CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Danengo, 110 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 110 mg dabigatranu eteksylanu (w postaci mezylanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda (kapsułka)

Wieczko kapsułki jest niebieskie, korpus kapsułki jest niebieski, z nadrukowanym wzdłuż czarnym znakiem „110”. Zawartość kapsułki to peletki żółtawo-białe do jasnożółtych. Rozmiar kapsułki: 1, długość około 19 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF, ang. *non-valvular atrial fibrillation*), z jednym lub więcej czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający atak niedokrwienny (TIA, ang. *transient ischemic attack*); wiek ≥75 lat; niewydolność serca (klasa ≥II wg NYHA); cukrzyca; nadciśnienie tętnicze.

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

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

Postaci farmaceutyczne odpowiednie dla wieku, patrz punkt 4.2.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Danengo w postaci kapsułek może być stosowany u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 8 lat lub starszych, potrafiących połykać kapsułki w całości. Istnieją inne formy dawkowania dostosowane do wieku 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 masy ciała i wieku dziecka.

Prewencja pierwotna ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych

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

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

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

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

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

Ocena czynności nerek przed i w trakcie leczenia dabigatranem eteksylanem

U wszystkich pacjentów, a szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku (>75 lat), ponieważ w tej grupie wiekowej zaburzenia czynności nerek mogą być częste:
- Przed rozpoczęciem leczenia dabigatranem eteksylanem należy ocenić czynność nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny (CrCL) w celu wykluczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (np. CrCL<30 mL/minutę) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).
- Czynność nerek należy również ocenić, gdy podejrzewa się pogorszenie czynności nerek podczas leczenia (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania wybranych produktów leczniczych).

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

Pominięcie dawki

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

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełniania pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania dabigatranu eteksylanu

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

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

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

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

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Masa ciała

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

Płeć

Nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

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

Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF z jednym lub więcej czynnikami ryzyka (SPAF – zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)
Leczenie ZŻG i ZP oraz prewencja nawrotów ZŻG i ZP u osób dorosłych (ZŻG/ZP)

Zalecane dawki dabigatranu eteksylanu we wskazaniach zapobiegania udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZŻG i ZP przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2: Zalecenia dotyczące dawkowania w zapobieganiu udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZŻG 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 ZŻG i ZP oraz prewencja nawrotów ZŻG i ZP u osób dorosłych (ZŻG/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
Zalecane zmniejszenie dawki	
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	
Zmniejszenie dawki do rozważenia	
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 ZŻG/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 o konieczności natychmiastowej konsultacji z lekarzem prowadzącym w celu zmiany leku na inny akceptowalny lek stosowany w prewencji udaru i zatorowości systemowej związanych z migotaniem przedsionków lub w ZŻG/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 pogorszenie czynności nerek podczas leczenia (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania wybranych produktów leczniczych).

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

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

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

Czas stosowania

Czas stosowania dabigatranu eteksylanu we wskazaniach zapobiegania udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZŻG i ZP przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3: Czas stosowania w przypadku zapobiegania udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZŻG/ZP

Wskazanie	**Czas stosowania**
Zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków	Leczenie należy kontynuować długotrwale.
ZŻG/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), natomiast dłuższa terapia powinna być stosowana w przypadku stałych czynników ryzyka lub idiopatycznej ZŻG lub ZP.

Pominięcie dawki

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

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełniania pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania dabigatranu eteksylanu

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

Zmiana leczenia

Z dabigatranu eteksylanu na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo:

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

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

Z dabigatranu eteksylanu na antagonistę witaminy K (VKA, ang. *Vitamin K Antagonists*):
Należy dostosować czas rozpoczęcia stosowania VKA na podstawie CrCL w następujący sposób:
- CrCL ≥50 mL/minutę, rozpocząć stosowanie VKA 3 dni przed przerwaniem stosowania dabigatranu eteksylanu,
- CrCL ≥30-<50 mL/minutę, 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)

Brak dostępnych danych dla leczenia dabigatranem eteksylanem 110 mg dwa razy na dobę.

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

Dabigatran eteksylan można stosować w skojarzeniu z leczeniem przeciwpłytkowym 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 2 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 2 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 2 powyżej oraz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

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

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (CrCL 50 ≤80 mL/minutę). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCL 30-50 mL/minutę) zalecana dawka dabigatranu eteksylanu również wynosi 300 mg w postaci jednej kapsułki o mocy 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 o mocy 110 mg dwa razy na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się ścisłe monitorowanie kliniczne.

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

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

Zaleca się zmniejszenie dawki u pacjentów otrzymujących jednocześnie werapamil (patrz tabela 2 powyżej oraz punkty 4.4 i 4.5). W takim przypadku dabigatran eteksylan i werapamil powinny być przyjmowane jednocześnie.

Masa ciała

Nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2), jednak zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna pacjentów o masie ciała <50 kg (patrz punkt 4.4).

Płeć

Nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie dabigatranu eteksylanu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu w prewencji udarów i zatorowości systemowej u pacjentów z NVAF.

<u>Leczenie ŻChZZ i prewencja nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży</u>

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

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

Zalecana dawka dabigatranu eteksylanu w postaci kapsułek zależy od masy ciała i wieku pacjenta zgodnie z tabelą 4. W trakcie leczenia dawkę należy dostosowywać do masy ciała i wieku.

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

Tabela 4: 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 połączenia 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 i jedna kapsułka o mocy 150 mg lub
jedna kapsułka o mocy 110 mg i dwie kapsułki o mocy 75 mg

220 mg: dwie kapsułki o mocy 110 mg

185 mg: jedna kapsułka o mocy 75 mg i 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, ang. *estimated glomerular filtration rate*) na podstawie wzoru Schwartza (metodę stosowaną do oceny stężenia kreatyniny należy uzgodnić z lokalnym laboratorium).
Stosowanie dabigatranu eteksylanu u dzieci i młodzieży z eGFR <50 mL/minutę/1,73m^2 jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Pacjentów z eGFR ≥50 mL/minutę/1,73 m^2 należy leczyć dawką zgodnie z tabelą 4.
W trakcie leczenia czynność nerek należy oceniać w wybranych sytuacjach klinicznych, gdy podejrzewa się osłabienie lub pogorszenie czynności nerek (takie jak hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania wybranych produktów leczniczych itp.).

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

Pominięcie dawki
Pominiętą dawkę dabigatranu eteksylanu można przyjąć do 6 godzin przed kolejną zaplanowaną dawką. Jeśli do kolejnej zaplanowanej dawki pozostało mniej niż 6 godzin, należy pominąć ominiętą dawkę.
Nigdy nie wolno stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania dabigatranu eteksylanu

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

Zmiana leczenia

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

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

Z dabigatranu eteksylanu na antagonistę witaminy K (VKA, ang. *Vitamin K Antagonists*):
Pacjenci powinni rozpocząć stosowanie VKA 3 dni przed przerwaniem leczenia dabigatranem eteksylanem.
Dabigatran eteksylan może mieć wpływ na wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR), dlatego pomiar INR lepiej odzwierciedli działanie VKA wyłącznie wówczas, gdy zostanie wykonany po przerwaniu terapii dabigatranem eteksylanem na przynajmniej 2 dni. Do tego czasu wartości pomiaru INR powinny być interpretowane z ostrożnością.

Z VKA na dabigatran eteksylan:
Należy przerwać stosowanie VKA. Podawanie dabigatranu eteksylanu należy rozpocząć, jak tylko INR wyniesie < 2,0.

Sposób podawania
Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania doustnego.
Kapsułki mogą być przyjmowane z posiłkiem lub bez posiłku. Kapsułki należy połykać w całości, popijając szklanką wody w celu ułatwienia przedostania się do żołądka.
Należy pouczyć pacjentów, aby nie otwierali kapsułek, ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (CrCL <30 mL/minutę) u dorosłych pacjentów
- eGFR <50 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 niedalekiej przeszłości, nowotwory złośliwe obarczone wysokim ryzykiem krwawienia, niedawny uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, niedawny zabieg chirurgiczny mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistyczny, niedawny krwotok śródczaszkowy, stwierdzone lub podejrzewane żylaki przełyku, malformacje tętniczo-żylne, tętniaki naczyniowe lub istotne nieprawidłowości naczyniowe w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu
- Leczenie skojarzone z jakimikolwiek produktami przeciwzakrzepowymi np. niefrakcjonowaną heparyną (UFH), heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyna, dalteparyna, itp.) pochodnymi heparyny (fondaparynuks itp.), doustnymi antykoagulantami (warfaryna, rywaroksaban, apiksaban itp.) z wyjątkiem szczególnych okoliczności. Należą do nich zamiana terapii przeciwzakrzepowej (patrz punkt 4.2), kiedy UFH jest podawana w dawkach niezbędnych do podtrzymania drożności cewników w naczyniach centralnych żylnych lub naczyniach tętniczych lub kiedy UFH 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 5) obejmują leczenie skojarzone z lekami hamującymi agregację płytek krwi, takimi jak klopidogrel i kwas acetylosalicylowy (ASA) lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), jak również występowanie zapalenia przełyku, żołądka lub refluksu żołądkowo-przełykowego.

Czynniki ryzyka

W tabeli 5 podsumowano czynniki mogące zwiększać ryzyko krwotoku.

Tabela 5: Czynniki mogące zwiększać ryzyko krwotoku.

	Czynnik ryzyka
Czynniki farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Wiek ≥75 lat
Czynniki zwiększające stężenia osoczowe 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 klopidogrel - 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 wsierdzia - Zapalenie błony śluzowej przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka lub refluks żołądkowo-przełykowy

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 przeciwpłytkowe, SSRI i SNRI, patrz punkt 4.5), które istotnie zwiększają ryzyko dużego krwawienia, wymagają starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka. Dabigatran eteksylan należy tylko podawać wtedy, jeśli korzyść z leczenia przewyższa ryzyko krwawienia.

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

Ścisłe monitorowanie kliniczne

Ścisła obserwacja w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości jest zalecana przez cały okres leczenia, szczególnie w przypadku występujących jednocześnie czynników ryzyka (patrz tabela 5 powyżej). Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku podawania dabigatranu eteksylanu jednocześnie z werapamilem, amiodaronem, chinidyną lub klarytromycyną (inhibitorami P-gp) oraz szczególnie w przypadku wystąpienia krwawienia, zwłaszcza u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek (patrz punkt 4.5).
Ścisłe monitorowanie w kierunku objawów krwawienia jest zalecane u pacjentów jednocześnie leczonych NLPZ (patrz punkt 4.5).

Przerwanie leczenia dabigatranem eteksylanem

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

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

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej

Można rozważyć podanie inhibitora pompy protonowej (PPI) w celu uniknięcia krwawienia z przewodu pokarmowego. W przypadku dzieci i młodzieży należy stosować się do lokalnych zaleceń podanych na oznakowaniu opakowań inhibitorów pompy protonowej.

Parametry krzepnięcia w badaniach laboratoryjnych

Mimo że stosowanie tego produktu leczniczego nie wiąże się na ogół z koniecznością rutynowego monitorowania działania przeciwzakrzepowego, oznaczenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu może być pomocne w wykryciu nadmiernej ekspozycji na dabigatran w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka.
Czas trombinowy w rozcieńczonym osoczu (dTT, ang. *diluted thrombin time*), ekarynowy czas krzepnięcia (ECT, ang. *ecarin clotting time*) i czas kaolinowo-kefalinowy (aPTT, ang. *activated partial thromboplastin time*) mogą dostarczyć przydatnych informacji, jednak uzyskane wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności ze względu na zmienność wyników między badaniami (patrz punkt 5.1).
U pacjentów stosujących dabigatran eteksylan badanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) nie daje wiarygodnych wyników i zgłaszano przypadki uzyskania wyników fałszywie podwyższonych. Dlatego nie należy wykonywać badania INR.

Tabela 6 przedstawia najniższe progowe wartości badań krzepnięcia u dorosłych pacjentów, które mogą wskazywać na zwiększone ryzyko krwawienia. Odpowiednie wartości progowe u dzieci i młodzieży nie są znane (patrz punkt 5.1).

Tabela 6: Najniższe progowe wartości badań krzepnięcia u dorosłych pacjentów, które mogą wskazywać na zwiększone ryzyko krwawienia.

Badanie (najniższa wartość)	Wskazanie	
	Prewencja pierwotna ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych	Prewencja udarów mózgu w migotaniu przedsionków i ZŻG/ZP
dTT [ng/mL]	> 67	> 200
ECT [x-krotność górnego limitu normy]	Brak danych	> 3
aPTT [x-krotność górnego limitu normy]	> 1,3	> 2
INR	Nie należy wykonywać	Nie należy wykonywać

<u>Stosowanie produktów leczniczych fibrynolitycznych w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu</u>
Stosowanie produktów leczniczych fibrynolitycznych w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu może być wzięte pod uwagę w przypadku, gdy wyniki badań dTT, ECT lub aPTT nie przekraczają górnej granicy normy (GGN) zgodnie z lokalnym zakresem wartości referencyjnych.

<u>Zabiegi chirurgiczne i procedury inwazyjne</u>

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

Pacjenci mogą kontynuować stosowanie dabigatranu eteksylanu podczas kardiowersji. Brak dostępnych danych dla leczenia dabigatranem eteksylanem 110 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 interwencji chirurgicznych, konieczne jest wówczas monitorowanie przeciwzakrzepowe. U pacjentów z niewydolnością nerek klirens dabigatranu może być wydłużony (patrz punkt 5.2). Należy to uwzględnić przed każdym zabiegiem. W takich przypadkach test krzepliwości (patrz punkty 4.4 i 5.1) może być pomocny w 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 eteksylanu (idarucyzumab). Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania idarucyzumabu u dzieci i młodzieży. Dabigatran można usunąć na drodze hemodializy.
Odwrócenie terapii dabigatranem eteksylanem naraża pacjenta na ryzyko powstania zakrzepu spowodowanego chorobą podstawową. Leczenie dabigatranem eteksylanem może być wznowione 24 godziny po podaniu idarucyzumabu, pod warunkiem, że pacjent jest stabilny klinicznie i osiągnięto odpowiednią hemostazę.

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

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

W tabeli 7 podsumowano zasady dotyczące przerywania leczenia przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dorosłych pacjentów.

Tabela 7: Zasady dotyczące przerywania leczenia przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dorosłych pacjentów

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

Zasady przerywania leczenia przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dzieci i młodzieży podsumowano w tabeli 8.

Tabela 8: Zasady przerywania leczenia przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dzieci i młodzieży

Czynność nerek (eGFR w mL/minutę/1,73m^2)	Należy przerwać stosowanie dabigatranu przed planowanym zabiegiem
>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 wymagają pełnej czynności hemostatycznej.

Ryzyko krwiaków 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 krwiaków 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, a zwłaszcza pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (patrz również tabela 5).

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.

Zabieg chirurgiczny z powodu złamania szyjki kości udowej
Brak danych dotyczących stosowania dabigatranu eteksylanu u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym z powodu złamania szyjki kości udowej. W związku z tym stosowanie tego produktu leczniczego nie jest zalecane.

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

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

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

Nie zaleca się stosowania doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim, takich jak dabigatran eteksylan, u pacjentów z zakrzepicą ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β2 glikoproteinie-I) leczenie z zastosowaniem doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim może być związane z większą liczbą nawrotów incydentów zakrzepowych niż podczas terapii antagonistami witaminy K.

Zawał mięśnia sercowego (MI, ang. *Myocardial Infarction*)

W badaniu III fazy RE-LY (prewencja udarów mózgu w migotaniu przedsionków, patrz punkt 5.1) całkowity odsetek zawałów mięśnia sercowego wynosił 0,82, 0,81 oraz 0,64% na rok u pacjentów otrzymujących odpowiednio dabigatran eteksylan w dawce 110 mg dwa razy na dobę, 150 mg dwa razy na dobę oraz warfarynę, a zwiększenie ryzyka względnego dabigatranu w porównaniu do warfaryny wynosiło 29% i 27%. Niezależnie od stosowanego leczenia, najwyższe ryzyko bezwzględne zawału mięśnia sercowego obserwowano w następujących podgrupach, o porównywalnym ryzyku względnym: pacjenci z wcześniejszym zawałem mięśnia sercowego, pacjenci w wieku ≥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 klopidogrel lub tylko klopidogrel.

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje za pośrednictwem białek transportowych

Dabigatran eteksylan jest substratem transportera błonowego P-gp. Oczekuje się, że jednoczesne podawanie inhibitorów P-gp (patrz tabela 9) spowoduje zwiększone stężenie osoczowe dabigatranu.

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

Tabela 9: Interakcje za pośrednictwem białek transportowych

Inhibitory P-gp	
Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)	
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 *in vitro* można spodziewać się podobnego efektu jak w przypadku stosowania ketokonazolu.
Glekaprewir / 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.

Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane	
Takrolimus	W badaniach in vitro 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.
Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania (patrz punkty 4.2 i 4.4)	
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 dabigatranie eteksylanie (wzrost C_{max} około 1,1-krotny i AUC około 1,2-krotny). 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 podaniu 110 mg dabigatranu eteksylanu (w stanie stacjonarnym), wzrost wartości $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dla dabigatranu został obniżony do 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>	
Należy unikać jednoczesnego stosowania	
np. ryfampicyna lub ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), karbamazepina lub fenytoina	Należy spodziewać się, 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.
<u>*Inhibitory proteazy, takie jak rytonawir*</u>	
Nie zaleca się jednoczesnego stosowania.	
np. rytonawir i jego połączenie z innymi inhibitorami proteazy	Wywierają wpływ na P-gp (jako inhibitor lub jako induktor). Ich jednoczesne stosowanie nie było badane, dlatego nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania z dabigatranem eteksylanem.
<u>*Substrat P-gp*</u>	
Digoksyna	Gdy dabigatran eteksylan podawano jednocześnie z digoksyną w badaniu z udziałem 24 zdrowych uczestników, nie obserwowano zmian ekspozycji na digoksynę ani istotnych klinicznie zmian ekspozycji na dabigatran.

Produkty lecznicze przeciwzakrzepowe i produkty lecznicze hamujące agregację płytek
Brak lub istnieje jedynie ograniczone doświadczenie z następującymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia w przypadku jednoczesnego stosowania z dabigatranem eteksylanem: produkty lecznicze przeciwzakrzepowe takie jak niefrakcjonowane heparyny (UFH, ang. *Unfractionated Heparin*), heparyny niskocząsteczkowe (LMWH, ang. *Low Molecular Weight Heparins*) i pochodne heparyny (fondaparynuks, desyrudyna), produkty lecznicze trombolityczne i antagoniści witaminy K, rywaroksaban lub inne doustne antykoagulanty (patrz punkt 4.3) i produkty lecznicze hamujące agregację płytek krwi takie jak antagoniści receptora GPIIb/IIIa, tyklopidyna, prasugrel, tikagrelor, dekstran i sulfinpirazon (patrz punkt 4.4).

Z danych uzyskanych z badania III fazy RE-LY (patrz punkt 5.1) obserwowano, że jednoczesne stosowanie innych doustnych lub pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych zarówno z dabigatranem eteksylanem, jak i warfaryną powoduje wzrost częstości występowania poważnych krwawień średnio 2,5-krotnie, głównie związanych ze zmianą leczenia lekami przeciwzakrzepowymi na inne (patrz punkt 4.3). Ponadto zaobserwowano, że jednoczesne stosowanie leków przeciwpłytkowych, ASA lub klopidogrelu 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 punkty 4.3).

Tabela 10: 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.
Klopidogrel	U zdrowych ochotników płci męskiej skojarzone podawanie dabigatranu eteksylanu i klopidogrelu nie powodowało dalszego wydłużania czasu krwawienia włośniczkowego w porównaniu do monoterapii klopidogrelem. Ponadto wartości $AUC_{\tau,ss}$ oraz $C_{max,ss}$ dla dabigatranu i pomiary krzepliwości jako oddziaływania dabigatranu lub hamowania agregacji płytek jako oddziaływania klopidogrelu pozostawały zasadniczo niezmienione przy porównaniu leczenia skojarzonego do odpowiadających mu monoterapii. Po użyciu dawki nasycającej 300 mg lub 600 mg klopidogrelu $AUC_{\tau,ss}$ oraz $C_{max,ss}$ dabigatranu wzrastały o około 30-40% (patrz punkt 4.4).
Kwas acetylosalicylowy	Skojarzone podawanie kwasu acetylosalicylowego oraz dabigatranu eteksylanu 150 mg dwa razy na dobę może zwiększać ryzyko każdego krwawienia od 12% do 18% oraz do 24% w przypadku dawki kwasu acetylosalicylowego wynoszącej odpowiednio 81 mg i 325 mg (patrz punkt 4.4).
Heparyny niskocząsteczkowe (LMWH)	Nie badano skojarzonego stosowania LMWH, takich jak enoksaparyna i dabigatran eteksylan. Po zmianie trzydniowego leczenia, w trakcie którego podawano podskórnie 40 mg enoksaparyny raz na dobę, 24 godziny po ostatniej dawce enoksaparyny, ekspozycja na dabigatran była nieco niższa niż po podaniu samej dawki dabigatranu eteksylanu (pojedyncza dawka 220 mg). Wyższą aktywność anty-FXa/FIIa obserwowano po podaniu dabigatranu eteksylanu po wstępnym leczeniu enoksaparyną w porównaniu do aktywności po leczeniu tylko dabigatranem eteksylanem. Uważa się, że jest to spowodowane efektem przeniesienia leczenia enoksaparyną i nie jest uznawane za znaczące klinicznie. Wyniki pozostałych testów działania przeciwzakrzepowego związanego z dabigatranem nie były znamiennie różne w przypadku leczenia wstępnego enoksaparyną.

Inne interakcje

Tabela 11: Inne interakcje

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) lub selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny (SNRI)	
SSRI, SNRI	Leki z grupy SSRI i SNRI zwiększały ryzyko krwawienia w badaniu RE-LY 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.
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 dabigatranem.

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania dabigatranu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

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

Karmienie piersią

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

Płodność
Brak danych dotyczących ludzi.

W badaniach na zwierzętach obserwowano wpływ produktu leczniczego na płodność samic w postaci zmniejszenia liczby zagnieżdżeń zapłodnionego jaja i zwiększenia częstości utraty zapłodnionego jaja przed zagnieżdżeniem po dawce 70 mg/kg masy ciała (co odpowiada 5-krotnie wyższemu poziomowi ekspozycji w osoczu w porównaniu z pacjentami). Nie obserwowano innego wpływu na płodność u samic. Nie obserwowano wpływu na płodność u samców. Po dawkach toksycznych dla matek (odpowiadających od 5- do 10-krotnie wyższemu poziomowi ekspozycji w osoczu w porównaniu z pacjentami) u szczurów i królików obserwowano zmniejszenie masy ciała płodu i żywotności zarodka oraz zwiększenie 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 obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

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

Ogółem działania niepożądane występowały u około 9% pacjentów leczonych po planowym zabiegu chirurgicznym wymiany stawu biodrowego lub kolanowego (leczenie krótkotrwałe przez okres do 42 dni), 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 ZŻG/ZP i 15% pacjentów leczonych w ramach prewencji ZŻG/ZP.

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

Ze względu na niemożność porównania populacji pacjentów leczonych z powodu trzech wskazań oraz uwzględnienie przypadków krwawień w kilku klasach klasyfikacji układów i narządów (SOC, ang. *System Organ Classes*) podsumowanie przypadków dużych i jakichkolwiek krwawień z podziałem na wskazania zostało zamieszczone poniżej w tabelach 13-17.

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

Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych
W tabeli 12 przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowane podczas badań i wynikające z danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu we wskazaniach prewencji żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej po zabiegu chirurgicznym wymiany stawu biodrowego lub kolanowego, badania w prewencji udaru związanego z incydentami zatorowymi i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków oraz badań w leczeniu ZŻG/ZP i prewencji ZŻG/ZP według klasyfikacji układów i narządów (SOC) oraz częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 12: Działania niepożądane

	Częstość		
Klasyfikacja układów i narządów / Zalecany termin	Pierwotna profilaktyka ŻChZZ po alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	Profilaktyka udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków	Leczenie ZŻG/ZP i prewencja ZŻG//ZP
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			

Niedokrwistość	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Spadek stężenia hemoglobiny	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Małopłytkowość	Rzadko	Niezbyt często	Rzadko
Spadek hematokrytu	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Neutropenia	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Agranulocytoza	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego			
Nadwrażliwość na lek	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Wysypka	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Świąd	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Reakcja anafilaktyczna	Rzadko	Rzadko	Rzadko
Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko	Rzadko	Rzadko
Pokrzywka	Rzadko	Rzadko	Rzadko
Skurcz oskrzeli	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego			
Krwotok wewnątrzczaszkowy	Rzadko	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe			
Krwiak	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok z rany	Niezbyt często	-	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Krwawienie z nosa	Niezbyt często	Często	Często
Krwioplucie	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit			
Krwotok do przewodu pokarmowego	Niezbyt często	Często	Często
Ból brzucha	Rzadko	Często	Niezbyt często
Biegunka	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Niestrawność	Rzadko	Często	Często
Nudności	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Krwotok z odbytnicy	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Krwotok z żylaków odbytu	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Wrzód żołądka lub jelit, w tym owrzodzenie przełyku	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Zapalenie żołądka i przełyku	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Refluks żołądkowo-przełykowy	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Wymioty	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Dysfagia	Rzadko	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			

Nieprawidłowa czynność wątroby / Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	Często	Niezbyt często	Niezbyt często
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Wzrost aktywności enzymów wątrobowych	Niezbyt często	Rzadko	Niezbyt często
Hiperbilirubinemia	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Krwotok do skóry	Niezbyt często	Często	Często
Łysienie	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Krwiak wewnątrzstawowy	Niezbyt często	Rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Krwotok w obrębie układu moczowo-płciowego, w tym krwiomocz	Niezbyt często	Często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	Rzadko	Rzadko	Rzadko
Krwotok w miejscu cewnikowania	Rzadko	Rzadko	Rzadko
Krwisty wyciek	Rzadko	-	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
Krwotok urazowy	Niezbyt często	Rzadko	Niezbyt często
Krwotok w miejscu nacięcia	Rzadko	Rzadko	Rzadko
Krwiak po zabiegu	Niezbyt często	-	-
Krwotok po zabiegu	Niezbyt często	-	-
Niedokrwistość pooperacyjna	Rzadko	-	-
Wyciek po zabiegu	Niezbyt często	-	-
Wydzielina z rany	Niezbyt często	-	-
Procedury medyczne i chirurgiczne			
Drenaż rany	Rzadko	-	-
Drenaż po zabiegu	Rzadko	-	-

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w postaci krwawień

Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania stosowanie dabigatranu eteksylanu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia z dowolnej tkanki lub narządu. Objawy przedmiotowe, objawy podmiotowe i nasilenie (w tym możliwość zgonu) różnią się w zależności od miejsca i stopnia lub rozległości krwawienia i (lub) niedokrwistości. W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia dabigatranem eteksylanem w porównaniu z leczeniem

VKA częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. układu pokarmowego, układu moczowo-płciowego). Dlatego też, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogą być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia. W niektórych grupach pacjentów ryzyko krwawienia może być większe, np. u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i (lub) jednocześnie przyjmujących leki wpływające na hemostazę lub silne inhibitory P-gp (patrz punkt 4.4 Ryzyko krwotoku). Objawami powikłań krwotocznych mogą być osłabienie, 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. Oceniając stan każdego pacjenta, u którego stosowano leki przeciwzakrzepowe, należy zatem uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku. U dorosłych pacjentów w przypadku niekontrolowanego krwawienia dostępny jest swoisty czynnik odwracający działanie dabigatranu, idarucyzumab (patrz punkt 4.9).

Prewencja pierwotna ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych

W tabeli 13 przedstawiono liczbę pacjentów (%), u których wystąpiło działanie niepożądane w postaci krwawienia w okresie leczenia mającego na celu zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej w dwóch kluczowych badaniach klinicznych, zgodnie z dawką.

Tabela 13: Liczba pacjentów (%), u których wystąpiło działanie niepożądane w postaci krwawienia

	Dabigatran eteksylan 150 mg raz na dobę N (%)	Dabigatran eteksylan 220 mg raz na dobę N (%)	Enoksaparyna N (%)
Pacjenci leczeni	1 866 (100,0)	1 825(100,0)	1 848(100,0)
Duże krwawienie	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Każde krwawienie	258 (13,8)	251(13,8)	247(13,4)

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

W tabeli 14 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 14: 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 znamiennie niższe ryzyko zagrażającego życiu

krwawienia i krwawienia wewnątrzczaszkowego w porównaniu do warfaryny [p <0,05]. Obie dawki dabigatranu eteksylanu powodowały również znamiennie niższy odsetek łącznych krwawień. U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej 110 mg dabigatranu eteksylanu dwa razy na dobę występowało znamiennie 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 znamiennie 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 przeciwpłytkowe lub inhibitory P-gp. Mimo iż niektóre podgrupy pacjentów są w grupie podwyższonego ryzyka występowania dużego krwawienia w przypadku stosowania produktu leczniczego przeciwzakrzepowego, nadmierne ryzyko krwawienia w przypadku dabigatranu wynika z krwawienia z przewodu pokarmowego, które występuje na ogół w ciągu pierwszych 3-6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia dabigatranem eteksylanem.

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

Tabela 15 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 jakiekolwiek krwawienie, występowały istotnie rzadziej niż w przypadku warfaryny na nominalnym poziomie alfa wynoszącym 5%.

Tabela 15: Przypadki krwawień w badaniach RE-COVER i RE-COVER II, których przedmiotem było leczenie ZŻG i ZP

	Dabigatran eteksylan 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 zagrażające życiu	4 (0,2%)	6 (0,2%)	0,66 (0,19, 2,36)
Duże krwawienia/klinicznie istotne krwawienia	109 (4,4%)	189 (7,7%)	0,56 (0,45, 0,71)
Jakiekolwiek krwawienia	354 (14,4%)	503 (20,4%)	0,67 (0,59, 0,77)
Jakiekolwiek 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 eteksylanu lub warfaryny, po zakończeniu leczenia pozajelitowego (okres leczenia obejmujący wyłącznie terapię doustną). Uwzględnione zostały wszystkie przypadki krwawień, które wystąpiły podczas leczenia dabigatranem eteksylanem. Uwzględniono wszystkie przypadki krwawień, które wystąpiły podczas leczenia warfaryną, z wyjątkiem tych, które wystąpiły w okresie leczenia równoczesnego między terapią warfaryną i leczeniem pozajelitowym.

Tabela 16 przedstawia przypadki krwawień w kluczowym badaniu RE-MEDY dotyczącym prewencji ZŻG i ZP. Niektóre przypadki krwawień (MBEs/CRBEs; jakiekolwiek krwawienia) były znacząco niższe na poziomie istotności równym 5% u pacjentów otrzymujących dabigatran eteksylan w porównaniu z tymi otrzymującymi warfarynę.

Tabela 16: 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 zagrażające życiu	1 (0,1%)	3 (0,2%))	Niemożliwe do obliczenia*
Duże krwawienia/klinicznie istotne krwawienia	80 (5,6%)	145 (10,2%)	0,55 (0,41, 0,72)
Jakiekolwiek krwawienia	278 (19,4%)	373 (26,2%)	0,71 (0,61, 0,83)
Jakiekolwiek 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 17 przedstawia przypadki krwawień w kluczowym badaniu RE-SONATE dotyczącym prewencji ZŻG i ZP. Odsetek krwawień MBEs/CRBEs łącznie i odsetek jakichkolwiek krwawień był znacząco niższy na nominalnym poziomie alfa wynoszącym 5% u pacjentów otrzymujących placebo w porównaniu z tymi otrzymującymi dabigatran eteksylan.

Tabela 17: Przypadki krwawień w badaniu RE-SONATE dotyczącym prewencji ZŻG i ZP

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

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

Agranulocytoza i neutropenia

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

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania dabigatranu eteksylanu w leczeniu ŻChZZ i 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 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 18 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 (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 18: Działania niepożądane

	Częstość
Klasyfikacja układów i narządów / Zalecany 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
Krwioplucie	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Krwotok do przewodu pokarmowego	Niezbyt często
Ból brzucha	Niezbyt często

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

Reakcje w postaci krwawień

W dwóch badaniach fazy III 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 zagrażać życiu pacjenta lub prowadzić do niepełnosprawności, a nawet zgonu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

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

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

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

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

Można uwzględnić zastosowanie koncentratów czynników krzepnięcia (aktywowanych lub nieaktywowanych) lub rekombinowanego czynnika VIIa. Dostępne są eksperymentalne dane opisujące rolę tych produktów leczniczych w odwracaniu działania przeciwzakrzepowego dabigatranu, jednakże dane na temat ich przydatności w warunkach klinicznych, jak również możliwości ryzyka nawrotu choroby zakrzepowo-zatorowej są ograniczone. Badania krzepnięcia wykonywane po podaniu sugerowanych koncentratów czynników krzepnięcia mogą nie dawać wiarygodnych wyników. Należy zachować ostrożność podczas ich interpretacji. Podanie koncentratów płytek należy rozważyć również w przypadku małopłytkowości lub stosowania długodziałających przeciwpłytkowych produktów leczniczych. Leczenie objawowe powinno być prowadzone 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 przeciwzakrzepowe, bezpośredni inhibitor trombiny, kod ATC: B01AE07.

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

Zahamowanie trombiny (proteazy serynowej) zapobiega powstawaniu zakrzepu, ponieważ umożliwia ona przemianę fibrynogenu w fibrynę w trakcie kaskady krzepnięcia. Dabigatran hamuje wolną trombinę, trombinę związaną z fibryną i agregację płytek indukowaną trombiną.

Działanie farmakodynamiczne

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

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

Skalibrowane ilościowe badanie czasu trombinowego 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 wykonanie 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 aPTT oznacza, że u pacjenta wystepuje antykoagulacja.

Można założyć, że powyższe badania działania przeciwzakrzepowego odzwierciedlają stężenie dabigatranu i dają wskazówki dotyczące oceny ryzyka krwawienia. Wskaźnikiem podwyższonego ryzyka krwawienia jest m.in. przekroczenie 90 percentyla minimalnego stężenia dabigatranu lub badanie krzepnięcia np. aPTT mierzonego w stężeniu minimalnym (wartości graniczne aPTT podano w punkcie 4.4, w tabeli 6).

Prewencja pierwotna ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych

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

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

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

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

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

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

U pacjentów z ZŻG 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 ZŻG i ZP dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg dwa razy na dobę
- wartość 90 percentyla stężenia dabigatranu w osoczu mierzona przy stężeniu minimalnym (10-16 godzin po przyjęciu wcześniejszej dawki) wynosiła około 146 ng/mL,
- wartość ECT przy stężeniu minimalnym (10-16 godzin po podaniu dawki), zwiększony około 2,3-krotnie względem wartości wyjściowej, odnosi się do zaobserwowanego 90 percentyla wzrostu ECT wynoszącego 74 sekundy,
- 90 percentyl APTT przy stężeniu minimalnym (10-16 godzin po podaniu dawki) wynosił 62 sekundy, tj. 1,8-krotnie więcej w porównaniu do wartości wyjściowej.

Brak dostępnych danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych u pacjentów leczonych dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg dwa razy na dobę w ramach prewencji nawrotów ZŻG i ZP.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Pochodzenie etniczne

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

Badania kliniczne dotyczące zapobiegania ŻChZZ po rozległym zabiegu chirurgicznym wszczepienia endoprotezy stawowej
W dwóch dużych, randomizowanych badaniach prowadzonych w grupach równoległych metodą podwójnie ślepej próby, potwierdzających wielkość dawek, pacjenci poddawani planowej rozległej operacji ortopedycznej (w pierwszym badaniu - wszczepienia endoprotezy stawu kolanowego, w drugim badaniu - wszczepienia endoprotezy stawu biodrowego) otrzymywali dabigatran eteksylan w

dawce 75 mg lub 110 mg w ciągu od 1 do 4 godzin od zakończenia operacji, a następnie 150 mg lub 220 mg raz na dobę, o ile zapewniono hemostazę, lub enoksaparynę w dawce 40 mg w dniu przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie codziennie.
W badaniu RE-MODEL (alloplastyka stawu kolanowego) leczenie prowadzono przez 6 do 10 dni, a w badaniu RE-NOVATE (alloplastyka stawu biodrowego) przez 28 do 35 dni. Leczenie otrzymywało łącznie odpowiednio 2 076 pacjentów (kolano) i 3 494 pacjentów (biodro).

W obu badaniach złożony pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował wszystkie epizody żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) [w tym zatorowość płucna (ZP), proksymalna i dystalna zakrzepica żył głębokich (ZŻG), zarówno objawowa i bezobjawowa wykrywana za pomocą rutynowej flebografii] oraz zgon z jakiejkolwiek przyczyny. Drugorzędowy punkt końcowy składał się z dużego epizodu żylnej choroby zakrzepowo- zatorowej (w tym zatorowość płucna, proksymalna i dystalna zakrzepica żył głębokich, zarówno objawowa i bezobjawowa wykrywana za pomocą rutynowej flebografii) oraz zgonów związanych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową i był uznawany za bardziej znaczący klinicznie.
Wyniki obu badań wykazały, że działanie przeciwzakrzepowe dabigatranu eteksylanu 220 mg i 150 mg miało statystycznie nie mniejszą skuteczność niż działanie enoksaparyny pod względem całkowitych epizodów ŻChZZ i umieralności całkowitej. Estymacja punktowa częstości występowania dużych epizodów ŻChZZ i umieralności z powodu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w przypadku stosowania dawki 150 mg była nieco gorsza od tej dla enoksaparyny (tabela 19). Lepsze wyniki obserwowano dla dawki 220 mg, w przypadku której estymacja punktowa występowania dużych epizodów ŻChZZ była nieco lepsza niż ta dla enoksaparyny (tabela 19).

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

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

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

Dane dotyczące punktu końcowego obejmującego duże epizody ŻChZZ i zgony związane z ŻChZZ były jednorodne w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności i zostały przedstawione w tabeli 19.

Dane dla punktów końcowych ogólnej liczby epizodów ŻChZZ i zgonów z jakiejkolwiek przyczyny przedstawiono w tabeli 20.

Dane dla potwierdzonych punktów końcowych dla dużych krwawień przedstawiono w tabeli 21 poniżej.

Tabela 19: Analiza dużego epizodu ŻChZZ i śmiertelności związanej z ŻChZZ w trakcie leczenia w ramach badań RE-MODEL i RE-NOVATE dotyczących zabiegów ortopedycznych.

Badanie	Dabigatran eteksylan 220 mg raz na dobę	Dabigatran eteksylan 150 mg raz na dobę	Enoksaparyna 40 mg
RE-NOVATE (biodro)			
N	909	888	917
Zdarzenia (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do enoksaparyny	0,78	1,09	
95% CI	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (kolano)			
N	506	527	511

Zdarzenia (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do enoksaparyny	0,73	1,08	
95% CI	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

Tabela 20: Analiza łącznych epizodów ŻChZZ i zgonów z jakiejkolwiek przyczyny w okresie leczenia w ramach badań dotyczących zabiegów ortopedycznych RE-NOVATE i RE-MODEL

Badanie	Dabigatran eteksylan 220 mg raz na dobę	Dabigatran eteksylan 150 mg raz na dobę	Enoksaparyna 40 mg
RE-NOVATE (biodro)			
N	880	874	897
Częstość występowania (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do enoksaparyny	0,9	1,28	
95% CI	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (kolano)			
N	503	526	512
Częstość występowania (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do enoksaparyny	0,97	1,07	
95% CI	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Tabela 21: Incydenty dużych krwawień w zależności od rodzaju leczenia w badaniach RE-MODEL i RE-NOVATE

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

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 Przeciwzakrzepowego), wieloośrodkowego, wielonarodowego, badania z randomizacją w grupach równoległych dwóch zaślepionych dawek dabigatranu eteksylanu (110 mg i 150 mg dwa razy na dobę) w porównaniu do warfaryny podawanej metodą otwartej próby u pacjentów z migotaniem przedsionków z grupy umiarkowanego do wysokiego ryzyka udaru i zatorowości systemowej. Celem pierwszorzędowym badania było określenie, czy dabigatran eteksylan był nie gorszy niż warfaryna w zmniejszaniu częstości

występowania złożonego punktu końcowego w postaci udaru i zatorowości systemowej. Analizowano również przewagę statystyczną.

W badaniu RE-LY randomizowano ogółem 18 113 pacjentów, których średni wiek wynosił 71,5 lat, a średnia ocena punktowa w skali $CHADS_2$ wynosiła 2,1. Populacja pacjentów składała się w 64% z mężczyzn, 70% rasy białej 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 niedokrwiennego i krwotocznego, zgonu z przyczyn naczyniowych, krwotoku wewnątrzczaszkowego oraz krwawienia całkowitego w porównaniu do warfaryny. Częstość dużych krwawień była porównywalna z warfaryną. Odsetek zawałów mięśnia sercowego był nieznacznie podwyższony w przypadku stosowania dabigatranu eteksylanu w dawce 110 mg dwa razy na dobę oraz 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny (odpowiednio współczynnik ryzyka 1,29; p = 0,0929 i współczynnik ryzyka 1,27; p = 0,1240). W przypadku poprawy monitorowania INR obserwowane korzyści dabigatranu eteksylanu w porównaniu do warfaryny maleją.

Tabele 22-24 przedstawiają szczegóły kluczowych wyników w populacji ogólnej:

Tabela 22: Analiza pierwszego wystąpienia udaru lub zatorowości systemowej (pierwszorzędowy punkt końcowy) podczas badania 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
Udar i (lub) zatorowość systemowa			
Częstość występowania (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	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 23: Analiza pierwszego wystąpienia udaru niedokrwiennego lub krwotocznego podczas badania 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
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 niedokrwienny			
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 24: 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 25-26 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 25: 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 klopidogrel z warfaryną w przybliżeniu podwaja odsetek poważnych krwawień zarówno w przypadku dabigatranu eteksylanu, jak i warfaryny. Nie obserwowano istotnych interakcji wpływu leczenia w podgrupach według czynności nerek oraz oceny punktowej w skali $CHADS_2$.

Tabela 26: 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 ≤ and < 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 klopidogrelu	0,89 (0,55, 1,45)	0,92 (0,57, 1,48)

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

Przedłużenie badania RE-LY (RELY-ABLE) dostarczyło dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu z udziałem kohorty pacjentów, którzy kontynuowali przyjmowanie tej samej dawki dabigatranu eteksylanu, jaką przydzielono im podczas badania RE-LY. Pacjenci kwalifikowali się do badania RELY-ABLE, jeśli nie przerwali 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 zaślepiony, 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 dodatkowych 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 rozpoznanym 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 $CHADS_2$ 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 niedokrwiennego (współczynnik ryzyka 0,80; 95% przedział ufności [CI ang. *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 po przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, ang. 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 klopidogrelem lub tikagrelorem (antagonista P2Y12) w porównaniu do terapii skojarzonej trzema lekami: warfaryną (dawka dostosowana do wartości INR 2,0-3,0), klopidogrelem 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 terapię skojarzoną dwoma lekami dabigatranem eteksylanem 110 mg lub terapię skojarzoną trzema lekami, w tym warfaryną. Pierwszorzędowym punktem końcowym był punkt końcowy złożony, dotyczący występowania poważnych krwawień zgodnie z definicją ISTH lub pozostałych istotnych klinicznie krwawień.

Częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego w grupie terapii skojarzonej dwoma lekami dabigatranem eteksylanem 110 mg wynosiła 15,4% (151 pacjentów) w porównaniu do 26,9% (264 pacjentów) w grupie leczenia skojarzonego trzema lekami, w tym warfaryną (HR 0,52; 95% CI 0,42; 0,63; $p<0,0001$ przy analizie non-inferiority i $p<0,0001$ przy analizie superiority) oraz 20,2%

(154 pacjentów) w grupie terapii skojarzonej dwoma lekami dabigatranem eteksylanem 150 mg w porównaniu do 25,7% (196 pacjentów) w porównaniu do grupy leczonej trzema lekami, w tym warfaryną (HR 0,72; 95% CI 0,58; 0,88; p<0,0001 przy analizie non-inferiority i p=0,002 przy analizie superiority). W ramach analizy opisowej częstość występowania zdarzeń, związanych z 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 zakrzepowo-zatorowe (zawał mięśnia sercowego, udar lub zatorowość systemowa) lub nieplanowana rewaskularyzacja w obu grupach leczenia skojarzonego dwoma lekami, w tym dabigatranem eteksylanem była łącznie nie gorsza (ang. *non-inferiority*) w porównaniu do grupy leczenia skojarzonego trzema lekami, w tym warfaryną (odpowiednio 13,7% w porównaniu do 13,4%; HR 1,04; 95% CI: 0,84; 1,29; p=0,0047 dla analizy non-inferiority). Nie zaobserwowano żadnych istotnych statystycznie różnic dla poszczególnych elementów punktu końcowego między grupami leczenia skojarzonego z dwóch leków, w tym dabigatranem eteksylanem i grupą leczenia złożonego z trzech leków, w tym warfaryny.

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

Leczenie ZŻG i ZP u osób dorosłych (leczenie ZŻG/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 ZŻG i (lub) ZP. Głównym celem tych badań było potwierdzenie nie mniejszej skuteczności (tzw. non-inferiority) dabigatranu eteksylanu względem warfaryny w zmniejszaniu częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, tj. nawrotów objawowej ZŻG i (lub) ZP i związanych z nią zgonów w 6 miesięcznym okresie leczenia.

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

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

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

Tabela 27: Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności (ZŻG 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 zgon z jakichkolwiek przyczyn	109 (4,3%)	104 (4,1%)
95% przedział ufności	3,52, 5,13	3,34, 4,91
Objawowa ZŻG	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 jakiejkolwiek przyczyny	51 (2,0%)	52 (2,0%)
95% przedział ufności	1,49, 2,62	1,52, 2,66

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

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

Celem badania RE-MEDY było porównanie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności podawanego doustnie dabigatranu eteksylanu (150 mg dwa razy na dobę) do warfaryny (docelowe INR 2,0-3,0) w terapii długoterminowej oraz prewencji nawrotów objawowej ZŻG i (lub) ZP. Randomizacji i leczeniu poddano odpowiednio 2 866 i 2 856 pacjentów. Czas trwania terapii dabigatranem eteksylanem wynosił od 6 do 36 miesięcy (mediana 534,0 dni). U pacjentów z grupy przyjmującej warfarynę mediana czasu w zakresie terapeutycznym (INR 2,0-3,0) wynosiła 64,9%.

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

Tabela 28: Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności (ZŻG 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 jakiejkolwiek przyczyny	42 (2,9%)	36 (2,5%)
95% przedział ufności	2,12, 3,95	1,77, 3,48
Objawowa ZŻG	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 jakiejkolwiek przyczyny	17 (1,2%)	19 (1,3%)
95% przedział ufności	0,69, 1,90	0,80, 2,07

Celem badania RE-SONATE była ocena wyższej skuteczności dabigatranu eteksylanu względem placebo w prewencji nawrotów objawowej ZŻG 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 ZŻG i (lub) ZP, w tym niewyjaśnionych zgonów z redukcją ryzyka z 5,6% do 0,4% (92% redukcja ryzyka względnego w oparciu i współczynnik ryzyka) w okresie leczenia ($p<0,0001$). Wszystkie analizy wtórne i analizy wrażliwości pierwszorzędowego punktu końcowego oraz wszystkie drugorzędowe punkty końcowe wykazały wyższą skuteczność dabigatranu eteksylanu względem placebo.

Badanie obejmowało 12-miesięczny okres obserwacji po zakończeniu leczenia. Po zaprzestaniu przyjmowania badanego leku jego działanie utrzymywało się aż do końca okresu obserwacji, co wskazuje, że utrzymano początkowy efekt leczenia dabigatranem eteksylanem. Nie stwierdzono efektu z odbicia. Pod koniec okresu obserwacji wskaźnik występowania przypadków ŻChZZ u pacjentów przyjmujących dabigatran eteksylan wynosił 6,9% względem 10,7% w grupie placebo (współczynnik ryzyka 0,61 (95% CI 0,42; 0,88), p=0,0082).

Tabela 29: Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności (ZŻG i (lub) ZP są składowymi ŻChZZ) do końca okresu obserwacji dla badania RE-MEDY

	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 jakiejkolwiek przyczyny	3 (0,4%)	37 (5,6%)
95% przedział ufności	0,09, 1,28	3,97, 7,62
Objawowa ZŻG	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 jakiejkolwiek 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 eteksylanu i warfaryny u 252 pacjentów po niedawno przebytej operacji wszczepienia mechanicznej zastawki serca (tj. podczas obecnej hospitalizacji) oraz u pacjentów, u których od wszczepienia mechanicznej zastawki serca minęły ponad trzy miesiące. Więcej zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (głównie udarów mózgu i objawowych/bezobjawowych przypadków obecności skrzepliny na sztucznej zastawce serca) i więcej przypadków krwawienia było obserwowane podczas podawania dabigatranu eteksylanu niż warfaryny. U pacjentów po niedawno przebytej operacji przypadki dużego krwawienia miały przeważnie postać krwotocznego wysięku osierdziowego; dotyczyło to zwłaszcza pacjentów, którzy wcześnie rozpoczęli przyjmowanie dabigatranu eteksylanu (tj. w 3. dniu) po operacji wszczepienia zastawki (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Badania kliniczne dotyczące zapobiegania ŻChZZ po rozległym zabiegu chirurgicznym wszczepienia endoprotezy stawowej
Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF z jednym lub więcej czynnikami ryzyka
Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego referencyjnego zawierającego dabigatran eteksylan we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu prewencji pierwotnej ŻChZZ u pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego oraz we wskazaniu prewencji udarów i zatorowości systemowej u pacjentów z NVAF (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Leczenie ŻChZZ i prewencja nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży

Badanie DIVERSITY przeprowadzono w celu wykazania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabigatranu eteksylanu w porównaniu ze standardowym leczeniem w zakresie leczenia ŻChZZ u dzieci i młodzieży od urodzenia do wieku poniżej 18 lat. Badanie zaplanowano jako otwarte, randomizowane, prowadzone w grupach równoległych mające na celu potwierdzenie nie mniejszej skuteczności (ang. *„non-inferiority”*). Pacjentów włączonych do badania przydzielono losowo zgodnie ze schematem 2:1 do grupy przyjmującej dabigatran eteksylan w postaci farmaceutycznej odpowiedniej dla wieku (kapsułki, granulat powlekany lub roztwór doustny) (dawki dostosowane do wieku i masy ciała) lub standardowe leczenie obejmujące heparyny niskocząsteczkowe (LMWH, ang.

low molecular weight heparins) lub antagonistów witaminy K (VKA, ang. *vitamin K antagonists*) lub fondaparynuks (1 pacjent w wieku 12 lat). Pierwszorzędowym punktem końcowym był złożony punkt końcowy obejmujący pacjentów, u których nastąpiło całkowite rozpuszczenie się skrzepliny i nie występowały nawroty ŻChZZ oraz u których nie obserwowano zgonów związanych z ŻChZZ. Kryteria wykluczenia obejmowały czynne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu i ropień śródczaszkowy.
Randomizacji poddano łącznie 267 pacjentów. Spośród nich 176 pacjentów leczono dabigatranem eteksylanem, a 90 pacjentów zgodnie ze standardowym leczeniem (1 poddany randomizacji pacjent nie był leczony). 168 pacjentów było w wieku od 12 do 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 pierwszorzędowego punktu końcowego (całkowite rozpuszczenie się skrzepliny, brak nawrotów ŻChZZ oraz brak zgonów związanych z ŻChZZ). Odpowiednia różnica w zakresie częstości występowania wykazała nie mniejszą skuteczność dabigatranu eteksylanu względem standardowego leczenia. Spójne wyniki były również obserwowane ogółem w podgrupach: nie było żadnych znaczących różnic w efekcie leczenia w podgrupach w zależności od wieku, płci, regionu i obecności niektórych czynników ryzyka. W zakresie 3 różnych grup wiekowych odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pierwszorzędowy punkt końcowy 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 (1160,108) w celu oceny bezpieczeństwa stosowania dabigatranu eteksylanu w zapobieganiu nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży od urodzenia do wieku poniżej 18 lat. Do tego badania mogli zostać włączeni pacjenci, którzy wymagali dalszego leczenia przeciwzakrzepowego z powodu występowania klinicznego czynnika ryzyka po zakończeniu wstępnego leczenia potwierdzonego ŻChZZ (przez co najmniej 3 miesiące) lub po zakończeniu badania DIVERSITY. Kwalifikujący się pacjenci otrzymywali dostosowane do wieku i masy ciała dawki dabigatranu eteksylanu w postaci farmaceutycznej odpowiedniej dla wieku (kapsułki, granulat powlekany lub roztwór doustny) dabigatranu eteksylanu do momentu ustąpienia klinicznego czynnika ryzyka lub przez maksymalnie 12 miesięcy. Pierwszorzędowe punkty końcowe badania obejmowały nawrót ŻChZZ, incydenty dużych i małych krwawień oraz śmiertelność (całkowitą i związaną z incydentami zakrzepowymi lub zakrzepowo-zatorowymi) w 6. i 12 miesiącu. Zdarzenia te były oceniane przez niezależną komisję rozstrzygającą, która nie wiedziała, jaki lek badany otrzymywał pacjent.
Ogółem do badania włączono 214 pacjentów; spośród nich 162 pacjentów było w grupie wiekowej 1 (od 12 do poniżej 18 lat), 43 pacjentów w grupie wiekowej 2 (od 2 do poniżej 12 lat), a 9 pacjentów w grupie wiekowej 3 (od urodzenia do wieku poniżej 2 lat). W okresie leczenia u 3 pacjentów (1,4%) wystąpił potwierdzony nawrót ŻChZZ w ciągu pierwszych 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Potwierdzone incydenty krwawień w okresie leczenia zgłaszano u 48 pacjentów (22,5%) w ciągu pierwszych 12 miesięcy. Większość incydentów krwawień stanowiły małe krwawienia. U 3 pacjentów (1,4%) potwierdzony incydent dużego krwawienia wystąpił w ciągu pierwszych 12 miesięcy.
U 3 pacjentów (1,4%) potwierdzone klinicznie istotne inne niż duże krwawienie zgłaszano w ciągu pierwszych 12 miesięcy. W trakcie leczenia nie wystąpił żaden zgon. W okresie leczenia u 3 pacjentów (1,4%) wystąpił zespół pozakrzepowy lub nasilenie zespołu pozakrzepowego w ciągu pierwszych 12 miesięcy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym dabigatran eteksylan ulega szybkiej i całkowitej przemianie do dabigatranu, który stanowi czynną postać leku w osoczu. Główną reakcją metaboliczną jest rozszczepienie proleku dabigatranu eteksylanu w drodze hydrolizy katalizowanej przez esterazę do substancji czynnej, dabigatranu. Bezwzględna dostępność biologiczna dabigatranu po podaniu doustnym produktu leczniczego zawierającego dabigatran eteksylan 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 wchłaniania, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 2 godzin po podaniu produktu leczniczego.

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

C_{max} i AUC były proporcjonalne do dawki.

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

Badano metabolizm i wydalanie dabigatranu po dożylnym podaniu pojedynczej dawki dabigatranu znakowanego radioaktywnie u zdrowych mężczyzn. Po podaniu dożylnym wykryto, że znakowany radioaktywnie dabigatran wydala się przede wszystkim z moczem (85%). Z kałem uległo wydaleniu 6% podanej dawki. Stopień odzysku radioaktywności całkowitej wahał się od 88 do 94% podanej dawki w ciągu 168 godzin od jej podania.
Dabigatran ulega sprzęganiu, z powstaniem czynnych farmakologicznie acyloglukuronidów. Istnieją cztery izomery pozycyjne: 1-O, 2-O, 3-O i 4-O-acyloglukuronid; każdy z nich odpowiada za mniej niż 10% całkowitego stężenia dabigatranu w osoczu. Ślady innych metabolitów były wykrywalne wyłącznie przy użyciu metod analitycznych o wysokiej czułości. Dabigatran ulega wydaleniu przede wszystkim w postaci niezmienionej z moczem, z szybkością około 100 mL/minutę, odpowiednio do wskaźnika przesączania kłębuszkowego.

Eliminacja

Wartości stężenia dabigatranu w osoczu zmniejszały się dwuwykładniczo, przy czym średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił u zdrowych ochotników w podeszłym wieku 11 godzin. Po podaniu wielokrotnym okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił od około 12 do 14 godzin. Okres półtrwania nie zależał od dawki. Okres półtrwania jest wydłużony u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zgodnie z tabelą 30.

Szczególne grupy pacjentów

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

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

Tabela 30: Okres półtrwania całkowitego dabigatranu u zdrowych pacjentów oraz pacjentów z niewydolnością nerek.

Wskaźnik przesączania kłębuszkowego (CrCL) [mL/minutę]	gMean (gCV%; zakres) okres półtrwania [h]
> 80	13,4 (25,7%; 11,0-21,6)
> 50-≤ 80	15,3 (42,7%;11,7-34,1)
> 30-≤ 50	18,4 (18,5%;13,3-23,0)
≤ 30	27,2 (15,3%; 21,6-35,0)

Ponadto oceniono ekspozycję na dabigatran (w stężeniu minimalnym i maksymalnym) w prospektywnym, otwartym, randomizowanym badaniu farmakokinetycznym u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (zdefiniowanymi jako klirens kreatyniny [CrCL] 15-30 mL/minutę), którzy otrzymywali dabigatran eteksylan w dawce 75 mg dwa razy na dobę.
Wynikiem tego schematu była średnia geometryczna minimalnego stężenia, mierzonego bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki, wynosząca 155 ng/ml (gCV 76,9%) oraz średnia geometryczna maksymalnego stężenia, mierzonego dwie godziny po podaniu ostatniej dawki, wynosząca 202 ng/mL (gCV 70,6%).

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

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

Mediana CrCL w badaniu RE-COVER wynosiła 100,4 mL/minutę. U 21,7% pacjentów występowały łagodne zaburzenia czynności nerek (CrCL >50-<80 mL/minutę), a u 4,5% pacjentów występowały umiarkowane zaburzenia czynności nerek (CrCL od 30 do 50 mL/minutę). U pacjentów z łagodnymi i

umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek stężenie dabigatranu w osoczu w stanie stacjonarnym przed podaniem dawki było odpowiednio około 1,8-krotnie i 3,6-krotnie wyższe niż u pacjentów z CrCL >80 mL/minutę. Zbliżone wartości CrCL uzyskano w badaniu RE-COVER II.

Mediana CrCL w badaniach RE-MEDY i RE-SONATE wynosiła odpowiednio 99,0 mL/minutę i 99,7 mL/minutę. W badaniach RE-MEDY and RE-SONATE 22,9% i 22,5% pacjentów miało CrCL >50-<80 mL/minutę, a 4,1% i 4,8% pacjentów miało CrCL od 30 do 50 mL/minutę.

Pacjenci w podeszłym wieku
Specjalne badania farmakokinetyczne fazy I przeprowadzone z udziałem pacjentów w podeszłym wieku wykazały zwiększenie AUC o 40-60% i zwiększenie Cmax 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 ≥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 w ekspozycji na dabigatran w porównaniu do 12 pacjentów z grupy kontrolnej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

Płeć
U pacjentek płci żeńskiej w badaniach prewencji pierwotnej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej całkowita ekspozycja na substancję czynną była około 40% do 50% większa. Modyfikowanie dawki nie jest zalecane. 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
Nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic pomiędzy pacjentami rasy białej, czarnej, pochodzenia latynoamerykańskiego, rasy żółtej pod względem właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych dabigatranu.

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa 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 obserwowano zmniejszenie masy ciała płodu i żywotności zarodka oraz zwiększenie 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 (peletki)
Hypromeloza (6 mPa*s)
Hydroksypropyloceluloza (470 mPa*s)
Talk

Osłonka kapsułki
Tytanu dwutlenek (E 171)
Indygotyna (E 132)
Karagen
Potasu chlorek
Hypromeloza (typ 2910)

Tusz
Szelak
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blister:
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

Pojemnik:
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.
Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister perforowany, jednodawkowy, zdzieralny z folii OPA/Aluminium/PE+DES//Aluminium/PE zawierający: 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, lub 100 x 1 kapsułek twardych lub opakowania zbiorcze zawierające 100 (2 opakowania po 50 x 1) lub 180 (3 opakowania po 60 x 1) kapsułek twardych, w tekturowym pudełku.

Pojemnik HDPE z wieczkiem z PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierający 60 kapsułek twardych lub 3 pojemniki po 60 kapsułek twardych, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nr pozwolenia 28179

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.12.2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08/2026