksylan w postaci kapsulek 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 kapsulek zależy od masy ciała i wieku pacjenta zgodnie z tabelą 3. W trakcie leczenia dawkę należy dostosowywać do masy ciała i wieku.

Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania dla zakresów masy ciała i wieku nieuwzględnionych w tabeli 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

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

71 do <81	8 do <18	300	600
>81	10 do<18	300	600

Dawki pojedyncze wymagające jednoczesnego podania więcej niż jednej kapsułki:

300 mg: dwie kapsułki o mocy 150 mg 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 i w trakcie leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia należy wyliczyć szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR- estimated Glomerular Filtration Rate) na podstawie wzoru Schwartz (należy sprawdzić w lokalnym laboratorium jaką metodę stosuje się do obliczania szacunkowej wartości kreatyniny).

Stosowanie dabigatranu eteksylanu u dzieci i młodzieży z eGFR <50 mL/minutę/1,73 m² jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjentów z eGFR ≥50 mL/minutę/1,73 m² należy leczyć dawką zgodnie z tabelą 3.

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

Czas stosowania

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

Pominięcie dawki

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

Nigdy nie 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 u pacjenta objawów ze strony układu pokarmowego, takich jak niestrawność (patrz punkt 4.8).

Zmiana leczenia

Z dabigatranu eteksylanu na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo:

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

Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na dabigatran eteksylan:

Należy przerwać podawanie pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego i rozpocząć podawanie dabigatranu eteksylanu od 0 do 2 godzin przed zaplanowanym terminem podania następnej dawki pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego, lub w czasie przerwania stosowania w przypadku leczenia ciągłego (np. dożylnego podawania niefrakcjonowanej heparyny (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 leczenia 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 poinstruować pacjentów, aby nie otwierali kapsułek, ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia (patrz punkty 5.2 i 6.6).

Dla dzieci w wieku, poniżej 8 lat lub pacjentów w podeszłym wieku, którzy mają trudności z połykaniem lub nie potrafią połykać, na rynku dostępne są inne, odpowiednie do wieku postaci farmaceutyczne produktu leczniczego, takie jak:

- Dabigatran eteksylan w postaci granulek powlekanych, które można stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat, jeśli tylko potrafią połykać miękkie pokarmy.
- Dabigatran eteksylan, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu doustnego, który powinien być stosowany wyłącznie u dzieci w wieku poniżej 1 roku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek ($\text{CrCL} < 30 \text{ mL/minutę}$) u dorosłych pacjentów
- $\text{eGFR} < 50 \text{ mL/minutę/1,73 m}^2$ u dzieci i młodzieży
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie
- Zmiana lub schorzenie uważane za istotny czynnik ryzyka poważnego krwawienia, w tym owrzodzenie w obrębie przewodu pokarmowego obecnie lub w przeszłości, nowotwory złośliwe obciążone wysokim ryzykiem krwawienia, niedawny uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, niedawny zabieg chirurgiczny mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistyczny, niedawny krwotok śródczaszkowy, stwierdzone lub podejrzanym żyłki

- przełyku, malformacje tętniczo-żylne, tętniaki naczyniowe lub istotne nieprawidłowości naczyniowe w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu
- Leczenie skojarzone z jakimikolwiek produktami przeciwzakrzepowymi np. niefrakcjonowana heparyna (UHF), heparyny drobnocząsteczkowe (enoksaparyna, dalteparyna, itp.) pochodne heparyny (fondaparynuks itp.) doustne leki przeciwzakrzepowe (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 układowo ketokonazolem, cyklosporyną, itrakonazolem, dronedaronem oraz lekiem złożonym o ustalonej dawce zawierającym glekaprewir i pibrentaswir (patrz punkt 4.5)
 - Stan po wszczepieniu sztucznej zastawki serca wymagający leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko krwotoku

Należy zachować ostrożność podczas stosowania dabigatranu eteksylanu 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 eteksylanu wiązało się z wyższym odsetkiem dużych krwawień z przewodu pokarmowego. Zwiększone ryzyko obserwowano u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 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 ≥ 75 lat
Czynniki zwiększające stężenia osoczone dabigatranu	Główne: • Umiarkowane zaburzenia czynności nerek u dorosłych pacjentów (30-50 mL/minutę CrCL) • Silne inhibitory P-gp (patrz punkt 4.3 i 4.5) • Jednoczesne stosowanie słabo do umiarkowanie działającego inhibitora P-gp (np. amiodaron, werapamil, chinidyna i tikagrelor; patrz punkt 4.5) Dodatkowe: • Niska masa ciała (<50 kg) u dorosłych pacjentów
Interakcje farmakodynamiczne (patrz punkt 4.5)	• ASA i inne leki hamujące agregację płytek krwi, takie jak kłopidogrel • NLPZ • SSRI lub SNRI • Inne produkty lecznicze, które mogą zaburzać hemostazę
Choroby/zabiegi o szczególnym ryzyku krwotoku	• Wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepliwości • Małopłytkowość lub zaburzenia czynności płytek krwi • Niedawna biopsja lub duży uraz • Bakteryjne zapalenie wsierdza • Zapalenie błony śluzowej przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka lub refluks żołądkowo-przełykowy

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

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

Środki ostrożności i postępowanie w przypadku ryzyka krwotoku

Postępowanie w przypadku powikłań krwawienia, patrz również punkt 4.9.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

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

Dostępne dane kliniczne dla dzieci i młodzieży z czynnikami ryzyka, w tym pacjentów z czynnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, zapaleniem mózgu i ropniem śródczaszkowym są ograniczone (patrz punkt 5.1). U tych pacjentów dabigatran eteksylan należy 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, zwłaszcza w przypadku jednocześnie występujących czynników ryzyka (patrz tabela 4 powyżej). Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku podawania dabigatranu eteksylanu jednocześnie z werapamillem, amiodaronem, chinidyną lub klarytromycyną (inhibitorami P-gp) oraz szczególnie w przypadku wystąpienia krwawienia, zwłaszcza u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek (patrz punkt 4.5).

Ścisła obserwacja w kierunku objawów krwawienia jest zalecana u pacjentów jednocześnie leczonych NLPZ (patrz punkt 4.5).

Przerwanie stosowania dabigatranu eteksylanu

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 wymaga na ogół rutynowego monitorowania działania przeciwzakrzepowego, oznaczenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu może być pomocne w wykryciu nadmiernej ekspozycji na dabigatran w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka.

Czas trombinowego krzepnięcia 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 być powiązane ze zwiększonym ryzykiem 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 być powiązane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia.

Badanie (najniższa wartość)	Wskazanie
	Prewencja udarów mózgu w migotaniu przedsionków (SPAF) i ŻŻG/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 rozważone 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. Dlatego też zabiegi chirurgiczne mogą 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 i konieczne jest 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 terapii dabigatranem naraża pacjenta na ryzyko powstania zakrzepu spowodowanego chorobą podstawową. Leczenie dabigatranem eteksylanem może być wznowione 24 godziny po podaniu idarucyzumabu, jeżeli pacjent jest stabilny klinicznie i osiągnięto odpowiednią hemostazę.

Zabiegi chirurgiczne/procedury inwazyjne w stanach podostrych

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

Planowe zabiegi chirurgiczne

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

W tabeli 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	~ 13	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 ²)	Należy przerwać stosowanie dabigatranu przed planowym zabiegiem chirurgicznym
>80	24 godziny przed
50-80	2 dni przed
<50	Nie przebadano tych pacjentów (patrz punkt 4.3).

Znieczulenie rdzeniowe/znieczulenie zewnątrzoponowe/nakłucie lędźwiowe

Zabiegi takie jak znieczulenie rdzeniowe mogą wymagać 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 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 leczniczy, 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.

Zaburzenie czynności wątroby

Z udziału w głównych badaniach wykluczano 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. Przeciwwskazane jest stosowanie produktu leczniczego w przypadku niewydolności wątroby lub choroby wątroby, które mogą mieć jakikolwiek wpływ na czas przeżycia (patrz punkt 4.3).

Interakcja z induktorami P-gp

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

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

Nie zaleca się stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych o działaniu bezpośrednim, takich jak dabigatran eteksyłan, u pacjentów z zakrzepicą w wywiadzie 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 leków przeciwzakrzepowych 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 (prewencja udarów mózgu w migotaniu przedsionków SPAF, patrz punkt 5.1) całkowity odsetek zawałów mięśnia sercowego wynosił 0,82, 0,81 oraz 0,64% na rok u pacjentów otrzymujących odpowiednio dabigatran eteksyłan 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 ≥ 65 lat z cukrzycą lub chorobą wieńcową, pacjenci z frakcją wyrzutową lewej komory serca $< 40\%$ oraz pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Ponadto podwyższone ryzyko zawału mięśnia sercowego obserwowano u pacjentów przyjmujących jednocześnie ASA plus kłopidogrel lub tylko kłopidogrel.

W trzech badaniach fazy III dotyczących ZZG/ZP kontrolowanych czynnym leczeniem wyższy wskaźnik zawału mięśnia sercowego obserwowano u pacjentów, którzy otrzymywali dabigatran eteksyłan 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 eteksyłan do placebo, wskaźnik występowania zawału u pacjentów otrzymujących dabigatran eteksyłan i placebo wynosił odpowiednio 0,1% i 0,2%.

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

Nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z ZZG/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 konieczne jest 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 wielokrotnym 400 mg ketokonazolu raz na dobę.
Dronedaron	Jednoczesne podawanie dabigatranu eteksylanu i dronedaronu spowodowało odpowiednio około 2,4-krotny i 2,3-krotny wzrost wartości $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} dabigatranu w przypadku wielokrotnego podania 400 mg dronedaronu dwa razy na dobę oraz odpowiednio około 2,1-krotny i 1,9-krotny w przypadku podania pojedynczej dawki 400 mg.
Itrakonazol, cyklosporyna	Na podstawie wyników badań <i>in vitro</i> można spodziewać się podobnego efektu jak w przypadku stosowania ketokonazolu.
Glekaprewir i pibrentaswir	Wykazano, że jednoczesne stosowanie dabigatranu eteksylanu w skojarzeniu z 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	W trakcie jednoczesnego podawania dabigatranu eteksylanu (150 mg) z doustnym werapamilem C_{max} 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). Największy wzrost ekspozycji na dabigatran obserwowano po pierwszej dawce werapamilu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu podanej godzinę przed podaniem dabigatranu eteksylanu (zwiększenie C_{max} około 2,8-krotnie i AUC około 2,5-krotnie). Wynik ten ulegał stopniowemu zmniejszaniu po podawaniu postaci o przedłużonym uwalnianiu (zwiększenie C_{max} około 1,9-krotnie i AUC około 1,7-krotnie) i po podawaniu dawek wielokrotnych werapamilu (zwiększenie C_{max} około 1,6-krotnie i AUC około 1,5-krotnie). Nie stwierdzono żadnych istotnych interakcji podczas podawania werapamilu 2 godziny po podaniu dabigatranu eteksylanu (wzrost C_{max} około 1,1-krotnie i AUC około 1,2-krotnie). Tłumaczy się to pełnym wchłonięciem dabigatranu po 2 godzinach.
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 1 000 mg. Dabigatran eteksylan podawano dwa razy na dobę przez 3 kolejne dni, trzeciego dnia z chinidyną lub bez. $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatranu 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-krotny wzrost C_{max} .
Tikagrelor	Po jednoczesnym podaniu pojedynczej dawki 75 mg dabigatranu eteksylanu i dawki nasycającej 180 mg tikagreloru wartości AUC i C_{max} dla dabigatranu wzrastały odpowiednio 1,73-krotnie i 1,95-krotnie. Po wielokrotnym podawaniu tikagreloru w dawce 90 mg dwa razy na dobę ekspozycja na dabigatran wyrażona wartościami C_{max} i AUC wzrastała odpowiednio 1,56 i 1,46-krotnie. Jednoczesne podawanie dawki nasycającej 180 mg tikagreloru i 110 mg dabigatranu eteksylanu (w stanie stacjonarnym) zwiększało wartość $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dla dabigatranu odpowiednio 1,49-krotnie i 1,65-krotnie w porównaniu z dabigatranem eteksylanem w monoterapii. Kiedy dawka nasycająca 180 mg tikagreloru była podana 2 godziny po dawce 110 mg dabigatranu eteksylanu (w stanie stacjonarnym), wzrost wartości $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dla dabigatranu został obniżony odpowiednio 1,27-krotnie i 1,23-krotnie w porównaniu z dabigatranem eteksylanem w monoterapii. To naprzemienne podawanie jest zalecaną metodą rozpoczęcia leczenia tikagrelorem w dawce nasycającej. Jednoczesne podawanie 90 mg tikagreloru dwa razy na dobę (dawka podtrzymująca) z 110 mg dabigatranu eteksylanu zwiększało skorygowaną wartość $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dla dabigatranu odpowiednio 1,26-krotnie i 1,29-krotnie w porównaniu z dabigatranem eteksylanem w monoterapii.
Pozakonazol	Pozakonazol również wykazuje w pewnym stopniu działanie hamujące P-gp, lecz nie został on przebadany klinicznie. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania dabigatranu eteksylanu z pozakonazolem.
<u>Induktory P-gp</u>	
<i>Należy unikać jednoczesnego stosowania.</i>	

np. ryfampicyna lub ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepina lub fenytoina	Należy się spodziewać, że jednoczesne podawanie tych leków będzie zmniejszać stężenia dabigatranu. 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.
<i>Inhibitory proteazy, takie jak rytonawir</i>	
<i>Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane</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 eteksylationem.
<i>Substrat P-gp</i>	
Digoksyna	Gdy dabigatran eteksylation 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 jest lub tylko ograniczone doświadczenie z następującymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia w przypadku jednoczesnego stosowania z dabigatranem eteksylationem: 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 leki przeciwzakrzepowe (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 w badaniu III fazy RE-LY (patrz punkt 5.1) obserwowano, że jednoczesne stosowanie innych doustnych lub pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych, zarówno z dabigatranem eteksylationem, jak i warfaryną powoduje wzrost częstości występowania poważnych krwawień średnio o 2,5 razy, głównie w sytuacjach związanych ze zmianą jednego leku przeciwzakrzepowego na inny (patrz punkt 4.3). Ponadto, jednoczesne stosowanie leków

przeciwpłytkowych, ASA lub kłopidogrelu zarówno z dabigatranem eteksylanem, jak i warfaryną średnio podwajało ryzyko poważnych 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 punkt 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 przewlekłego 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 jednoczesne 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 przy porównaniu leczenia skojarzonego do odpowiadających mu monoterapii. Po zastosowaniu dawki nasycającej 300 mg lub 600 mg kłopidogrelu, $AUC_{\tau,ss}$ oraz $C_{max,ss}$ dabigatranu wzrastały o około 30-40% (patrz punkt 4.4).
Kwas acetylosalicylowy	Skojarzone podawanie kwasu acetylosalicylowego oraz dabigatranu 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 szczegółowo skojarzonego stosowania LMWH, takich jak enoksaparyna i dabigatran eteksylan. Po zmianie trzydniowego leczenia dawką 40 mg enoksaparyny raz na dobę podawaną podskórnie 24 godziny po ostatniej dawce enoksaparyny, ekspozycja na dabigatran była trochę 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

<i>Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny (SNRI)</i>	
SSRI, SNRI	Leki z grupy SSRI i SNRI zwiększały ryzyko krwawienia w badaniu RELY we wszystkich leczonych grupach.
Substancje wpływające na pH żołądka	
Pantoprazol	W trakcie jednoczesnego podawania dabigatranu eteksylanu z pantoprazolem stwierdzono zmniejszenie AUC dabigatranu o około 30%. Pantoprazol i inne inhibitory pompy protonowej (PPI) podawano jednocześnie z dabigatranem eteksylanem 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.

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 produktem leczniczym Sianta.

Ciąża

Ilość danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Sianta u kobiet w okresie ciąży jest ograniczona.

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

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

Karmienie piersią

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

Podczas leczenia produktem leczniczym Sianta należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących ludzi.

W badaniach na zwierzętach obserwowano wpływ 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

Dabigatran eteksylan oceniano w badaniach klinicznych łącznie u około 64.000 pacjentów, spośród których około 35.000 pacjentów było leczonych dabigatranem eteksylanem. Ogółem działania niepożądane wystąpiły u 22% pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych w zapobieganiu udarom i zatorowości systemowej (leczenie długotrwałe przez okres do 3 lat), 14% pacjentów poddanych leczeniu z powodu ZZG/ZP i 15% pacjentów leczonych w ramach prewencji ZZG/ZP.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były krwawienia, występujące u około 16,6% pacjentów z migotaniem przedsionków długotrwałe 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.

Ponieważ nie można porównać populacji pacjentów leczonych z powodu trzech wskazań, uwzględniając zdarzenia krwawień rozłożone w kilku klasach klasyfikacji układów i narządów (ang. SOC - System Organ Classes), podsumowanie przypadków dużych i jakichkolwiek krwawień zostało podzielone według wskazań i przedstawione w tabelach 12-15 poniżej.

Chociaż w badaniach klinicznych przypadki krwawienia zdarzały się rzadko, duże lub silne krwawienie może wystąpić, które niezależnie od lokalizacji może prowadzić do niepełnosprawności, zagrażać życiu pacjenta, a nawet może prowadzić do 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 udarom zakrzepowo-zatorowym oraz zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków oraz w leczeniu ZZG/ZP i prewencji ZZG/ZP. Działania niepożądane podano 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 11: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów / Preferowany termin	Częstość	
	Profilaktyka udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem predsionków	Leczenie ZZG/ZP i prewencji ZZG/ZP
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Niedokrwistość	Często	Niezbyt często
Spadek stężenia hemoglobiny	Niezbyt często	Częstość nieznana
Małopłytkowość	Niezbyt często	Rzadko
Spadek hematokrytu	Rzadko	Częstość nieznana
Neutropenia	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Agranulocytoza	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego		
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
Zaburzenia układu nerwowego		
Krwotok wewnątrzczaszkowy	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe		
Krwiak	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Krwawienie z nosa	Często	Często
Krwioplucie	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit		
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
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Niezbyt często		
Nieprawidłowa czynność wątroby / Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	Niezbyt często	Niezbyt często
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często	Niezbyt często
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często	Niezbyt często
Wzrost aktywności enzymów wątrobowych	Rzadko	Niezbyt często
Hiperbilirubinemia	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Krwotok do skóry	Często	Często
Łysienie	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Krwiak wewnątrzstawowy	Rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Krwotok w obrębie układu moczowo-płciowego, w tym krwimocz	Często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	Rzadko	Rzadko
Krwotok w miejscu cewnikowania	Rzadko	Rzadko
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
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, bladość, zawroty głowy, ból głowy lub niewyjaśniony obrzęk, duszność i niewyjaśniony wstrząs.

Dla dabigatranu eteksylanu 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. Dlatego oceniając stan każdego pacjenta, u którego stosowano leki przeciwzakrzepowe, należy 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 niezastawkowym migotaniem przedsionków i z jednym lub więcej czynnikami ryzyka (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

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 110 mg dwa razy na dobę	Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci randomizowani	6 015	6 076	6 022
Duże krwawienie	347 (2,92%)	409 (3,40%)	426 (3,61%)
Krwawienie wewnątrzczaszkowe	27 (0,23%)	39 (0,32%)	91 (0,77%)
Krwawienie z przewodu pokarmowego	134 (1,13%)	192 (1,60%)	128 (1,09%)
Krwawienie ze skutkiem śmiertelnym	26 (0,22%)	30 (0,25%)	42 (0,36%)
Małe krwawienie	1 566 (13,16%)	1 787 (14,85%)	1 931 (16,37%)
Każde krwawienie	1 759 (14,78%)	1 997 (16,60%)	2 169 (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 wewnątrzczaszkowego w porównaniu do warfaryny [$p < 0,05$]. Obie dawki dabigatranu eteksylanu powodowały również znamienne niższy odsetek łącznych krwawień. U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej dabigatran eteksylan 110 mg 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 ≥ 75 lat.

Korzyść kliniczna dabigatranu pod względem zapobiegania udarom i zatorowości systemowej oraz zmniejszone ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego 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 eteksylolem.

Leczenie ZŻG i ZP oraz prewencja nawrotów ZŻG i ZP u osób dorosłych (leczenie ZŻG/ZP)

Tabela 13 przedstawia łącznie przypadki krwawień w kluczowych badaniach RE-COVER i RE-COVER II, których przedmiotem było leczenie ZŻG 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 ZŻG i ZP

	Dabigatran eteksylole 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna	Współczynnik ryzyka względem warfaryny (95% przedział ufności)
Pacjenci objęci analizą bezpieczeństwa	2 456	2 462	
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 zagrożające życiu	4 (0,2%)	6 (0,2%)	0,66 (0,19; 2,36)
Duże krwawienie/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 leków liczono od podania pierwszej dawki dabigatranu eteksylole lub warfaryny, po zakończeniu leczenia pozajelitowego (okres leczenia obejmujący wyłącznie terapię doustną). Uwzględnione zostały wszystkie przypadki krwawień, które wystąpiły podczas leczenia dabigatranem eteksylolem. 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 prewencji ZŻG i ZP. Niektóre przypadki krwawień (MBEs/CRBEs; jakiegokolwiek krwawienia) były znacząco niższe na poziomie istotności alfa wynoszącym 5% u pacjentów otrzymujących dabigatran eteksylan w porównaniu z tymi otrzymującymi warfarynę.

Tabela 14: Przypadki krwawień w badaniu RE-MEDY dotyczącym prewencji ZŻG i ZP

	Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna	Współczynnik ryzyka względem warfaryny (95% przedział ufności)
Pacjenci poddani leczeniu	1 430	1 426	
Duże krwawienia	13 (0,9%)	25 (1,8%)	0,54 (0,25; 1,16)
Krwawienie śródczaszkowe	2 (0,1%)	4 (0,3%)	Niemożliwe do obliczenia*
Duże krwawienie w obrębie układu pokarmowego	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Niemożliwe do obliczenia*
Krwawienie zagrożające życiu	1 (0,1%)	3 (0,2%)	Niemożliwe do obliczenia*
Duże krwawienie/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 prewencji ZŻG i ZP. Odsetek krwawień MBEs/CRBEs łącznie i odsetek jakiegokolwiek krwawień był znacząco niższy na poziomie istotności alfa wynoszącym 5% u pacjentów otrzymujących placebo w porównaniu z tymi otrzymującymi dabigatranu eteksylan.

Tabela 15: Przypadki krwawień w badaniu RE-SONATE dotyczącym prewencji ZŻG i ZP

	Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Współczynnik ryzyka względem warfaryny (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 krwawienie/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, nie jest możliwe dokładne określenie częstości ich występowania. Częstość zgłaszania oszacowano na 7 zdarzeń na 1 milion pacjento-lat w przypadku agranulocytozy oraz 5 zdarzeń na 1 milion pacjento-lat w przypadku neutropenii.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania dabigatranu eteksylanu w leczeniu ŻChZZ i prewencji nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży 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 prewencji nawrotów ŻChZZ wystąpiły działania niepożądane.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 16 przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowane podczas badań w leczeniu ŻChZZ i prewencji nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży według klasyfikacji układów i narządów (SOC) oraz częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 16: Działania niepożądane

	Częstość
Klasyfikacja układów i narządów / Preferowany termin	Leczenie ŻChZZ i prewencja nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niedokrwistość	Często
Spadek stężenia hemoglobiny	Niezbyt często
Małopłytkowość	Często
Spadek hematokrytu	Niezbyt często
Neutropenia	Niezbyt często
Agranulocytoza	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nadwrażliwość na lek	Niezbyt często
Wysypka	Często
Świąd	Niezbyt często
Reakcja anafilaktyczna	Częstość nieznana
Obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana
Pokrzywka	Często
Skurcz oskrzeli	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	
Krwotok wewnątrzczaszkowy	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	
Krwiak	Często
Krwotok	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Krwawienie z nosa	Często
Krwiopłucie	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Krwotok do przewodu pokarmowego	Niezbyt często
Ból brzucha	Niezbyt często
Biegunka	Często
Niestrawność	Często
Nudności	Często
Krwotok z odbytnicy	Niezbyt często
Krwotok z żyłaków odbytu	Częstość nieznana
Wrzód żołądka lub jelit, w tym owrzodzenie przełyku	Częstość nieznana
Zapalenie żołądka i przełyku	Niezbyt często
Refluks żołądkowo-przełykowy	Często
Wymioty	Często
Dysfagia	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieprawidłowa czynność wątroby / Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	Częstość nieznana
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często
Wzrost aktywności enzymów wątrobowych	Często
Hiperbilirubinemia	Niezbyt często

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Krwotok do skóry	Niezbyt często
Łysienie	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Krwiak wewnątrzstawowy	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Krwotok w obrębie układu moczowo-płciowego, w tym krwimocz	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	Częstość nieznana
Krwotok w miejscu cewnikowania	Częstość nieznana
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Krwotok urazowy	Niezbyt często
Krwotok w miejscu nacięcia	Częstość nieznana

Reakcje w postaci krwawień

W dwóch badaniach fazy III we wskazaniu leczenia ŻChZZ i prewencji nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży łącznie u 7 pacjentów (2,1%) wystąpił incydent dużego krwawienia, u 5 pacjentów (1,5%) klinicznie istotny inny niż duży incydent krwawienia, a u 75 pacjentów (22,9%) incydent małego krwawienia. Częstość występowania incydentów krwawień była ogółem większa w 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 prowadzić do kalectwa, zagrażać życiu, a nawet prowadzić do zgonu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

W przypadku podejrzenia przedawkowania testy krzepliwości mogą pomóc w określeniu ryzyka krwawienia (patrz punkty 4.4 i 5.1). 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 przeciwwzkrzepowe może wymagać przerwania leczenia dabigatranem eteksylanem. Ponieważ dabigatran jest wydalany 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 eteksyłanem 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 przeciwwązrowego 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 wziąć pod uwagę zastosowanie koncentratów czynników krzepnięcia (aktywowanych lub nieaktywowanych) lub rekombinowanego czynnika VIIa. Istnieją pewne eksperymentalne dowody potwierdzające rolę tych produktów leczniczych w odwracaniu działania przeciwwązrowego dabigatranu, jednakże dane na temat ich przydatności w warunkach klinicznych, jak również możliwości ryzyka nawrotu choroby wązrowo-zatorowej są bardzo ograniczone. Badania krzepnięcia wykonywane po podaniu sugerowanych koncentratów czynników krzepnięcia mogą nie dawać wiarygodnych wyników. Należy zachować ostrożność podczas ich interpretacji. Podanie koncentratów płytek należy rozważyć również w przypadku małopłytkowości lub stosowania długodziałających produktów leczniczych przeciwplatek. Leczenie objawowe powinno być stosowane zgodnie z oceną 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 przeciwwązrowe, bezpośredni inhibitor trombiny, kod ATC: B01AE07.

Mechanizm działania

Dabigatran eteksyłan jest niskocząsteczkowym prolekiem, który nie wykazuje żadnego działania farmakologicznego. Po podaniu doustnym dabigatran eteksyłan szybko się wchłania i ulega przemianie 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 wązru, 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 wyraźny 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 krzepnięcia 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. Chociaż wysokie wartości aPTT należy interpretować ostrożnie, jego wysoka wartość oznacza, że u pacjenta występuje antykoagulacja.

Ogólnie można założyć, że powyższe badania działania przeciwzakrzepowego odzwierciedlają stężenie dabigatranu i mogą dać wskazówki dotyczące oceny ryzyka krwawienia. Wskaźnikiem podwyższonego ryzyka krwawienia jest m.in. przekroczenie 90 percentyla minimalnego stężenia dabigatranu lub badanie krzepnięcia (np. aPTT) (wartości graniczne aPTT patrz punkt 4.4, tabela 5) mierzonego w stężeniu minimalnym.

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 profilaktyki udaru 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 prewencja nawrotów 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

- 90 percentyl stężeń dabigatranu w osoczu mierzonych na poziomie minimalnym (10-16 godzin po podaniu dawki) wynosił 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 prewencji nawrotów ZZG i ZP.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Pochodzenie etniczne

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic wśród pacjentów 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 Przeciwwązkowego), 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 CHADS2 wynosiła 2,1. Populacja pacjentów składała się w 64% z mężczyzn, 70% rasy kaukaskiej i 16% rasy azjatyckiej.

U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej warfarynę średni odsetek czasu w zakresie terapeutycznym (TTR) (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 niedokrwinnego 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 eteksyłanu 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 eteksyłanu 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 eteksyłan 110 mg dwa razy na dobę	Dabigatran eteksyłan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci randomizowani	6 015	6 076	6 022
Udar i (lub) zatorowość systemowa			
Częstość występowania (%)	183 (1,54)	135 (1,2)	203 (1,72)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do 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 eteksyłan 110 mg dwa razy na dobę	Dabigatran eteksyłan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci randomizowani	6 015	6 076	6 022
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 110 mg dwa razy na dobę	Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci randomizowani	6 015	6 076	6 022
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 pierwszorzędowego punktu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w odpowiednich subpopulacjach:

W przypadku pierwszorzędowego 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 ≤ i <75	0,86 (0,62; 1,19)	0,67 (0,47; 0,95)
≥75	0,88 (0,66; 1,17)	0,68 (0,50; 0,92)
≥80	0,68 (0,44; 1,05)	0,67 (0,44; 1,02)
CrCL (mL/minutę)		
30 ≤ i <50	0,89 (0,61; 1,31)	0,48 (0,31; 0,76)
50 ≤ i <80	0,91 (0,68; 1,20)	0,65 (0,47; 0,88)
≥80	0,81 (0,51; 1,28)	0,69 (0,43; 1,12)

W przypadku pierwszorzędowego 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 ≥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 CHADS₂.

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 ≤ i <75	0,71 (0,56; 0,89)	0,82 (0,66; 1,03)
≥75	1,01 (0,84; 1,23)	1,19 (0,99; 1,43)
≥80	1,14 (0,86; 1,51)	1,35 (1,03; 1,76)
CrCL (mL/minutę)		
30 ≤ i <50	1,02 (0,79; 1,32)	0,94 (0,73; 1,22)

50 ≤ i < 80	0,75 (0,61; 0,92)	0,90 (0,74; 1,09)
≥ 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 leczenia 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 5 897 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 dodatkowo 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 4 859 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 CHADS₂ 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 przeciwwzakrzepową. 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 ataku niedokrwiennego (złożony punkt końcowy) w grupie otrzymującej dabigatran eteksylan, a w grupie otrzymującej warfarynę wystąpiło jedno zdarzenie (przemijający atak niedokrwienny) w okresie od ablacji do 8 tygodni po ablacji. To badanie rozpoznawcze wykazało, że dabigatran eteksylan był powiązany ze znacznym zmniejszeniem odsetka poważnych krwawień w porównaniu z warfaryną dostosowaną do wartości INR w ablacji.

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

Przeprowadzono prospektywne, randomizowane, otwarte badanie (fazy IIIb) z zaślepionym punktem końcowym (PROBE) z udziałem 2 725 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 P2Y₁₂) 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 ≥ 80 lat dla wszystkich krajów, ≥ 70 lat dla Japonii) przydzielano losowo do grupy otrzymującej dabigatran eteksylan 110 mg w terapii skojarzonej dwoma lekami 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 dabigatranu eteksylanu 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 poważnymi 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 zakrzepowozatorowe (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.

To 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 zakrzepowozatorowych 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 monitorowania 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 (ŻŻG 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	2 553	2 554
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 (0,77; 1,54)	
Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności		
Nawrót objawowej ŻChZZ i zgony z jakiegokolwiek przyczyny	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

Prewencja nawrotów ŻŻG i ZP u osób dorosłych (prewencja ŻŻG/ZP)

Przeprowadzono dwa randomizowane, podwójnie ślepe, prowadzone w równoległych grupach badania kliniczne, w których wzięli udział pacjenci, których wcześniej poddano terapii przeciwzakrzepowej. Do kontrolowanego warfaryną badania RE-MEDY włączono pacjentów leczonych od 3 do 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 poddano ogółem 2 866 pacjentów a 2 856 pacjentów poddano leczeniu. 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 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci poddani leczeniu	1 430	1 426
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 (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 (1,2,0%)	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 obniżeniem ryzyka z 5,6% do 0,4% (92% redukcja ryzyka względnego w oparciu o 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 do końca okresu obserwacji, co wskazuje, że utrzymano początkowy efekt leczenia dabigatranem eteksylanem. Nie zaobserwowano 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-SONATE

	Dabigatran eteksylan 150 mg 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 (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 prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca

Przedmiotem badania fazy II było stosowanie dabigatranu eteksyłanu 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 eteksyłanu niż warfaryny. U pacjentów po niedawno przebytej operacji przypadki dużego krwawienia miały przeważnie postać krwotocznego wysięku osierdziowego, zwłaszcza u pacjentów, którzy wcześniej rozpoczęli przyjmowanie dabigatranu eteksyłanu (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 referencyjnego produktu leczniczego zawierającego dabigatran eteksyłan we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu w prewencji udarów i zatorowości systemowej u pacjentów z NVAF (patrz punkt 4.2, stosowanie u dzieci i młodzieży).

Leczenie ŻChZZ i prewencja nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży

Badanie DIVERSITY przeprowadzono w celu wykazania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabigatranu eteksyłanu 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 eteksyłan 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). Pierwszorzędownym 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, wieloośrodkowe badanie fazy III (1 160.108) 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 badany lek 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 produktu leczniczego 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 preparatem 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

Metabolizm i wydalanie dabigatranu badano u zdrowych mężczyzn po podaniu pojedynczej dawki dożylniej dabigatranu znakowanego radioaktywnie. Po podaniu dożylnym 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 a 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 jest wydalaný 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 dawek wielokrotnych okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił od około 12 do 14 godzin. Okres półtrwania był niezależny 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 nadabigatran (AUC) była około 6-krotnie większa, a okres półtrwania około 2-krotnie 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)

Dodatkowo 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. Niemal u połowy pacjentów (45,8%) 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 $\geq$ 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. Podobne 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).

Zaburzenia czynności wątroby

U 12 dorosłych pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopnia B wg klasyfikacji Childa-Pugha) nie stwierdzono zmian całkowitego wpływu dabigatranu na organizm 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). Dostępne są ograniczone dane kliniczne u pacjentów o masie ciała <50 kg.

Płeć

U pacjentek płci żeńskiej z migotaniem przedsionków stężenie minimalne w trakcie po podaniu dawki było średnio 30% wyższe. Nie jest wymagana modyfikacja dawkowania (patrz punkt 4.2).

Pochodzenie etniczne

Pod względem właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych dabigatranu nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic wśród pacjentów rasy kaukaskiej, Afroamerykanów, Latynosów, Japończyków czy Chińczyków.

Dzieci i młodzież

Doustne podawanie dabigatranu eteksylanu zgodnie ze zdefiniowanym w protokole algorytmem dawkowania prowadziło do ekspozycji w zakresie obserwowanym u osób dorosłych z ZZG/ZP. W oparciu o zbiorczą analizę danych farmakokinetycznych z badań DIVERSITY i 1 160.108 obserwowana średnia geometryczna najmniejszych 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 stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

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

Obserwowano wpływ na płodność samic w postaci zmniejszenia liczby 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 eteksylanu (w postaci mezylanu) nie ulega rozpadowi w środowisku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Kwas winowy
Guma arabska
Hypromeloza 2910 (15 cps)
Dimetykon 350
Talk
Hydroksypropyloceluloza (100 cps)

Otoczka kapsułki

Karagen
Potasu chlorek
Tytanu dwutlenek (E 171)
Hypromeloza 2910 (6 cps)
Indygotyna (E 132).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 x 1 kapsułka twarda w perforowanych blistrach jednodawkowych z folii Aluminium/OPA/Aluminium/PVC. Każde opakowanie zawiera 10, 30 lub 60 kapsułek twardych.

Opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania po 60 x 1 kapsułka twarda (180 kapsułek twardych). Każde pojedyncze opakowanie w opakowaniu zbiorczym zawiera 6 perforowanych blisterów jednodawkowych z folii Aluminium/OPA/Aluminium/PVC po 10 x 1 kapsułka twarda.

Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania po 50 x 1 kapsułka twarda (100 kapsułek twardych). Każde pojedyncze opakowanie w opakowaniu zbiorczym zawiera 5 perforowanych

blistrów jednodawkowych z folii Aluminium/OPA/Aluminium/PVC po 10 x 1 kapsułka twarda.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Podczas wyjmowania kapsułek Sianta z blistra należy postępować zgodnie z instrukcją

- Jeden blister należy oderwać wzdłuż perforowanej linii.
- Folię ochronną należy oderwać i wyjąć kapsułkę.
- Kapsułek twardych nie należy „wypychać” przez folię blistra.
- Folię blistra należy odrywać tylko wtedy, gdy kapsułka twarda jest potrzebna.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
1106 Budapest
Węgry

8. NUMERY POZWOLEŃ 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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.