

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dabigatran Etexilate Viatris, 110 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera dabigatran eteksyłan w postaci mezyłanu, co odpowiada 110 mg dabigatranu eteksyłanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Twarda kapsułka z hypromelozy w rozmiarze 1 (około 19 mm) z jasnoniebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem i jasnoniebieskim, nieprzezroczystym korpusem, wypełniona peletkami w kolorze od jasnożółtego do żółtawego, z nadrukiem „VTRS” nad „DC110” wykonanym czarnym tuszem na wieczku i korpusie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pierwotna profilaktyka epizodów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów poddanych planowemu zabiegowi całkowitej endoprotezoplastyki stawu biodrowego lub całkowitej endoprotezoplastyki stawu kolanowego.

Profilaktyka udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. *non-valvular atrial fibrillation*, NVAf), u których występuje jeden lub więcej czynników ryzyka, takich jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności (ang. *transient ischemic attack*, TIA); wiek ≥ 75 lat; niewydolność serca (klasa $\geq$ II wg NYHA); cukrzyca; nadciśnienie tętnicze.

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

Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotu ŻChZZ u dzieci i młodzieży od momentu, gdy dziecko jest w stanie połykać miękkie pokarmy do wieku poniżej 18 lat.

Postaci farmaceutyczne odpowiednie dla wieku, patrz punkt 4.2.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Dabigatran Etexilate Viatris w postaci kapsułek może być stosowany u osób dorosłych i dzieci w wieku 8 lat lub starszych, które są w stanie połykać kapsułki w całości. Dawkę podaną w odpowiedniej tabeli dawkowania należy przepisać w oparciu o masę ciała i wiek dziecka.

Istnieją inne, odpowiednie dla wieku postaci farmaceutyczne produktów leczniczych zawierających dabigatran eteksylan przeznaczone do leczenia dzieci w wieku poniżej 8 lat. W przypadku zmiany postaci farmaceutycznej może być konieczna zmiana przepisanej dawki.

Profilaktyka pierwotna ŻChZZ w chirurgii ortopedycznej

Zalecane dawki dabigatranu eteksylanu i czas trwania leczenia w profilaktyce pierwotnej ŻChZZ w chirurgii ortopedycznej przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1: Zalecenia dotyczące dawkowania i czasu trwania terapii w profilaktyce pierwotnej ŻChZZ w chirurgii ortopedycznej

	Rozpoczęcie leczenia w dniu operacji 1-4 godziny po zakończeniu operacji	Dawka podtrzymująca, począwszy od pierwszego dnia po operacji	Okres stosowania dawki podtrzymującej
Pacjenci po planowym zabiegu endoprotezoplastyki stawu kolanowego	jedna kapsułka 110 mg dabigatranu eteksylanu	220 mg dabigatranu eteksylanu raz na dobę w postaci 2 kapsułek po 110 mg	10 dni
Pacjenci po planowym zabiegu endoprotezoplastyki stawu biodrowego			28-35 dni
<u>Zalecane zmniejszenie dawki</u>			
Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny (CrCL 30-50 mL/minutę)	jedna kapsułka 75 mg dabigatranu eteksylanu	150 mg dabigatranu eteksylanu raz na dobę w postaci 2 kapsułek po 75 mg	10 dni (endoprotezoplastyka stawu kolanowego) lub 28-35 dni (endoprotezoplastyka stawu biodrowego)
Pacjenci otrzymujący jednocześnie werapamil*, amiodaron, chinidynę			
Pacjenci w wieku 75 lat lub starsi			

*W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek leczonych jednocześnie werapamilem, patrz punkt „Szczególne grupy pacjentów”.

W przypadku obu operacji należy odroczyć rozpoczęcie leczenia, jeśli nie zostanie zapewniona hemostaza. Jeśli leczenie nie zostanie rozpoczęte w dniu operacji, należy je rozpocząć od podawania 2 kapsułek raz na dobę.

Ocena czynności nerek przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia dabigatranem eteksylanem

U wszystkich pacjentów, a zwłaszcza u osób w podeszłym wieku (>75 lat), ponieważ w tej grupie wiekowej mogą często występować zaburzenia czynności nerek:

- Przed rozpoczęciem leczenia dabigatranem eteksylanem należy ocenić czynność nerek, obliczając klirens kreatyniny (CrCL), aby wykluczyć pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (tj. CrCL <30 ml/minutę) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).
- Czynność nerek należy również ocenić w przypadku podejrzenia pogorszenia czynności nerek podczas leczenia (np. hipowolemii, odwodnienia oraz w przypadku jednoczesnego stosowania niektórych produktów leczniczych).

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

Pominięcie dawki leku

Zaleca się kontynuowanie przyjmowania pozostałych dawek dobowych dabigatranu eteksylanu o tej samej porze następnego dnia.

Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętych pojedynczych dawek.

Przerwanie stosowania dabigatranu eteksylanu

Leczenia dabigatranem eteksylanem nie należy przerywać bez konsultacji z lekarzem. Pacjentów należy poinstruować, aby skontaktowali się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpią u nich objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak niestrawność (patrz punkt 4.8).

Zmiana leczenia

Z leczenia dabigatranem eteksylanem na pozajelitowe leczenie przeciwzakrzepowe:

Zaleca się odczekanie 24 godzin od przyjęcia ostatniej dawki przed zamianą dabigatranu eteksylanu na podawany pozajelitowo lek przeciwzakrzepowy (patrz punkt 4.5).

Z podawanych pozajelitowo leków przeciwzakrzepowych na dabigatran eteksylan:

Pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy należy odstawić, a podawanie dabigatranu eteksylanu należy rozpocząć na 0-2 godziny przed planowanym terminem podania kolejnej dawki leczenia alternatywnego lub w momencie odstawienia leku w przypadku leczenia ciągłego (np. podawaną dożylnie heparyną niefrakcjonowaną (ang. *Unfractionated Heparin*, UFH)) (patrz punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Leczenie dabigatranem eteksylanem jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCL <30 mL/minutę) (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).

Jednoczesne stosowanie dabigatranu eteksylanu ze słabymi lub umiarkowanymi inhibitorami glikoproteiny P (P-gp), tj. amiodaronem, chinidyną lub werapamilem

Należy zmniejszyć dawkę zgodnie z zaleceniami w tabeli 1 (patrz także punkty 4.4 i 4.5). W takim przypadku dabigatran eteksylan i te produkty lecznicze należy przyjmować w tym samym czasie.

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Masa ciała

Doświadczenia kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego w zalecanej dawce u pacjentów o masie ciała <50 kg lub >110 kg są bardzo ograniczone. Na podstawie dostępnych danych klinicznych i farmakokinetycznych dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2), ale zalecany jest ścisły nadzór kliniczny (patrz punkt 4.4).

Płeć

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie dabigatranu eteksylanu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu: pierwotna profilaktyka ŻChZZ u pacjentów poddanych planowemu zabiegowi całkowitej endoprotezoplastyki stawu biodrowego lub całkowitej endoprotezoplastyki stawu kolanowego.

Profilaktyka udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF i jednym lub więcej czynnikami ryzyka (SPAF - zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)
Leczenie ŻŻG i ZP oraz profilaktyka nawrotu ŻŻG i ZP u osób dorosłych (ŻŻG/ZP)

Zalecane dawki dabigatranu eteksylanu we wskazaniach SPAF, ŻŻG i ZP przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2: Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku SPAF, ŻŻG i ZP

	Zalecenia dotyczące dawkowania
Profilaktyka udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF i jednym lub więcej czynnikami ryzyka (SPAF - zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)	300 mg dabigatranu eteksylanu przyjmowane jako jedna kapsułka 150 mg, dwa razy na dobę
Leczenie ZZG i ZP oraz profilaktyka nawrotu ZZG i ZP u osób dorosłych (ZZG/ZP)	300 mg dabigatranu eteksylanu przyjmowane jako jedna kapsułka 150 mg, dwa razy na dobę, po leczeniu pozajelitowym lekiem przeciwzakrzepowym przez co najmniej 5 dni
<u>Zalecane zmniejszenie dawki</u>	
Pacjenci w wieku ≥80 lat	Dobowa dawka 220 mg dabigatranu eteksylanu przyjmowana jako jedna kapsułka 110 mg dwa razy na dobę.
Pacjenci otrzymujący jednocześnie werapamil	
<u>Zmniejszenie dawki do rozważenia</u>	
Pacjenci w wieku 75-80 lat	Dobową dawkę dabigatranu eteksylanu wynoszącą 300 mg lub 220 mg należy ustalić na podstawie indywidualnej oceny ryzyka zakrzepowo-zatorowego i ryzyka krwawienia.
Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCL 30-50 mL/minutę)	
Pacjenci z błony śluzowej zapaleniem żołądka, zapaleniem błony śluzowej przełyku lub refluksem żołądkowo-przełykowym	
Inni pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawienia	

W przypadku ŻŻG/ZP dawkę 220 mg dabigatranu eteksylanu stosowaną w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę, zaleca się w oparciu o analizy farmakokinetyczne i farmakodynamiczne; dawka ta nie była przebadana w warunkach klinicznych. Więcej informacji patrz niżej oraz 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 leczenia na alternatywne dopuszczalne metody profilaktyki udaru i zatorowości systemowej związanych z migotaniem przedsionków lub ŻŻG/ZP.

Ocena czynności nerek przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia dabigatranem eteksylanem

U wszystkich pacjentów, a zwłaszcza u osób w podeszłym wieku (>75 lat), ponieważ w tej grupie wiekowej często mogą występować zaburzenia czynności nerek:

- Przed rozpoczęciem leczenia dabigatranem eteksylanem należy ocenić czynność nerek, obliczając klirens kreatyniny (CrCL) w celu wykluczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (tj. CrCL <30 mL/minutę) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).
- Czynność nerek należy również ocenić w przypadku podejrzenia pogorszenia czynności nerek podczas leczenia (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania niektórych produktów leczniczych).

Dodatkowe wymagania w przypadku pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek oraz w przypadku pacjentów w wieku powyżej 75 lat:

- Czynność nerek należy oceniać podczas leczenia dabigatranem eteksylanem co najmniej raz w roku lub częściej w razie potrzeby w określonych sytuacjach klinicznych, w przypadku podejrzenia osłabienia lub pogorszenia czynności nerek (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania niektórych produktów leczniczych).

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

Czas stosowania

Czas stosowania dabigatranu eteksylanu we wskazaniach SPAF, ZZG i ZP przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3: Czas stosowania produktu leczniczego we wskazaniach SPAF i ZZG/ZP

Wskazanie do stosowania	Czas stosowania
SPAF (profilaktyka udaru związanego z migotaniem przedsionków)	Leczenie należy kontynuować długotrwale.
ZZG/ZP	Czas leczenia należy dostosować indywidualnie po starannej ocenie stosunku korzyści z leczenia do ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.4). Decyzja o krótkim czasie trwania leczenia (co najmniej 3 miesiące) powinna opierać się na przejściowych czynnikach ryzyka (np. niedawna operacja, uraz, unieruchomienie), natomiast dłuższy czas trwania leczenia powinien być stosowany w przypadku stałych czynników ryzyka lub idiopatycznej ZZG lub ZP.

Pominięcie dawki produktu leczniczego

Zapomnianą dawkę dabigatranu eteksylanu można przyjąć do 6 godzin przed kolejną zaplanowaną dawką. Jeśli do przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki pozostało mniej niż 6 godzin, należy pominąć zapomnianą dawkę. Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętych pojedynczych dawek.

Przerwanie stosowania eteksylanu dabigatranu

Leczenia dabigatranem eteksylanem nie należy przerywać bez konsultacji z lekarzem. Pacjentów należy poinstruować, aby skontaktowali się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpią u nich objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak niestrawność (patrz punkt 4.8).

Zmiana leczenia

Z leczenia dabigatranem eteksylanem na pozajelitowe leczenie przeciwzakrzepowe:
Zaleca się odczekanie 12 godzin od przyjęcia ostatniej dawki przed zmianą dabigatranu eteksylanu na podawany pozajelitowo lek przeciwzakrzepowy (patrz punkt 4.5).

Z podawanych pozajelitowo leków przeciwzakrzepowych na dabigatran eteksylanu:
Pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy należy odstawić, a podawanie dabigatranu eteksylanu należy rozpocząć na 0-2 godziny przed terminem podania kolejnej dawki leczenia alternatywnego lub w momencie odstawienia produktu leczniczego w przypadku leczenia ciągłego (np. podawaną dożylnie heparyną niefrakcjonowaną (ang. *Unfractionated Heparin*, UFH)) (patrz punkt 4.5).

Z leczenia dabigatranem eteksylanem na antagonistów witaminy K (ang. *Vitamin K Antagonists*, VKA):

Czas rozpoczęcia podawania VKA należy dostosować na podstawie CrCL w następujący sposób:

- CrCL ≥ 50 mL/minutę, rozpocząć stosowanie VKA 3 dni przed odstawieniem dabigatranu eteksylanu
- CrCL ≥ 30 i < 50 mL/minutę, rozpocząć stosowanie VKA 2 dni przed odstawieniem dabigatranu eteksylanu

Ponieważ dabigatran eteksylan może wpływać na międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR), INR będzie lepiej odzwierciedlał działanie VKA dopiero po odstawieniu dabigatranu eteksylanu na co najmniej 2 dni. Do tego czasu wartości INR powinny być interpretowane z ostrożnością.

Z VKA na dabigatran eteksylan:

Należy przerwać podawanie VKA. Podawanie dabigatranu eteksylanu można rozpocząć, gdy tylko wskaźnik INR osiągnie wartość $< 2,0$.

Kardiowersja (SPAF - zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Pacjenci mogą kontynuować przyjmowanie dabigatranu eteksylanu podczas kardiowersji.

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

Brak dostępnych danych dotyczących leczenia dabigatranem eteksylanem w dawce 110 mg dwa razy na dobę.

Przezskórna interwencja wieńcowa (ang. *Percutaneous coronary intervention*, PCI) ze stentowaniem (SPAF - zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków poddawani PCI ze stentowaniem mogą być leczeni dabigatranem eteksylanem w skojarzeniu z lekami przeciwplatekowymi po osiągnięciu hemostazy (patrz punkt 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Informacje na temat modyfikacji dawki w tej populacji znajdują się w tabeli 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 klinicznie (w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości). O dostosowaniu

dawki powinien decydować lekarz, po dokonaniu oceny potencjalnych korzyści w stosunku do zagrożeń u danego pacjenta (patrz tabela 2 powyżej). Badanie krzepliwości (patrz punkt 4.4) może być pomocne w identyfikacji pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia spowodowanym nadmierną ekspozycją na dabigatran. W przypadku stwierdzenia nadmiernej ekspozycji na dabigatran u pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia zaleca się stosowanie zmniejszonej dawki 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę. W przypadku wystąpienia klinicznie istotnego krwawienia leczenie należy przerwać.

U osób z zapaleniem błony śluzowej żołądka, zapaleniem błony śluzowej przełyku lub refluksem żołądkowo-przełykowym można rozważyć zmniejszenie dawki ze względu na zwiększone ryzyko dużego krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz tabela 2 powyżej i punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Leczenie dabigatranem eteksylanem jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCL} < 30 \text{ mL/minutę}$) (patrz punkt 4.3).

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCL} 50\text{--}80 \text{ mL/minutę}$). W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCL} 30\text{--}50 \text{ mL/minutę}$) zalecana dawka eteksylanu dabigatranu wynosi również 300 mg przyjmowana jako jedna kapsułka 150 mg dwa razy na dobę. Jednak w przypadku pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia należy rozważyć zmniejszenie dawki eteksylanu dabigatranu do 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zalecany jest ścisły nadzór kliniczny.

Jednoczesne stosowanie dabigatranu eteksylanu ze słabymi lub umiarkowanymi inhibitorami glikoproteiny P (P-gp), tj. amiodaronem, chinidyną lub werapamilem

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

U pacjentów otrzymujących jednocześnie werapamil zaleca się zmniejszenie dawki (patrz tabela 2 powyżej oraz punkty 4.4 i 4.5). W takim przypadku dabigatran eteksylan i werapamil należy przyjmować jednocześnie.

Masa ciała

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2), ale zalecana jest ścisła obserwacja pacjentów o masie ciała $< 50 \text{ kg}$ (patrz punkt 4.4).

Płeć

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie dabigatranu eteksylanu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu: profilaktyka udarów i zatorowości systemowej u pacjentów z NVAf.

Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotu ŻChZZ u dzieci i młodzieży

W przypadku leczenia ŻChZZ u dzieci i młodzieży leczenie należy rozpocząć po leczeniu lekiem przeciwzakrzepowym podawanym pozajelitowo przez co najmniej 5 dni. W przypadku profilaktyki nawrotu ŻChZZ leczenie należy rozpocząć po wcześniejszej terapii.

Kapsułki dabigatranu eteksylanu 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

być jak najbardziej zbliżony do 12 godzin.

Zalecana dawka dabigatranu eteksylanu w postaci kapsułek zależy od masy ciała i wieku pacjenta, zgodnie z danymi przedstawionymi w tabeli 4. Dawkę należy dostosować do masy ciała i wieku w trakcie leczenia.

Dla 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 w kilogramach (kg) i wieku pacjenta w latach

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

Dawki pojedyncze wymagające połączenia więcej niż jednej kapsułki:

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

Ocena czynności nerek przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia należy wyliczyć szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) za pomocą wzoru Schwartza (metodę stosowaną do oceny stężenia kreatyniny należy sprawdzić w lokalnym laboratorium).

Leczenie dabigatranem eteksylanem jest przeciwwskazane u dzieci i młodzieży z eGFR <50 mL/minutę/1,73 m² (patrz punkt 4.3).

Pacjentów z eGFR ≥50 mL/minutę/1,73 m² należy leczyć dawką zgodnie z tabelą 4.

Podczas leczenia należy oceniać czynność nerek w określonych sytuacjach klinicznych, gdy podejrzewa się osłabienie lub pogorszenie czynności nerek (np. w hipowolemii, odwodnieniu oraz w przypadku jednoczesnego stosowania niektórych produktów leczniczych, itp.).

Czas stosowania

Czas trwania leczenia należy dostosować do indywidualnych potrzeb w oparciu o ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

Pominięcie dawki leku

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

Nigdy nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania dabigatranu eteksylanu

Leczenia dabigatranem eteksylanem nie należy przerywać bez konsultacji z lekarzem. Pacjentów lub ich opiekunów należy poinstruować o konieczności skontaktowania się z lekarzem prowadzącym, jeśli u pacjenta wystąpią objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak niestrawność (patrz punkt 4.8).

Zmiana leczenia

Z leczenia dabigatranem eteksylanem na pozajelitowe leczenie przeciwzakrzepowe:

Zaleca się odczekanie 12 godzin od przyjęcia ostatniej dawki przed zamianą dabigatranu eteksylanu na podawany pozajelitowo lek przeciwzakrzepowy (patrz punkt 4.5).

Z podawanych pozajelitowo leków przeciwzakrzepowych na eteksylanu dabigatran:

Pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy należy odstawić, a podawanie eteksylanu dabigatranu należy rozpocząć na 0-2 godziny przed terminem podania kolejnej dawki leczenia alternatywnego lub w momencie odstawienia produktu leczniczego w przypadku leczenia ciągłego (np. podawaną dożylnie heparyną niefrakcjonowaną (UFH)) (patrz punkt 4.5).

Z leczenia dabigatranem eteksylanem na antagonistów witaminy K (ang. *Vitamin K antagonists*, VKA):

Pacjenci powinni rozpocząć stosowanie VKA 3 dni przed odstawieniem dabigatranu eteksylanu. Ponieważ dabigatran eteksylan może wpływać na międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *international normalised ratio*, INR), INR będzie lepiej odzwierciedlał działanie VKA dopiero po odstawieniu dabigatranu eteksylanu na co najmniej 2 dni. Do tego czasu wartości INR powinny być interpretowane z ostrożnością.

Z VKA na dabigatran eteksylan:

Należy przerwać podawanie VKA. Podawanie dabigatranu eteksylanu można rozpocząć, jak tylko wskaźnik INR osiągnie wartość $<2,0$.

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania doustnego.

Kapsułki można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Kapsułki należy połykać w całości, popijając szklanką wody, w celu ułatwienia ich przedostania się do żołądka.

Pacjentów należy poinstruować, aby nie otwierali kapsułek, ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia (patrz punkty 5.2 i 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek ($\text{CrCL} < 30 \text{ mL/minutę}$) u dorosłych pacjentów
- $\text{eGFR} < 50 \text{ mL/minutę/1,73 m}^2$ u dzieci i młodzieży
- Czynne, klinicznie istotne krwawienie
- Zmiana chorobowa lub stan medyczny, które uważa się za istotny czynnik ryzyka dużego krwawienia. Obejmują one czynne lub ostatnio przebyte owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego, nowotwór złośliwy z dużym ryzykiem krwawienia, przebyty ostatnio uraz mózgu lub kręgosłupa, przebyty ostatnio zabieg chirurgiczny mózgu, kręgosłupa lub okulistyczny, przebyty ostatnio krwotok wewnątrzczaszkowy, stwierdzona lub podejrzewana

obecność żylaków przełyku, żylna-tętnicze wady rozwojowe, tętniaki naczyniowe lub duże nieprawidłowości w obrębie naczyń wewnątrzrdzeniowych lub śródmózgowych.

- Jednoczesne leczenie innymi lekami przeciwzakrzepowymi, np. heparyną niefrakcjonowaną (UFH), heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyną, dalteparyną itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuksem itp.), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryną, rywaroksabanem, apiksabanem itp.), z wyjątkiem szczególnych okoliczności, takich jak zmiana leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 4.2), gdy UFH jest podawana w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego lub gdy UFH jest podawana podczas ablacji cewnikowej w migotaniu przedsionków (patrz punkt 4.5)
- Zaburzenia czynności wątroby lub choroba wątroby, która może mieć niekorzystny wpływ na przeżycie
- Jednoczesne leczenie następującymi silnymi inhibitorami P-gp: ketokonazolem stosowanym ogólnoustrojowo, cyklosporyną, itrakonazolem, dronedaronem i produktem leczniczym złożonym o ustalonej dawce zawierającym glekaprewir/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

Dabigatran eteksyłan należy stosować ostrożnie w stanach zwiększonego ryzyka krwawienia lub przy jednoczesnym stosowaniu produktów leczniczych wpływających na hemostazę poprzez hamowanie agregacji płytek krwi. Podczas leczenia krwawienie może wystąpić w każdym miejscu. W przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny i (lub) hematokrytu lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi o niewyjaśnionej przyczynie należy szukać źródła krwawienia.

W przypadku dorosłych pacjentów w sytuacjach zagrożenia życia lub niekontrolowanego krwawienia, gdy wymagane 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 podanie świeżej krwi pełnej lub osocza świeżo mrożonego, koncentratu czynników krzepnięcia (aktywowanych lub nieaktywowanych), koncentratów rekombinowanego czynnika VIIa lub płytek krwi (patrz również punkt 4.9).

W badaniach klinicznych stosowanie dabigatranu eteksyłanu wiązało się z większym odsetkiem dużych krwawień z przewodu pokarmowego. Zwiększone ryzyko zaobserwowano u osób w podeszłym wieku (≥ 75 lat), leczonych dawką 150 mg dwa razy na dobę. Dodatkowe czynniki ryzyka (patrz również tabela 5) obejmują jednoczesne stosowanie inhibitorów agregacji płytek krwi, takich jak kłopidogrel i kwas acetylosalicylowy (ASA) lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), a także występowanie zapalenia przełyku, zapalenia żołądka lub refluksu żołądkowo-przełykowego.

Czynniki ryzyka

W tabeli 5 podsumowano czynniki, które mogą zwiększać ryzyko krwotoku.

Tabela 5: Czynniki, które mogą zwiększać ryzyko krwotoku.

	Czynnik ryzyka
Czynniki farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Wiek ≥ 75 lat
Czynniki zwiększające stężenie dabigatranu w osoczu	<u>Główne:</u> • Umiarkowane zaburzenia czynności nerek u dorosłych pacjentów (30-50 mL/minutę CrCL) • Silne inhibitory P-gp (patrz punkty 4.3 i 4.5) • Jednoczesne stosowanie słabych lub umiarkowanych inhibitorów P-gp (np. amiodaronu, werapamilu, chinidyny i tikagreloru; patrz punkt 4.5) <u>Dodatkowe:</u> • Mała masa ciała (<50 kg) u dorosłych pacjentów
Interakcje farmakodynamiczne (patrz punkt 4.5)	• ASA i inne inhibitory agregacji płytek krwi, takie jak kłopidogrel • NLPZ • SSRI lub SNRI • Inne produkty lecznicze, które mogą zaburzać hemostazę
Choroby/zabiegi związane ze szczególnym ryzykiem krwotoku	• Wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepnięcia krwi • Małopłytkowość lub zaburzenia czynnościowe płytek krwi • Niedawna biopsja, duży uraz • Bakteryjne zapalenie wsierdzia • Zapalenie błony śluzowej przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka lub refluks żołądkowo-przełykowy

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

Jednoczesne stosowanie dabigatranu eteksyłanu z inhibitorami P-gp nie było badane 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 krwotocznych, patrz także punkt 4.9.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Występowanie zmian chorobowych, stany medyczne, zabiegi i (lub) leczenie farmakologiczne (takie jak NLPZ, leki przeciwplatekcyjne, SSRI i SNRI, patrz punkt 4.5), które istotnie zwiększają ryzyko dużego krwawienia, wymagają starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka. Dabigatran eteksyłan należy podawać tylko wtedy, gdy korzyści z leczenia przewyższają ryzyko krwawienia.

Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące dzieci i młodzieży z czynnikami ryzyka, w tym pacjentów z czynnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, zapaleniem mózgu i ropniem wewnątrzczaszkowym (patrz punkt 5.1). U pacjentów tych dabigatran eteksyłan należy podawać tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko krwawienia.

Ścisły nadzór kliniczny

Zaleca się ścisłą obserwację pod kątem objawów krwawienia lub niedokrwistości przez cały okres leczenia, szczególnie w przypadku występowania połączonych czynników ryzyka (patrz tabela 5 powyżej). Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania dabigatranu eteksylanu z werapamilem, amiodaronem, chinidyną lub klarytromycyną (inhibitorami P-gp), a szczególnie w przypadku wystąpienia krwawienia, zwłaszcza u pacjentów z osłabioną czynnością nerek (patrz punkt 4.5).

U pacjentów leczonych jednocześnie NLPZ zaleca się ścisłą obserwację pod kątem objawów krwawienia (patrz punkt 4.5).

Przerwanie stosowania dabigatranu eteksylanu

Dabigatran eteksylan należy odstawić u pacjentów, u których wystąpi ostra niewydolność nerek (patrz także punkt 4.3).

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

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej

W celu zapobiegania krwawieniom z przewodu pokarmowego można rozważyć podanie inhibitora pompy protonowej (IPP). W przypadku dzieci i młodzieży należy przestrzegać lokalnych zaleceń podanych w drukach informacyjnych inhibitorów pompy protonowej.

Parametry krzepnięcia w badaniach laboratoryjnych

Chociaż ten produkt leczniczy zasadniczo nie wymaga rutynowego monitorowania efektu przeciwwzkrzepowego, oznaczenie działania przeciwwzkrzepowego dabigatranu może być pomocne w wykryciu nadmiernej ekspozycji na dabigatran w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka.

Czas trombinowy w rozcieńczonym osoczu (dTT), ekarynowy czas krzepnięcia (ECT) i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) mogą dostarczyć przydatnych informacji, ale uzyskane wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na zmienność między testami (patrz punkt 5.1). Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) nie daje wiarygodnych wyników u pacjentów przyjmujących dabigatran eteksylan i zgłaszano przypadki uzyskania wyników fałszywie podwyższonych. Dlatego nie należy wykonywać testów INR.

W tabeli 6 przedstawiono wartości progowe badań krzepnięcia u dorosłych pacjentów, które mogą być związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia. Nie są znane odpowiednie wartości progowe dla dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1).

Tabela 6: Wartości progowe badań krzepnięcia u dorosłych pacjentów mogące wskazywać na zwiększone ryzyko krwawienia.

Badanie (wartość minimalna)	Wskazanie	
	Profilaktyka pierwotna ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych	SPAF (profilaktyka udarów w migotaniu przedsionków) i ŻŻG/ZP
dTT [ng/mL]	>67	>200
ECT [x-krotność górnej granicy normy]	Brak danych	>3

APTT [x-krotność górnej granicy normy]	>1,3	>2
INR	Nie należy wykonywać	Nie należy wykonywać

Stosowanie fibrynolitycznych produktów leczniczych w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu

Można rozważyć stosowanie fibrynolitycznych produktów leczniczych w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu, jeśli wyniki badań dTT, ECT lub APTT u pacjenta nie przekraczają górnej granicy normy (GGN) zgodnie z lokalnym zakresem wartości referencyjnych.

Zabiegi chirurgiczne i interwencje

Pacjenci przyjmujący dabigatran eteksylan poddawani zabiegom chirurgicznym lub inwazyjnym są narażeni na zwiększone ryzyko krwawienia. Dlatego interwencje chirurgiczne mogą wymagać czasowego odstawienia dabigatranu eteksylanu.

Pacjenci mogą kontynuować stosowanie dabigatranu eteksylanu podczas kardiowersji. Brak dostępnych danych dotyczących leczenia dabigatranem eteksylanem w dawce 110 mg dwa razy na dobę u pacjentów poddawanych ablacji cewnikowej z powodu migotania przedsionków (patrz punkt 4.2).

Należy zachować ostrożność w przypadku czasowego przerwania leczenia z powodu interwencji i zaleca się monitorowanie efektu przeciwwskrzepowego. Klirens dabigatranu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może być wydłużony (patrz punkt 5.2). Należy to rozważyć przed rozpoczęciem jakichkolwiek zabiegów. W takich przypadkach badanie krzepliwości (patrz punkty 4.4 i 5.1) może pomóc określić, czy hemostaza jest nadal zaburzona.

Zabiegi chirurgiczne w trybie nagłym lub pilne zabiegi

Należy tymczasowo odstawić dabigatran eteksylan. Gdy wymagane jest szybkie odwrócenie działania przeciwwskrzepowego dabigatranu, dla dorosłych pacjentów dostępny jest swoisty czynnik odwracający (idarucyzumab). Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania idarucyzumabu u dzieci i młodzieży. Dabigatran można usunąć na drodze hemodializy.

Odwrócenie leczenia dabigatranem naraża pacjentów na ryzyko zakrzepicy związane z ich chorobą podstawową. Leczenie dabigatranem eteksylanem można wznowić 24 godziny po podaniu idarucyzumabu, jeśli stan kliniczny pacjenta jest stabilny i uzyskano odpowiednią hemostazę.

Zabiegi chirurgiczne/interwencje w stanach podostrych

Należy tymczasowo odstawić dabigatran eteksylan. Jeśli to możliwe, zabieg chirurgiczny/interwencję należy opóźnić o co najmniej 12 godzin po podaniu ostatniej dawki. Jeśli operacji nie można opóźnić, ryzyko krwawienia może wzrosnąć. Należy ocenić ryzyko krwawienia względem pilności interwencji.

Planowe zabiegi chirurgiczne

W miarę możliwości należy odstawić dabigatran eteksylan co najmniej 24 godziny przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawienia lub w przypadku dużych zabiegów chirurgicznych, w których może być wymagana pełna hemostaza, należy rozważyć odstawienie dabigatranu eteksylanu na 2-4 dni przed zabiegiem chirurgicznym.

W tabeli 7 podsumowano zasady odstawiania leku przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dorosłych pacjentów.

Tabela 7: Zasady odstawiania produktu leczniczego przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dorosłych pacjentów

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

Zasady odstawiania produktu leczniczego przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dzieci i młodzieży podsumowano w tabeli 8.

Tabela 8: Zasady odstawiania produktu leczniczego przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dzieci i młodzieży

Czynność nerek (eGFR w mL/minutę/1,73 m ²)	Należy przerwać stosowanie dabigatranu przed planowanym zabiegiem
>80	24 godziny wcześniej
50–80	2 dni wcześniej
<50	Nie przebadano tych pacjentów (patrz punkt 4.3).

Znieczulenie podpajęczynówkowe/znieczulenie zewnątrzoponowe/nakłucie lędźwiowe

Zabiegi takie jak znieczulenie podpajęczynówkowe mogą wymagać pełnej czynności hemostatycznej.

Ryzyko krwaka rdzeniowego lub zewnątrzoponowego może być zwiększone w przypadku urazowego lub wielokrotnego nakłucia oraz długotrwałego stosowania cewników zewnątrzoponowych. Po usunięciu cewnika należy odczekać co najmniej 2 godziny przed podaniem pierwszej dawki dabigatranu eteksylanu. Ta grupa pacjentów wymaga częstej obserwacji pod kątem neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych występowania krwaków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych.

Faza pooperacyjna

Leczenie dabigatranem eteksylanem należy wznowić / rozpocząć jak najszybciej po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, o ile pozwala na to sytuacja kliniczna i osiągnięto odpowiednią hemostazę.

Pacjentów z ryzykiem krwawienia lub pacjentów z ryzykiem nadmiernej ekspozycji na produkt leczniczy, zwłaszcza pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz także tabela 5), należy leczyć z zachowaniem ostrożności (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Pacjenci z grupy dużego ryzyka zgonu w następstwie zabiegu chirurgicznego i z wewnętrznymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Operacja złamania szyjki kości udowej

Brak danych dotyczących stosowania dabigatranu eteksylanu u pacjentów poddawanych operacji złamania szyjki kości udowej. Dlatego leczenie w tej grupie nie jest zalecane.

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych >2 GGN zostali wykluczeni z udziału w głównych badaniach. Brak jest doświadczeń w leczeniu tej subpopulacji pacjentów, dlatego nie zaleca się stosowania eteksylanu dabigatranu w tej grupie. Zaburzenia czynności wątroby lub choroby wątroby, które mogą mieć niekorzystny wpływ na przeżycie, stanowią przeciwwskazanie do leczenia (patrz punkt 4.3).

Interakcje z induktorami P-gp

Oczekuje się, że jednoczesne podawanie induktorów P-gp spowoduje zmniejszenie stężenia dabigatranu w osoczu i należy unikać ich jednoczesnego podawania (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

Nie zaleca się stosowania bezpośrednich doustnych antykoagulantów (ang. *Direct acting Oral Anticoagulant*, DOAC), w tym dabigatranu eteksylanu, u pacjentów z zakrzepicą w wywiadzie, u których rozpoznano zespół antyfosfolipidowy. W szczególności w przypadku pacjentów z potrójnym wynikiem dodatnim (oznaczenia w kierunku antykoagulantu toczniowego, przeciwciał antykardiolipinowych i przeciwciał przeciwko beta2-glikoproteinie I), leczenie lekami z grupy DOAC może być związane ze zwiększoną częstością nawrotów incydentów zakrzepowych w porównaniu z terapią antagonistami witaminy K.

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

W badaniu fazy III RE-LY (dotyczącym wskazania SPAF [profilaktyka udarów mózgu w migotaniu przedsionków], patrz punkt 5.1) całkowity odsetek zawałów mięśnia sercowego wynosił 0,82%, 0,81% i 0,64%/rok w przypadku stosowania odpowiednio dabigatranu eteksylanu w dawce 110 mg dwa razy na dobę, dabigatranu eteksylanu w dawce 150 mg dwa razy na dobę i warfaryny, a zwiększenie ryzyka względnego dla dabigatranu wynosiło odpowiednio 29% i 27% w porównaniu z warfaryną. Niezależnie od terapii, największe bezwzględne ryzyko zawału mięśnia sercowego obserwowano w następujących podgrupach, o podobnym ryzyku względnym: pacjenci z wcześniejszym zawałem mięśnia sercowego, pacjenci w wieku ≥ 65 lat z cukrzycą lub chorobą wieńcową, pacjenci z frakcją wyrzutową lewej komory <40% oraz pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Ponadto zwiększone ryzyko zawału mięśnia sercowego zaobserwowano u pacjentów przyjmujących jednocześnie ASA i kłopidogrel lub sam kłopidogrel.

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

W badaniu RE-SONATE, w którym porównywano stosowanie dabigatranu eteksylanu z placebo, odsetek przypadków zawału mięśnia sercowego wynosił 0,1% u pacjentów otrzymujących dabigatran eteksylan i 0,2% u pacjentów otrzymujących placebo.

Pacjenci z aktywną chorobą nowotworową (ZZG/ZP, ŻChZZ u dzieci i młodzieży)

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa leczenia pacjentów z ZZG/ZP z aktywną chorobą

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

Dzieci i młodzież

W przypadku niektórych bardzo szczególnych grup dzieci i młodzieży, np. pacjentów z chorobą jelita cienkiego, u których wchłanianie może być zaburzone, należy rozważyć zastosowanie leku przeciwwątrobowego 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 zwiększenie stężenia dabigatranu w osoczu.

Jeśli nie określono inaczej, w przypadku jednoczesnego stosowania dabigatranu z silnymi inhibitorami P-gp wymagany jest ścisły nadzór kliniczny (poszukiwanie 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

<i>Inhibitory P-gp</i>	
<i>Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)</i>	
Ketokonazol	Ketokonazol zwiększał całkowite wartości $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} dabigatranu - odpowiednio - 2,38-krotnie i 2,35-krotnie po podaniu pojedynczej dawki doustnej 400 mg oraz - odpowiednio - 2,53-krotnie i 2,49-krotnie po wielokrotnym doustnym podaniu dawki 400 mg ketokonazolu raz na dobę.
Dronedaron	Gdy dabigatran eteksylan i dronedaron były podawane w tym samym czasie, całkowite wartości $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} dabigatranu wzrosły - odpowiednio - około 2,4-krotnie i 2,3-krotnie po wielokrotnym podaniu dawki 400 mg dronedaronu dwa razy na dobę oraz - odpowiednio - około 2,1-krotnie i 1,9-krotnie po podaniu pojedynczej dawki 400 mg.
Itrakonazol, cyklosporyna	Na podstawie wyników badań <i>in vitro</i> można oczekiwać podobnego działania jak w przypadku ketokonazolu.
Glekaprewir/pibrentaswir	Wykazano, że jednoczesne stosowanie dabigatranu eteksylanu ze skojarzeniem o ustalonej dawce zawierającym inhibitory P-gp glekaprewir/pibrentaswir zwiększa ekspozycję na dabigatran i może zwiększać ryzyko krwawienia.
<i>Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane</i>	
Takrolimus	W badaniach <i>in vitro</i> stwierdzono, że takrolimus wykazuje podobne działanie hamujące na P-gp jak itrakonazol i cyklosporyna. Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących podawania dabigatranu eteksylanu w skojarzeniu z takrolimusem. Jednak ograniczone dane kliniczne dotyczące innego substratu P-gp (ewerolimusu) sugerują, że działanie hamujące P-gp takrolimusu jest słabsze niż obserwowane w przypadku silnych inhibitorów P-gp.

<i>Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania (patrz punkty 4.2 i 4.4)</i>	
Werapamil	Gdy dabigatran eteksylan (150 mg) był podawany jednocześnie ze stosowanym doustnie werapamilem, wartości C_{max} i AUC dabigatranu były zwiększone, ale wielkość tej zmiany różniła się w zależności od czasu podania i postaci farmaceutycznej werapamilu (patrz punkty 4.2 i 4.4). Największy wzrost ekspozycji na dabigatran zaobserwowano po podaniu pierwszej dawki werapamilu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu na godzinę przed przyjęciem dabigatranu eteksylanu (wzrost C_{max} około 2,8-krotnie i AUC około 2,5-krotnie). Efekt zmniejszał się stopniowo po podaniu postaci leku o przedłużonym uwalnianiu (wzrost C_{max} około 1,9-krotnie i AUC około 1,7-krotnie) lub po podaniu wielokrotnych dawek werapamilu (wzrost C_{max} około 1,6-krotnie i AUC około 1,5-krotnie). Nie zaobserwowano istotnej interakcji w przypadku podania werapamilu 2 godziny po przyjęciu dabigatranu eteksylanu (wzrost C_{max} około 1,1-krotnie i AUC około 1,2-krotnie). Wynika to z pełnego wchłonięcia dabigatranu po 2 godzinach.
Amiodaron	W przypadku jednoczesnego podania dabigatranu eteksylanu z pojedynczą doustną dawką 600 mg amiodaronu stopień i szybkość wchłaniania amiodaronu i jego aktywnego metabolitu DEA pozostawały zasadniczo niezmienione. Wartości AUC i C_{max} dabigatranu były zwiększone - odpowiednio - około 1,6-krotnie i 1,5-krotnie. Ze względu na długi okres półtrwania amiodaronu możliwość wystąpienia interakcji może utrzymywać się przez kilka tygodni po odstawieniu amiodaronu (patrz punkty 4.2 i 4.4).
Chinidyna	Chinidynę podawano w dawce 200 mg co 2 godziny do uzyskania całkowitej dawki 1 000 mg. Dabigatran eteksylan podawano dwa razy na dobę przez 3 kolejne dni, trzeciego dnia z chinidyną lub bez niej. Wartości $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatranu były zwiększone średnio - odpowiednio - 1,53-krotnie i 1,56-krotnie podczas jednoczesnego stosowania chinidyny (patrz punkty 4.2 i 4.4).
Klarytromycyna	Podczas jednoczesnego podawania klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) z dabigatranem eteksylanem u zdrowych ochotników zaobserwowano wzrost AUC około 1,19-krotnie i C_{max} około 1,15-krotnie.
Tikagrelor	W przypadku jednoczesnego podawania pojedynczej dawki 75 mg dabigatranu eteksylanu z dawką nasycającą 180 mg tikagreloru wartości AUC i C_{max} dabigatranu zwiększały się - odpowiednio - 1,73-krotnie i 1,95-krotnie. Po wielokrotnym podaniu tikagreloru w dawce 90 mg dwa razy na dobę obserwuje się 1,56-krotny i 1,46-krotny wzrost ekspozycji na dabigatran wyrażony - odpowiednio - wartościami C_{max} i AUC. Jednoczesne podawanie dawki nasycającej 180 mg tikagreloru i 110 mg dabigatranu eteksylanu (w stanie stacjonarnym) zwiększało wartości $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatranu - odpowiednio - 1,49-krotnie i 1,65-krotnie, w porównaniu z podawaniem samego dabigatranu eteksylanu. Gdy dawka nasycająca 180 mg tikagreloru została podana 2 godziny po przyjęciu 110 mg dabigatranu eteksylanu (w stanie stacjonarnym), wzrost wartości $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatranu zmniejszył się i wyniósł - odpowiednio - 1,27-krotność i 1,23-krotność w porównaniu z podaniem samego dabigatranu eteksylanu. Takie rozłożone w czasie przyjmowanie leków jest zalecanym sposobem rozpoczęcia leczenia tikagrelorem w dawce nasycającej. Jednoczesne podawanie 90 mg tikagreloru dwa razy na dobę (dawka podtrzymująca) z dabigatranem eteksylanem w dawce 110 mg zwiększało skorygowane wartości $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatranu - odpowiednio - 1,26-krotnie i 1,29-krotnie, w porównaniu z dabigatranem eteksylanem podawanym w monoterapii.
Pozakonazol	Pozakonazol również w pewnym stopniu hamuje aktywność P-gp, ale nie był oceniany w badaniach klinicznych.

	Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania dabigatranu eteksylanu z pozakonazolem.
<i><u>Induktory P-gp</u></i>	
<i>Należy unikać jednoczesnego stosowania.</i>	
np. ryfampicina, ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepina lub fenytoina	Oczekuje się, że jednoczesne podawanie spowoduje zmniejszenie stężenia dabigatranu. Wstępne wcześniejsze podanie induktora ryfampicyny w dawce 600 mg raz na dobę przez 7 dni zmniejszyło całkowite stężenie dabigatranu i całkowitą ekspozycję - odpowiednio - o 65,5% i 67%. Efekt indukcyjny zmniejszył się, powodując ekspozycję na dabigatran zbliżoną do wartości referencyjnej w 7. dniu po zaprzestaniu leczenia ryfampicyną. Po kolejnych 7 dniach nie zaobserwowano dalszego wzrostu biodostępności.
<i><u>Inhibitory proteazy, takie jak rytonawir</u></i>	
<i>Nie jest zalecane równoczesne stosowanie</i>	
np. rytonawir i jego połączenia z innymi inhibitorami proteazy	Wpływają one na P-gp (jako inhibitory lub induktory). Ich jednoczesne stosowanie z dabigatranem eteksylanem nie zostało zbadane i z tego względu nie jest zalecane.
<i><u>Substrat P-gp</u></i>	
Digoksyna	W badaniu przeprowadzonym z udziałem 24 zdrowych osób, w którym dabigatran eteksylan podawano jednocześnie z digoksyną, nie zaobserwowano żadnych zmian w ekspozycji na digoksynę ani klinicznie istotnych zmian w ekspozycji na dabigatran.

Produkty lecznicze przeciwzakrzepowe i hamujące agregację płytek

Brak lub istnieje jedynie ograniczone doświadczenie dotyczące następujących leków, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia podczas jednoczesnego stosowania z dabigatranem eteksylanem: leki przeciwzakrzepowe, takie jak heparyna niefrakcjonowana (UFH), heparyny drobnocząsteczkowe (ang. *low molecular weight heparins*, LMWH) i pochodne heparyny (fondaparynuks, dezyrudyna), leki trombolityczne i antagoniści witaminy K, rywaroksaban lub inne doustne leki przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.3) oraz produkty lecznicze hamujące agregację płytek krwi takie jak antagoniści receptora GPIIb/IIIa, tyklopidyna, prasugrel, tikagrelor, dekstran i sulfinpirazon (patrz punkt 4.4).

Na podstawie danych zebranych w badaniu III fazy RE-LY (patrz punkt 5.1) zaobserwowano, że zarówno w przypadku dabigatranu eteksylanu jak i warfaryny jednoczesne stosowanie innych podawanych doustnie lub pozajelitowo leków przeciwzakrzepowych zwiększa częstość występowania dużych krwawień około 2,5-krotnie, głównie w przypadku zmiany jednego leku przeciwzakrzepowego na inny (patrz punkt 4.3). Ponadto jednoczesne stosowanie leków przeciwpłytkowych, ASA lub kłopidogrelu w przybliżeniu podwoiło częstość występowania dużych krwawień zarówno w przypadku dabigatranu eteksylanu, jak i warfaryny (patrz punkt 4.4).

UFH można podawać w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego lub podczas ablacji cewnikowej w migotaniu przedsionków (patrz punkt 4.3).

Tabela 10: Interakcje z lekami przeciwzakrzepowymi i produktami leczniczymi hamującymi agregację płytek

NLPZ	Wykazano, że podawanie leków z grupy NLPZ w celu krótkotrwałego leczenia bólu podczas stosowania dabigatranu eteksylanu nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia. Przy długotrwałym stosowaniu w badaniu RE-LY leki z grupy NLPZ zwiększały ryzyko krwawienia o około 50% zarówno w przypadku jednoczesnego stosowania z dabigatranem eteksylanem, jak i z warfaryną.
Klopidogrel	U młodych, zdrowych ochotników płci męskiej jednoczesne podawanie dabigatranu eteksylanu i klopidogrelu nie powodowało dalszego wydłużenia czasu krwawienia włósniczkowego w porównaniu z klopidogrelem w monoterapii. Ponadto wartości $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatranu oraz pomiary krzepliwości jako oddziaływania dabigatranu lub hamowania agregacji płytek jako oddziaływania klopidogrelu pozostawały zasadniczo niezmiennione porównując leczenie skojarzone do odpowiadających mu monoterapii. Po podaniu dawki nasycającej 300 mg lub 600 mg klopidogrelu wartości $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatranu wzrosły o około 30-40% (patrz punkt 4.4).
Kwas acetylosalicylowy (ASA)	Jednoczesne stosowanie ASA i dabigatranu eteksylanu w dawce 150 mg dwa razy na dobę może zwiększać ryzyko jakiegokolwiek krwawienia z 12% do 18% i 24% w przypadku stosowania ASA w dawce - odpowiednio - 81 mg i 325 mg (patrz punkt 4.4).
Heparyna drobnocząsteczkowa (LMWH)	Nie badano jednoczesnego stosowania LMWH, takich jak enoksaparyna z dabigatranem eteksylanem. Po zmianie z 3-dniowego leczenia enoksaparyną podawaną podskórnie w dawce 40 mg raz na dobę, 24 godziny po podaniu ostatniej dawki enoksaparyny ekspozycja na dabigatran była nieznacznie mniejsza niż po podaniu dabigatranu eteksylanu (pojedyncza dawka 220 mg). Większą aktywność anty-FXa/FIIa obserwowano po podaniu dabigatranu eteksylanu po wstępnym leczeniu enoksaparyną w porównaniu z aktywnością po stosowaniu samego dabigatranu eteksylanu. Uważa się, że jest to spowodowane efektem przeniesienia leczenia enoksaparyną i nie ma znaczenia klinicznego. Wstępne leczenie enoksaparyną nie miało istotnego wpływu na wyniki pozostałych testów działania przeciwzakrzepowego związanego z dabigatranem.

Inne interakcje

Tabela 11: Inne interakcje

<u>Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI) lub selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy i noradrenalininy (SNRI)</u>	
SSRI, SNRI	SSRI i SNRI zwiększały ryzyko krwawienia w badaniu RE-LY we wszystkich leczonych grupach.
<u>Substancje wpływające na pH żołądka</u>	
Pantoprazol	Podczas jednoczesnego podawania dabigatranu eteksylanu z pantoprazolem obserwowano zmniejszenie AUC dabigatranu o około 30%. Pantoprazol i inne inhibitory pompy protonowej (IPP) były podawane jednocześnie z dabigatranem eteksylanem w badaniach klinicznych, a jednoczesne leczenie IPP nie wydawało się zmniejszać skuteczności dabigatranu eteksylanu.
Ranitydyna	Podawanie ranitydyny w połączeniu z dabigatranem eteksylanem nie miało klinicznie istotnego wpływu na stopień wchłaniania dabigatranu.

Interakcje związane z profilem metabolicznym dabigatranu eteksylanu i dabigatranu

Dabigatran eteksylan i dabigatran nie są metabolizowane przez układ cytochromu P450 i w badaniach *in vitro* nie wpływały na enzymy ludzkiego cytochromu P450. W związku z tym nie oczekuje się powiązanych z tych mechanizmem interakcji innych produktów leczniczych z dabigatranem.

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 w trakcie leczenia dabigatranem eteksylanem.

Ciąża

Dane dotyczące stosowania eteksylanu dabigatranu u kobiet w ciąży są ograniczone. W badaniach na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Nie należy stosować eteksylanu dabigatranu w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie ma danych klinicznych dotyczących wpływu dabigatranu na niemowlęta karmione piersią. Karmienie piersią należy przerwać na czas leczenia dabigatranem eteksylanem.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących ludzi.

W badaniach na zwierzętach obserwowano wpływ na płodność samic w postaci zmniejszenia liczby zagnieżdżeń zapłodnionego jaja i zwiększenia częstości utraty zapłodnionego jaja przed zagnieżdżeniem po podaniu dawki 70 mg/kg masy ciała (stanowiącej 5-krotność całkowitej ekspozycji osoczowej w porównaniu z ekspozycją u pacjentów). Nie obserwowano innego wpływu na płodność u samic. Nie stwierdzono wpływu na płodność u samców. W dawkach, które były toksyczne dla matek (odpowiadających 5- do 10-krotnie większej ekspozycji osoczowej w porównaniu z ekspozycją u pacjentów), u szczurów i królików zaobserwowano zmniejszenie masy ciała płodu i przeżywalności zarodka/płodu, łącznie ze zwiększeniem liczby wad rozwojowych płodu. W badaniach pre- i postnatalnych zaobserwowano wzrost śmiertelności płodów po podaniu dawek toksycznych dla matek (dawka odpowiadająca 4-krotnie większej ekspozycji osoczowej niż ekspozycja u pacjentów).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dabigatran eteksylan był oceniany w badaniach klinicznych łącznie u około 64 000 pacjentów; w tym około 35 000 pacjentów było leczonych dabigatranem eteksylanem.

W sumie działania niepożądane wystąpiły u około 9% pacjentów poddanych planowemu zabiegowi całkowitej endoprotezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego (leczenie krótkoterminowe przez okres do 42 dni), u 22% pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych w zapobieganiu udarom i zatorowości systemowej (leczenie długoterminowe przez okres do 3 lat), u 14% pacjentów leczonych z powodu ZZG/ZP i u 15% pacjentów stosujących profilaktykę ZZG/ZP.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były krwawienia występujące u około 14% pacjentów leczonych krótkoterminowo z powodu planowego zabiegu całkowitej endoprotezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, u 16,6% pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych długoterminowo w ramach profilaktyki udarów i zatorowości systemowej oraz u 14,4% dorosłych pacjentów leczonych z powodu ZZG/ZP. Ponadto krwawienie wystąpiło u 19,4% pacjentów (dorośli) badania RE-MEDY oceniającego profilaktykę ZZG/ZP i u 10,5% pacjentów (dorośli) badania RE-SONATE oceniającego profilaktykę ZZG/ZP.

Ponieważ populacje pacjentów leczonych w tych trzech wskazaniach nie są porównywalne, a zdarzenia krwotoczne rozkładają się na kilka klas układów i narządów (ang. *System Organ Classes*, SOC), skrócony opis dużych i jakichkolwiek krwawień został podzielony według wskazań i przedstawiony w tabelach 13-17 poniżej.

Mimo rzadkiej częstości występowania w badaniach klinicznych, mogą wystąpić duże lub ciężkie krwawienia, które niezależnie od lokalizacji mogą prowadzić do niepełnosprawności, zagrożenia życia, a nawet śmierci.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 12 przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowane na podstawie badań i danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu we wskazaniach: profilaktyka pierwotna ŻChZZ po zabiegu endoprotezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, profilaktyka udaru o podłożu zakrzepowo-zatorowym i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków, leczenie ZZG/ZP i profilaktyka ZZG/ZP. Zostały one uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania określonej w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 12: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecany termin	Częstość		
	Pierwotna profilaktyka ŻChZZ po zabiegu endoprotezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego	Profilaktyka udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem predsionków	Leczenie i profilaktyka ZZG/ZP
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niedokrwistość	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Małopłytkowość	Rzadko	Niezbyt często	Rzadko
Zmniejszenie hematokrytu	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Neutropenia	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Agranulocytoza	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecany termin	Częstość		
	Pierwotna profilaktyka ŻChZZ po zabiegu endoprotezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego	Profilaktyka udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków	Leczenie i profilaktyka ZZG/ZP
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
Krwiotłucie	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit			
Krwotok z 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 odbytu	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Krwotok z żyłaków odbytu	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Wrzód żołądka i jelit, w tym owrzodzenie przełyku	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Zapalenie żołądka i przełyku	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Choroba refluksowa przełyku	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 czynnościowych wątroby	Często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	Niezbyt często	Rzadko	Niezbyt często
Hiperbilirubinemia	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Krwotok śródskórny	Niezbyt często	Często	Często

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecany termin	Częstość		
	Pierwotna profilaktyka ŻChZZ po zabiegu endoprotezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego	Profilaktyka udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków	Leczenie i profilaktyka ZZG/ZP
Łysienie	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Krwawienie dostawowe	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
Krwista wydzielina	Rzadko	-	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
Krwotok pourazowy	Niezbyt często	Rzadko	Niezbyt często
Krwotok w miejscu nacięcia	Rzadko	Rzadko	Rzadko
Krwiak pozabiegowy	Niezbyt często	-	-
Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często	-	
Niedokrwistość pooperacyjna	Rzadko	-	-
Wydzielina pooperacyjna	Niezbyt często	-	-
Wydzielina z rany	Niezbyt często	-	-
Procedury medyczne i chirurgiczne			
Drenaż rany	Rzadko	-	-
Drenaż po zabiegu	Rzadko	-	.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje krwotoczne

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 częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego) podczas długotrwałego leczenia dabigatranem eteksylanem w porównaniu z leczeniem VKA. W związku z tym, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, oznaczenia laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogą być przydatne w wykrywaniu utajonego krwawienia. Ryzyko krwawienia może być zwiększone w niektórych grupach pacjentów, np. u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i (lub) jednocześnie leczonych lekami wpływającymi na hemostazę lub silnymi inhibitorami P-gp (patrz punkt 4.4 „Ryzyko krwotoku”). Objawami powikłań krwotocznych mogą być osłabienie, bledność, zawroty głowy, ból głowy lub niewyjaśniony obrzęk, duszność i niewyjaśniony wstrząs.

W przypadku stosowania dabigatranu eteksylanu zgłaszano znane powikłania krwotoczne, takie

jak zespół ciasnoty przedziałów powięziowych i ostra niewydolność nerek spowodowana hipoperfuzją oraz nefropatia związana z leczeniem przeciwzakrzepowym pacjentów z predysponującymi czynnikami ryzyka. Dlatego też przy ocenie stanu każdego pacjenta leczonego przeciwzakrzepowo należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia krwotoku. W przypadku niekontrolowanego krwawienia dla dorosłych pacjentów dostępny jest swoisty czynnik odwracający działanie dabigatranu, idarucyzumab (patrz punkt 4.9).

Profilaktyka pierwotna ŻChZZ w chirurgii ortopedycznej

W tabeli 13 przedstawiono liczbę (%) pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane w postaci krwawienia w czasie leczenia w ramach profilaktyki ŻChZZ w dwóch kluczowych badaniach klinicznych, w zależności od dawki.

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 leczenia	1 866 (100,0)	1 825 (100,0)	1 848 (100,0)
Duże krwawienie	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Jakiegokolwiek krwawienie	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

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

W tabeli 14 przedstawiono zdarzenia krwotoczne podzielone na duże i jakiegokolwiek krwawienia w kluczowym badaniu oceniającym profilaktykę udaru o podłożu zakrzepowo-zatorowym i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków.

Tabela 14: Zdarzenia krwotoczne w badaniu oceniającym profilaktykę udaru o podłożu zakrzepowo-zatorowym i 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 poddani randomizacji	6 015	6 076	6 022
Duże krwawienie	347 (2,92%)	409 (3,40%)	426 (3,61%)
Krwawienie wewnętrzne	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%)
Niewielkie krwawienie	1 566 (13,16%)	1 787 (14,85%)	1 931 (16,37%)
Jakiegokolwiek krwawienie	1 759 (14,78%)	1 997 (16,60%)	2 169 (18,39%)

U pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej dabigatran eteksylan w dawce 110 mg dwa razy na dobę lub 150 mg dwa razy na dobę ryzyko wystąpienia zagrażających życiu krwawień i krwawień wewnętrznych było istotnie mniejsze w porównaniu z grupą otrzymującą

warfarynę [$p < 0,05$]. Obie dawki dabigatranu eteksylanu charakteryzowały się również statystycznie istotnie mniejszym całkowitym wskaźnikiem krwawień. U pacjentów przydzielonych losowo do leczenia dabigatranem eteksylanem w dawce 110 mg dwa razy na dobę ryzyko dużych krwawień było istotnie mniejsze w porównaniu z pacjentami leczonymi warfaryną (współczynnik ryzyka 0,81 [$p=0,0027$]). U pacjentów przydzielonych losowo do leczenia dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg dwa razy na dobę ryzyko dużych krwawień z przewodu pokarmowego było istotnie większe w porównaniu z grupą leczoną warfaryną (współczynnik ryzyka 1,48 [$p=0,0005$]). Efekt ten obserwowano głównie u pacjentów w wieku ≥ 75 lat. Korzyści kliniczne ze stosowania dabigatranu pod względem zapobiegania udarom i zatorowości systemowej oraz zmniejszonego ryzyka krwawienia wewnątrzczaszkowego w porównaniu ze stosowaniem warfaryny występują we wszystkich poszczególnych podgrupach pacjentów, tj. u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w podeszłym wieku, przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze, takie jak leki przeciw płytkowe lub inhibitory P-gp. Mimo iż niektóre podgrupy pacjentów są narażone na zwiększone ryzyko dużego krwawienia podczas leczenia lekami przeciwzakrzepowymi, nadmierne ryzyko krwawienia w przypadku dabigatranu jest spowodowane krwawieniem z przewodu pokarmowego, które zwykle występuje w ciągu pierwszych 3-6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia dabigatranem eteksylanem.

Leczenie ZZG i ZP oraz profilaktyka nawrotu ZZG i ZP u osób dorosłych (leczenie ZZG/ZP)

W tabeli 15 przedstawiono zbiorczo zdarzenia krwotoczne w kluczowych badaniach RE-COVER i RE-COVER II dotyczących leczenia ZZG i ZP. W analizie zbiorczych wyników badań stwierdzono, że pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w postaci dużego krwawienia, dużego lub klinicznie istotnego krwawienia i jakiegokolwiek krwawienia występowały istotnie rzadziej niż w przypadku warfaryny przy nominalnym poziomie alfa wynoszącym 5%.

Tabela 15: Zdarzenia krwotoczne w badaniach RE-COVER i RE-COVER II dotyczących leczenia ZZG i ZP

	Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna	Współczynnik ryzyka w porównaniu z warfaryną (95% przedział ufności)
Pacjenci włączeni do analizy bezpieczeństwa	2 456	2 462	
Duże krwawienia	24 (1,0%)	40 (1,6%)	0,60 (0,36, 0,99)
Krwawienie wewnątrzczaszkowe	2 (0,1%)	4 (0,2%)	0,50 (0,09, 2,74)
Duże krwawienie z przewodu pokarmowego	10 (0,4%)	12 (0,5%)	0,83 (0,36, 1,93)
Krwawienie zagrożające życiu	4 (0,2%)	6 (0,2%)	0,66 (0,19, 2,36)
Duże krwawienia/ krwawienia istotne klinicznie	109 (4,4%)	189 (7,7%)	0,56 (0,45, 0,71)
Jakiegokolwiek krwawienie	354 (14,4%)	503 (20,4%)	0,67 (0,59, 0,77)
Jakiegokolwiek krwawienie z przewodu pokarmowego	70 (2,9%)	55 (2,2%)	1,27 (0,90, 1,82)

Zdarzenia krwotoczne w przypadku obu metod leczenia są liczone od pierwszego przyjęcia dabigatranu eteksylanu lub warfaryny po zakończeniu leczenia pozajelitowego (okres leczenia obejmujący wyłącznie leczenie doustne). Obejmuje to wszystkie przypadki krwawienia, które

wystąpiły podczas leczenia dabigatranem eteksylanem. Uwzględniono wszystkie zdarzenia krwotoczne, które wystąpiły podczas leczenia warfaryną, z wyjątkiem tych, które wystąpiły w okresie nakładania się leczenia warfaryną i leczenia pozajelitowego.

W tabeli 16 przedstawiono zdarzenia krwotoczne w kluczowym badaniu RE-MEDY oceniającym profilaktykę ZZG i ZP. Niektóre zdarzenia krwotoczne (duże krwawienia/ klinicznie istotne krwawienia; jakiegokolwiek krwawienie) występowały istotnie rzadziej przy nominalnym poziomie alfa wynoszącym 5% u pacjentów otrzymujących dabigatran eteksylan w porównaniu z pacjentami otrzymującymi warfarynę.

Tabela 16: Zdarzenia krwotoczne w badaniu RE-MEDY oceniającym profilaktykę ZZG i ZP.

	Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna	Współczynnik ryzyka w porównaniu z warfaryną (95% przedział ufności)
Leczeni pacjenci	1 430	1 426	
Duże krwawienia	13 (0,9%)	25 (1,8%)	0,54 (0,25, 1,16)
Krwawienie wewnętrzne	2 (0,1%)	4 (0,3%)	Nie można obliczyć*
Duże krwawienie z przewodu pokarmowego	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Nie można obliczyć*
Krwawienie zagrożające życiu	1 (0,1%)	3 (0,2%)	Nie można obliczyć*
Duże krwawienia/ krwawienia istotne klinicznie	80 (5,6%)	145 (10,2%)	0,55 (0,41, 0,72)
Jakiegokolwiek krwawienie	278 (19,4%)	373 (26,2%)	0,71 (0,61, 0,83)
Jakiegokolwiek krwawienie z przewodu pokarmowego	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87, 2,20)

*Nie można oszacować HR ze względu na brak zdarzeń w którejkolwiek z kohort/ leczonych grup.

W tabeli 17 przedstawiono zdarzenia krwotoczne w kluczowym badaniu RE-SONATE oceniającym profilaktykę ZZG i ZP. Odsetek dużych krwawień/ klinicznie istotnych krwawień łącznie oraz odsetek jakiegokolwiek krwawień były istotnie mniejsze przy nominalnym poziomie alfa wynoszącym 5% u pacjentów otrzymujących placebo w porównaniu z pacjentami otrzymującymi dabigatran eteksylan.

Tabela 17: Zdarzenia krwotoczne w badaniu RE-SONATE oceniającym profilaktykę ZZG i ZP.

	Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Współczynnik ryzyka w porównaniu z placebo (95% przedział ufności)
Leczeni pacjenci	684	659	
Duże krwawienia	2 (0,3%)	0	Nie można obliczyć*

Krwawienie wewnątrzczaszkowe	0	0	Nie można obliczyć*
Duże krwawienie z przewodu pokarmowego	2 (0,3%)	0	Nie można obliczyć*
Krwawienia zagrażające życiu	0	0	Nie można obliczyć*
Duże krwawienia/ krwawienia istotne klinicznie	36 (5,3%)	13 (2,0%)	2,69 (1,43, 5,07)
Jakiegokolwiek krwawienie	72 (10,5%)	40 (6,1%)	1,77 (1,20, 2,61)
Jakiegokolwiek krwawienie z przewodu pokarmowego	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46, 12,27)

*Nie można oszacować HR ze względu na brak zdarzeń w którejkolwiek z kohort/leczonych grup.

Agranulocytoza i neutropenia

Agranulocytoza i neutropenia były zgłaszane bardzo rzadko w okresie po dopuszczeniu dabigatranu eteksyłanu do obrotu. Ponieważ działania niepożądane są zgłaszane w ramach nadzoru po wprowadzeniu leku do obrotu w populacji o nieokreślonej wielkości, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie częstości ich występowania. Częstość zgłaszania oszacowano na 7 zdarzeń na 1 milion pacjentolat w przypadku agranulocytozy i 5 zdarzeń na 1 milion pacjentolat w przypadku neutropenii.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania dabigatranu eteksyłanu w leczeniu ŻChZZ i profilaktyce nawrotu ŻChZZ u dzieci i młodzieży oceniano w dwóch badaniach III fazy (DIVERSITY i 1160.108). Łącznie 328 dzieci i nastolatków było leczonych dabigatranem eteksyłanem. Pacjenci otrzymywali dabigatran eteksyłan w postaci farmaceutycznej odpowiedniej dla wieku i w dawkach dostosowanych do wieku i masy ciała.

Ogółem oczekuje się, że profil bezpieczeństwa u dzieci będzie taki sam jak u osób dorosłych.

Działania niepożądane wystąpiły łącznie u 26% dzieci i młodzieży leczonych dabigatranem eteksyłanem z powodu ŻChZZ i w ramach profilaktyki nawrotu ŻChZZ.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 18 przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach dotyczących leczenia ŻChZZ i profilaktyki nawrotu ŻChZZ u dzieci i młodzieży. Są one uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania określonej w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 18: Działania niepożądane

	Częstość
Klasyfikacja układów i narządów / Zalecany termin	Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotu ŻChZZ u dzieci i młodzieży
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niedokrwistość	Często
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Niezbyt często
Małopłytkowość	Często

	Częstość
Klasyfikacja układów i narządów / Zalecany termin	Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotu ŻChZZ u dzieci i młodzieży
Zmniejszenie 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 z przewodu pokarmowego	Niezbyt często
Ból brzucha	Niezbyt często
Biegunka	Często
Niestrawność	Często
Nudności	Często
Krwotok z odbytu	Niezbyt często
Krwotok z żyłaków odbytu	Częstość nieznana
Wrzód przewodu pokarmowego, w tym owrzodzenie przełyku	Częstość nieznana
Zapalenie żołądka i przełyku	Niezbyt często
Choroba refluksowa przełyku	Często
Wymioty	Często
Dysfagia	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieprawidłowa czynność wątroby/ nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby	Częstość nieznana
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	Często
Hiperbilirubinemia	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Krwotok śródskórny	Niezbyt często
Łysienie	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Krwawienie dostawowe	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	

	Częstość
Klasyfikacja układów i narządów / Zalecany termin	Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotu ŻChZZ u dzieci i młodzieży
Krwotok w obrębie układu moczowo-płciowego, w tym krwimocz	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	Częstość nieznana
Krwotok w miejscu cewnikowania	Częstość nieznana
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Krwotok pourazowy	Niezbyt często
Krwotok w miejscu nacięcia	Częstość nieznana

Reakcje krwotoczne

W dwóch badaniach III fazy dotyczących leczenia ŻChZZ i profilaktyki nawrotu ŻChZZ u dzieci i młodzieży, łącznie u 7 pacjentów (2,1%) wystąpiło duże krwawienie, u 5 pacjentów (1,5%) klinicznie istotne krwawienie, inne niż duży incydent krwawienia, a u 75 pacjentów (22,9%) niewielkie krwawienie. Częstość występowania krwawień była ogólnie większa w najstarszej grupie wiekowej (od 12 do <18 lat: 28,6%) niż w młodszych grupach wiekowych (od urodzenia do <2 lat): 23,3%; od 2 do <12 lat: 16,2%). Duże lub ciężkie krwawienie, niezależnie od lokalizacji może prowadzić do niepełnosprawności, zagrożenia życia, a nawet śmierci.

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. Pracownicy służby zdrowia powinni 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 eteksyланu narażają pacjenta na zwiększone ryzyko krwawienia.

W przypadku podejrzenia przedawkowania, testy krzepliwości mogą pomóc w określeniu ryzyka krwawienia (patrz punkty 4.4 i 5.1). Skalibrowany ilościowy test dTT lub powtarzane pomiary dTT pozwalają przewidzieć czas, 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 eteksyланem. Ponieważ dabigatran jest wydalany głównie przez nerki, należy utrzymywać odpowiednią diurezę. Ze względu na mały stopień wiązania z białkami dabigatran może być usuwany z organizmu za pomocą dializy; istnieją ograniczone doświadczenia kliniczne wykazujące przydatność tej metody w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.2).

Postępowanie w przypadku powikłań krwotocznych

W przypadku wystąpienia powikłań krwotocznych należy przerwać leczenie dabigatranem eteksyланem i zbadać źródło krwawienia. W zależności od sytuacji klinicznej należy podjąć odpowiednie leczenie wspomagające, takie jak chirurgiczna hemostaza i uzupełnienie objętości krwi, według decyzji lekarza prowadzącego.

Dla dorosłych pacjentów w sytuacjach, gdy wymagane jest szybkie odwrócenie przeciwzakrzepowego działania dabigatranu, dostępny jest swoisty czynnik odwracający (idarucyzumab) antagonizujący farmakodynamiczne działanie dabigatranu. Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania idarucyzumabu u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4).

Można rozważyć podanie koncentratów czynników krzepnięcia (aktywowanych lub nieaktywowanych) lub rekombinowanego czynnika VIIa. Dostępne są eksperymentalne dane potwierdzające rolę tych produktów leczniczych w odwracaniu przeciwzakrzepowego działania dabigatranu, lecz dane na temat ich przydatności w warunkach klinicznych, a także na temat możliwego ryzyka nawrotu choroby zakrzepowo-zatorowej są bardzo ograniczone. Badania układu krzepnięcia mogą nie dawać wiarygodnych wyników po podaniu sugerowanych koncentratów czynników krzepnięcia. Należy zachować ostrożność podczas interpretacji tych wyników. Należy również rozważyć podawanie koncentratów płytek krwi w przypadku występowania małopłytkowości lub stosowania długo działających leków przeciwplatek. Wszelkie leczenie objawowe powinno być prowadzone według uznania lekarza.

W przypadku dużych krwawień należy rozważyć możliwość konsultacji ze specjalistą zajmującym się leczeniem zaburzeń krzepnięcia, w zależności od lokalnych możliwości.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe, bezpośrednie inhibitory trombiny, kod ATC: B01AE07.

Mechanizm działania

Dabigatran eteksylan jest małocząsteczkowym prolekiem, który nie wykazuje żadnej aktywności farmakologicznej. Po podaniu doustnym dabigatranu eteksylanu jest szybko wchłaniany i przekształcany do dabigatranu w drodze hydrolizy katalizowanej przez esterazę w osoczu i wątrobie. Dabigatran jest silnie działającym, kompetycyjnym, odwracalnym, bezpośrednim inhibitorem trombiny i główną substancją czynną w osoczu.

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

Działanie farmakodynamiczne

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

Na podstawie badań II fazy stwierdzono, że istnieje wyraźna korelacja między stężeniem dabigatranu w osoczu a stopniem działania przeciwzakrzepowego. Dabigatran wydłuża czas trombinowy (TT), ECT i APTT.

Skalibrowane ilościowe badanie TT w rozcieńczonym osoczu (dTT) umożliwia oszacowanie stężenia dabigatranu w osoczu, które można porównać ze stężeniami przewidywanymi. Gdy skalibrowane badanie dTT daje wynik stężenia dabigatranu w osoczu na poziomie lub poniżej granicy kwantyfikacji, należy rozważyć wykonanie dodatkowego badania krzepnięcia, takiego jak TT, ECT lub APTT.

Badanie ECT umożliwia bezpośredni pomiar aktywności bezpośrednich inhibitorów trombiny.

Test APTT jest powszechnie dostępny i stanowi przybliżony wskaźnik nasilenia działania przeciwzakrzepowego dabigatranu. Test APTT ma jednak ograniczoną czułość i nie nadaje się do precyzyjnego ilościowego określania działania przeciwzakrzepowego, zwłaszcza przy dużych stężeniach dabigatranu w osoczu. Chociaż wysokie wartości APTT należy interpretować ostrożnie, wysoka wartość APTT wskazuje, że u pacjenta występuje antykoagulacja.

Ogólnie można założyć, że powyższe pomiary aktywności przeciwzakrzepowej mogą odzwierciedlać stężenia dabigatranu i dostarczać wskazówek do oceny ryzyka krwawienia, tj. przekroczenie 90. percentyla minimalnego stężenia dabigatranu lub badanie parametru krzepnięcia, np. APTT, mierzonego przy stężeniu minimalnym (wartości graniczne APTT podano w punkcie 4.4, w tabeli 4), jest uważane za związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia.

Profilaktyka pierwotna ŻChZZ w chirurgii ortopedycznej

Średnia geometryczna maksymalnego stężenia dabigatranu w osoczu w stanie stacjonarnym (po 3. dniu), mierzona około 2 godziny po podaniu 220 mg dabigatranu eteksylanu, wynosiła 70,8 ng/mL i mieściła się w zakresie 35,2-162 ng/mL (25.-75. percentyl). Średnia geometryczna najmniejszego stężenia dabigatranu, mierzona pod koniec okresu dawkowania (tj. 24 godziny po podaniu dawki 220 mg dabigatranu), wynosiła średnio 22,0 ng/mL i mieściła się w zakresie 13,0-35,7 ng/mL (25.-75. percentyl).

W dedykowanym badaniu przeprowadzonym wyłącznie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny, CrCL 30-50 mL/minutę) leczonych dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg raz na dobę, średnia geometryczna najniższego stężenia dabigatranu, mierzona pod koniec okresu dawkowania, wynosiła średnio 47,5 ng/mL i mieściła się w zakresie 29,6-72,2 ng/mL (25.-75. percentyl).

U pacjentów leczonych dabigatranem eteksylanem w dawce 220 mg raz na dobę w ramach profilaktyki ŻChZZ po zabiegu endoprotezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego,

- 90. percentyl stężenia dabigatranu w osoczu wynosił 67 ng/mL, mierzony przy najmniejszym stężeniu (20-28 godzin po podaniu poprzedniej dawki) (patrz punkty 4.4 i 4.9),
- 90. percentyl APTT mierzony przy najmniejszym stężeniu (20-28 godzin po podaniu poprzedniej dawki) wynosił 51 sekund, co stanowi 1,3-krotność górnej granicy normy.

Nie mierzono ECT u pacjentów leczonych dabigatranem eteksylanem w dawce 220 mg raz na dobę w ramach profilaktyki ŻChZZ po zabiegu endoprotezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego.

Profilaktyka 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 dabigatranu w osoczu w stanie stacjonarnym, mierzona około 2 godziny po podaniu dabigatranu eteksylanu w dawce 150 mg dwa razy na dobę, wynosiła 175 ng/mL i mieściła się w zakresie 117-275 ng/mL (25.-75. percentyl). Średnia geometryczna najmniejszego stężenia dabigatranu, mierzona rano przy najmniejszym stężeniu, pod koniec okresu dawkowania (tj. 12 godzin po podaniu wieczornej dawki 150 mg dabigatranu), wynosiła średnio 91,0 ng/mL i mieściła się w zakresie 61,0-143 ng/mL (25.-75. percentyl).

U pacjentów z NVAF leczonych w ramach profilaktyki udaru i zatorowości systemowej dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg dwa razy na dobę,

- 90. percentyl stężenia dabigatranu w osoczu mierzony przy najmniejszym stężeniu (10-16 godzin po podaniu poprzedniej dawki) wynosił około 200 ng/mL,
- wartość ECT mierzona przy najmniejszym stężeniu (10-16 godzin po podaniu poprzedniej dawki), około 3-krotnie przekraczająca górną granicę normy odnosi się do obserwowanego 90. percentyla wydłużenia ECT wynoszącego 103 sekundy,
- współczynnik APTT przekraczający 2-krotność górnej granicy normy (wydłużenie APTT o

około 80 sekund), mierzony przy najmniejszym stężeniu (10-16 godzin po podaniu poprzedniej dawki), odzwierciedla 90. percentyl obserwowanych wartości.

Leczenie ŻŻG i ZP oraz profilaktyka nawrotu ŻŻG i ZP u osób dorosłych (ŻŻG/ZP)

U pacjentów leczonych z powodu ŻŻG i ZP dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg dwa razy na dobę, średnia geometryczna najmniejszego stężenia dabigatranu, mierzona w okresie 10-16 godzin po podaniu dawki, pod koniec okresu dawkowania (tj. 12 godzin po podaniu wieczornej dawki 150 mg dabigatranu), wynosiła średnio 59,7 ng/mL i mieściła się w zakresie 38,6-94,5 ng/mL (25.-75. percentyl). W leczeniu ŻŻG i ZP dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg dwa razy na dobę,

- 90. percentyl stężenia dabigatranu w osoczu mierzony przy najmniejszym stężeniu (10-16 godzin po podaniu poprzedniej dawki) wynosił około 146 ng/mL,
- wartość ECT mierzona przy najmniejszym stężeniu (10-16 godzin po podaniu poprzedniej dawki), około 2,3-krotnie wyższa niż wartość wyjściowa, odnosi się do obserwowanego 90. percentyla wydłużenia ECT wynoszącego 74 sekundy,
- 90. percentyl APTT mierzony przy najmniejszym stężeniu (10-16 godzin po podaniu poprzedniej dawki) wynosił 62 sekundy, co stanowi 1,8-krotność wartości wyjściowej.

Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów leczonych w ramach profilaktyki nawrotów ŻŻG i ZP za pomocą dabigatranu eteksylanu w dawce 150 mg dwa razy na dobę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Pochodzenie etniczne

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic między pacjentami rasy kaukaskiej, Afroamerykanami, Latynosami, Japończykami lub Chińczykami.

Badania kliniczne dotyczące profilaktyki ŻChZZ po dużych zabiegach endoprotezoplastyki

W 2 dużych randomizowanych, potwierdzających dawkę badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych pacjenci poddawani planowym dużym operacjom ortopedycznym (jedno badanie dotyczyło zabiegów endoprotezoplastyki stawu kolanowego, a drugie - zabiegów endoprotezoplastyki stawu biodrowego) otrzymywali 75 mg lub 110 mg dabigatranu eteksylanu w ciągu 1-4 godzin od operacji, a następnie 150 mg lub 220 mg raz na dobę po zapewnieniu hemostazy lub enoksaparynę w dawce 40 mg w dniu poprzedzającym operację, a następnie codziennie.

W badaniu RE-MODEL (endoprotezoplastyka stawu kolanowego) leczenie trwało 6-10 dni, a w badaniu RE-NOVATE (endoprotezoplastyka stawu biodrowego) 28-35 dni. Łącznie leczono odpowiednio 2 076 pacjentów (staw kolanowy) i 3 494 (staw biodrowy).

Pierwszorzędowym punktem końcowym w obu badaniach było połączenie wszystkich epizodów ŻChZZ (w tym zatorowość płucna [ZP], proksymalna i dystalna zakrzepica żył głębokich [ŻŻG], niezależnie od tego, czy objawowa czy bezobjawowa, wykryta w rutynowej wenografii) oraz zgonów z jakiegokolwiek przyczyny. Drugorzędowym punktem końcowym było połączenie poważnych epizodów ŻChZZ (w tym ZP i proksymalna ŻŻG, niezależnie od tego, czy objawowa czy bezobjawowa, wykryta w rutynowej wenografii) oraz zgonów związanych z ŻChZZ; ten punkt końcowy uznano za bardziej istotny klinicznie.

Wyniki obu badań wykazały, że działanie przeciwwzakrzepowe dabigatranu eteksylanu w dawkach 220 mg i 150 mg było statystycznie co najmniej równoważne do działania enoksaparyny pod względem wszystkich epizodów ŻChZZ i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny. Estymacja punktowa częstości występowania poważnych epizodów ŻChZZ i zgonów związanych z ŻChZZ dla dawki 150 mg była nieco gorsza niż w przypadku enoksaparyny (tabela 19). Lepsze wyniki zaobserwowano w przypadku dawki 220 mg, gdzie estymacja punktowa poważnych epizodów ŻChZZ była nieco lepsza niż w przypadku enoksaparyny (tabela 19).

Badania kliniczne zostały przeprowadzone na populacji pacjentów w wieku średnio >65 lat.

W badaniach klinicznych fazy 3 nie stwierdzono różnic pod względem skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pomiędzy mężczyznami i kobietami.

W badanej populacji pacjentów w badaniach RE-MODEL i RE-NOVATE (5 539 leczonych pacjentów) u 51% osób występowało współistniejące nadciśnienie tętnicze, 9% - cukrzyca, u 9% - choroba wieńcowa, a u 20% stwierdzono niewydolność żylną w wywiadzie. Żadna z tych chorób nie wpływała na działanie dabigatranu w profilaktyce ŻChZZ lub zmniejszaniu częstości krwawień.

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

Dane dotyczące punktu końcowego obejmującego wszystkie epizody ŻChZZ i zgony z dowolnej przyczyny przedstawiono w tabeli 20.

Dane dla potwierdzonych punktów końcowych obejmujących duże krwawienia przedstawiono w tabeli 21 poniżej.

Tabela 19: Analiza poważnych epizodów ŻChZZ i zgonów związanych z ŻChZZ w trakcie leczenia w badaniach RE-MODEL i RE-NOVATE dotyczących chirurgii ortopedycznej

Badanie	Dabigatran eteksylan 220 mg raz na dobę	Dabigatran eteksylan 150 mg raz na dobę	Enoksaparyna 40 mg
RE-NOVATE (staw biodrowy)			
N	909	888	917
Częstość występowania zdarzeń (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Współczynnik ryzyka w porównaniu z enoksaparyną	0,78	1,09	
95% CI	0,48, 1,27	0,70, 1,70	
RE-MODEL (staw kolanowy)			
N	506	527	511
Częstość występowania zdarzeń (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Współczynnik ryzyka w porównaniu z enoksaparyną	0,73	1,08	
95% CI	0,36, 1,47	0,58, 2,01	

Tabela 20: Analiza wszystkich epizodów ŻChZZ i zgonów z dowolnej przyczyny w trakcie leczenia w badaniach RE-NOVATE i RE-MODEL dotyczących chirurgii ortopedycznej

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

Tabela 21: Duże incydenty krwawienia w zależności od 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 (staw biodrowy)			
Liczba leczonych pacjentów N	1 146	1 163	1 154
Liczba dużych krwawień N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (staw kolanowy)			
Liczba leczonych pacjentów N	679	703	694
Liczba dużych krwawień N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

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

Dowody kliniczne potwierdzające skuteczność dabigatranu eteksylanu pochodzą z badania RE-LY (ang. *Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy* - randomizowana ocena długotrwałego leczenia przeciwzakrzepowego), wieloośrodkowego, międzynarodowego, randomizowanego badania w grupach równoległych dwóch zaślepionych dawek dabigatranu eteksylanu (110 mg i 150 mg dwa razy na dobę) w porównaniu z warfaryną podawaną metodą otwartej próby u pacjentów z migotaniem przedsionków z grupy umiarkowanego lub wysokiego ryzyka udaru i zatorowości systemowej. Głównym celem tego badania było ustalenie, czy dabigatran eteksylan był co najmniej równoważny w porównaniu z warfaryną pod względem zmniejszania częstości występowania złożonego punktu końcowego obejmującego udar i zatorowość systemową. Przeanalizowano również przewagę statystyczną.

W badaniu RE-LY randomizacji poddano łącznie 18 113 pacjentów w wieku średnio 71,5 roku i ze średnim wynikiem w skali CHADS₂ wynoszącym 2,1. Populacja pacjentów składała się w 64% z mężczyzn, w 70% z osób rasy kaukaskiej i w 16% z osób rasy azjatyckiej.

W przypadku pacjentów randomizowanych do leczenia warfaryną 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 co najmniej równoważny w porównaniu z warfaryną pod względem zapobiegania udarom i zatorowości systemowej u osób z migotaniem przedsionków, zmniejszając ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego, całkowitego krwawienia i dużego krwawienia. Dawka 150 mg dwa razy na dobę znacząco zmniejsza ryzyko udaru niedokrwinnego i krwotocznego, zgonu z przyczyn naczyniowych, krwawienia wewnątrzczaszkowego i całkowitego krwawienia w porównaniu z warfaryną. Odsetek dużych krwawień przy tej dawce był porównywalny z warfaryną. Częstość występowania zawału mięśnia sercowego była nieznacznie zwiększona w przypadku stosowania dabigatranu eteksylanu w dawce 110 mg dwa razy na dobę oraz 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu z warfaryną (odpowiednio: współczynnik ryzyka 1,29; p=0,0929 i współczynnik ryzyka 1,27; p=0,1240). Wraz z poprawą monitorowania INR obserwowane korzyści ze stosowania dabigatranu eteksylanu w porównaniu z warfaryną maleją.

W tabelach 22-24 przedstawiono szczegółowo kluczowe wyniki w całej populacji:

Tabela 22: Analiza wystąpienia pierwszego 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 poddani randomizacji	6 015	6 076	6 022
Udar i (lub) zatorowość systemowa			
Częstość występowania zdarzeń (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Współczynnik ryzyka w porównaniu z warfaryną (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 wystąpienia pierwszego udaru niedokrwinnego lub krwotocznego w badaniu RE-LY.

	Dabigatran eteksylan 110 mg dwa razy na dobę	Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci poddani randomizacji	6 015	6 076	6 022
Udar			
Częstość występowania zdarzeń (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)

	Dabigatran eteksylan 110 mg dwa razy na dobę	Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Współczynnik ryzyka w porównaniu z warfaryną (95% CI)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
Wartość p	0,3553	0,0001	
Zatorowość systemowa			
Częstość występowania zdarzeń (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Współczynnik ryzyka w porównaniu z warfaryną (95% CI)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
Wartość p	0,3099	0,1582	
Udar niedokrwienny			
Częstość występowania zdarzeń (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Współczynnik ryzyka w porównaniu z warfaryną (95% CI)	1,13 (0,89, 1,42)	0,76 (0,59, 0,98)	
Wartość p	0,3138	0,0351	
Udar krwotoczny			
Częstość występowania zdarzeń (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Współczynnik ryzyka w porównaniu z warfaryną (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 zgonów z dowolnej przyczyny 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 poddani randomizacji	6 015	6 076	6 022
Zgon z dowolnej przyczyny			
Częstość występowania zdarzeń (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)

Współczynnik ryzyka w porównaniu z warfaryną (95% CI)	0,91 (0,80, 1,03)	0,88 (0,77, 1,00)	
Wartość p	0,1308	0,0517	
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych			
Częstość występowania zdarzeń (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Współczynnik ryzyka w porównaniu z warfaryną (95% CI)	0,90 (0,77, 1,06)	0,85 (0,72, 0,99)	
Wartość p	0,2081	0,0430	

% dotyczy rocznego odsetka zdarzeń

W tabelach 25-26 przedstawiono wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa w odpowiednich subpopulacjach: W przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego obejmującego udar i zatorowość systemową nie zidentyfikowano żadnych podgrup (w zależności od wieku, masy ciała, płci, czynności nerek, pochodzenia etnicznego itp.) z różnym współczynnikiem ryzyka w porównaniu z warfaryną.

Tabela 25: Współczynnik ryzyka i 95% CI dla udaru/zatorowości systemowej w podgrupach

Punkt końcowy	Dabigatran eteksylan 110 mg dwa razy na dobę w porównaniu z warfaryną	Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu z warfaryną
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 dotyczącego bezpieczeństwa w postaci dużego krwawienia wystąpiła interakcja między wpływem leczenia a wiekiem. Względne ryzyko krwawienia przy stosowaniu dabigatranu w porównaniu z warfaryną zwiększało się wraz z wiekiem. Ryzyko względne było największe u pacjentów w wieku ≥ 75 lat. Jednoczesne stosowanie leków przeciwplatek, ASA lub kłopidogrelu w przybliżeniu podwoiło częstość występowania dużych krwawień zarówno w przypadku dabigatranu eteksylanu, jak i warfaryny. Nie stwierdzono istotnej interakcji wpływu leczenia w podgrupach wyodrębnionych według czynności nerek i oceny punktowej w skali CHADS₂.

Tabela 26: Współczynnik ryzyka i 95% CI dla dużych krwawień w podgrupach

Punkt końcowy	Dabigatran eteksylan 110 mg dwa razy na dobę w porównaniu z warfaryną	Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu z warfaryną
Wiek (lata)		
<65	0,32 (0,18, 0,57)	0,35 (0,20, 0,61)
65 ≤ i < 75	0,71 (0,56, 0,89)	0,82 (0,66, 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84, 1,23)	1,19 (0,99, 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86, 1,51)	1,35 (1,03, 1,76)
CrCL (mL/minutę)		
30 ≤ i < 50	1,02 (0,79, 1,32)	0,94 (0,73, 1,22)
50 ≤ i < 80	0,75 (0,61, 0,92)	0,90 (0,74, 1,09)
≥ 80	0,59 (0,43, 0,82)	0,87 (0,65, 1,17)
Stosowanie ASA	0,84 (0,69, 1,03)	0,97 (0,79, 1,18)
Stosowanie kłopidogrelu	0,89 (0,55, 1,45)	0,92 (0,57, 1,48)

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

Badanie kontynuacyjne stanowiące przedłużenie badania RE-LY (RELY-ABLE) dostarczyło dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa dla kohorty pacjentów, którzy kontynuowali przyjmowanie dabigatranu eteksylanu w tej samej dawce, którą przydzielono im w badaniu RE-LY. Pacjenci kwalifikowali się do badania RELY-ABLE, jeśli nie odstawili na stałe badanego leku w czasie ostatniej wizyty w ramach badania RE-LY. Włączeni do badania pacjenci nadal otrzymywali tę samą dawkę dabigatranu eteksylanu co w leczeniu metodą podwójnie ślepej próby, którą przydzielono im losowo w badaniu RE-LY, przez okres do 43 miesięcy obserwacji po zakończeniu badania RE-LY (całkowity średni okres obserwacji w badaniach RE-LY i RELY-ABLE: 4,5 roku). Do badania włączono 5897 pacjentów, co stanowiło 49% pacjentów pierwotnie losowo przydzielonych do otrzymywania dabigatranu eteksylanu w badaniu RE-LY i 86% pacjentów kwalifikujących się do badania RELY-ABLE.

Podczas dodatkowego, 2,5-rocznego okresu leczenia w badaniu RELY-ABLE, z maksymalną ekspozycją wynoszącą ponad 6 lat (łącznie ekspozycja w badaniach RELY i RELY-ABLE), długoterminowy profil bezpieczeństwa dabigatranu eteksylanu został potwierdzony dla obu badanych dawek: 110 mg dwa razy na dobę i 150 mg dwa razy na dobę. Nie odnotowano żadnych nowych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa.

Zaobserwowana częstość zdarzeń, w tym dużych krwawień i innych krwawień, były zgodne ze częstościami obserwowanymi w badaniu RE-LY.

Dane z badań nieinterwencyjnych

W nieinterwencyjnym badaniu (GLORIA-AF) prospektywnie gromadzono (w drugiej fazie) dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności dotyczące pacjentów z nowo rozpoznanym NVAf przyjmujących dabigatran eteksylan w warunkach rzeczywistych. Do badania włączono 4 859 pacjentów przyjmujących dabigatran eteksylan (55% leczonych dawką 150 mg dwa razy na dobę, 43% leczonych dawką 110 mg dwa razy na dobę, 2% leczonych dawką 75 mg dwa razy na dobę). Pacjentów obserwowano przez 2 lata. Średnie wyniki w skali CHADS₂ i HAS-BLED wynosiły odpowiednio 1,9 i 1,2. Średni czas obserwacji pacjentów stosujących leczenie wynosił 18,3 miesiąca. Wskaźnik dużych krwawień wyniósł 0,97 na 100 pacjentolat. Krwawienie zagrażające życiu zgłaszano w 0,46 przypadków na 100 pacjentolat, krwotok wewnątrzczaszkowy w 0,17 przypadków na 100 pacjentolat, a krwawienie z przewodu pokarmowego w 0,60 przypadków na 100 pacjentolat. Wskaźnik udaru mózgu wyniósł 0,65 na 100 pacjentolat.

Ponadto w badaniu nieinterwencyjnym [Graham DJ i wsp., Circulation. 2015;131:157-164] u ponad 134 000 pacjentów w podeszłym wieku z NVAf w Stanach Zjednoczonych (co stanowiło okres obserwacji leczenia wynoszący ponad 37 500 pacjentolat) stosowanie dabigatranu eteksylanu (84%

pacjentów leczonych dawką 150 mg dwa razy na dobę, 16% pacjentów leczonych dawką 75 mg dwa razy na dobę) wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem udaru niedokrwinnego (współczynnik ryzyka 0,80, 95% przedział ufności [CI] 0,67-0,96), krwotoku wewnątrzczaszkowego (współczynnik ryzyka 0,34, CI 0,26-0,46) i zgonu (współczynnik ryzyka 0,86, CI 0,77-0,96) oraz ze zwiększonym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego (współczynnik ryzyka 1,28, CI 1,14-1,44) w porównaniu z warfaryną. Nie stwierdzono różnicy w przypadku dużych krwawień (współczynnik ryzyka 0,97, CI 0,88-1,07).

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

Pacjenci poddani przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. percutaneous coronary intervention, PCI) ze stentowaniem

Prospektywne, randomizowane badanie prowadzone metodą otwartej próby z zaślepieniem punktem końcowym (PROBE) (faza IIIb) oceniające dwulekową terapię dabigatranem eteksylanem (110 mg lub 150 mg dwa razy na dobę) w połączeniu z kłopidogrelem lub tikagrelor (antagonistą P2Y₁₂) w porównaniu z trójkową terapią warfaryną (dostosowaną względem INR 2,0-3,0) w połączeniu z kłopidogrelem lub tikagrelor i ASA zostało przeprowadzone z udziałem 2725 pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, którzy przeszli zabieg PCI ze stentowaniem (RE-DUAL PCI). Pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej dwulekową terapię zawierającą dabigatran eteksylan w dawce 110 mg dwa razy na dobę, do grupy otrzymującej dwulekową terapię zawierającą dabigatran eteksylan w dawce 150 mg dwa razy na dobę lub do grupy otrzymującej trójkową terapię z użyciem warfaryny. Pacjenci w podeszłym wieku spoza Stanów Zjednoczonych (≥ 80 lat we wszystkich krajach, ≥ 70 lat w Japonii) zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej dwulekową terapię zawierającą dabigatran eteksylan w dawce 110 mg lub do grupy otrzymującej trójkową terapię z użyciem warfaryny. Pierwszorzędnym punktem końcowym był złożony punkt końcowy w postaci dużych krwawień na podstawie definicji ISTH lub klinicznie istotnych zdarzeń krwotocznych innych niż duże krwawienie.

Częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego wynosiła 15,4% (151 pacjentów) w grupie otrzymującej dwulekową terapię zawierającą dabigatran eteksylan w dawce 110 mg w porównaniu z 26,9% (264 pacjentów) w grupie otrzymującej trójkową terapię z użyciem warfaryny (HR 0,52; 95% CI 0,42, 0,63; $p < 0,0001$ dla analizy co najmniej równoważności (ang. *non-inferiority*) i $p < 0,0001$ dla analizy wyższości (ang. *superiority*)) i 20,2% (154 pacjentów) w grupie otrzymującej dwulekową terapię zawierającą dabigatran eteksylan 150 mg w porównaniu z 25,7% (196 pacjentów) w odpowiedniej grupie otrzymującej trójkową terapię z użyciem warfaryny (HR 0,72; 95% CI 0,58, 0,88; $p < 0,0001$ dla analizy co najmniej równoważności i $p = 0,002$ dla analizy wyższości). W ramach analizy opisowej wskaźnik dużych krwawień według klasyfikacji TIMI (ang. *Thrombolysis In Myocardial Infarction*) był mniejszy w obu grupach stosujących dwulekową terapię zawierającą dabigatran eteksylan niż w grupie stosującej trójkową terapię z użyciem warfaryny: 14 zdarzeń (1,4%) w grupie otrzymującej dwulekową terapię zawierającą dabigatran eteksylan w dawce 110 mg w porównaniu z 37 zdarzeniami (3,8%) w grupie otrzymującej trójkową terapię z użyciem warfaryny (HR 0,37; 95% CI 0,20, 0,68; $p = 0,002$) i 16 zdarzeń (2,1%) w grupie otrzymującej dwulekową terapię zawierającą dabigatran eteksylan w dawce 150 mg w porównaniu z 30 zdarzeniami (3,9%) w odpowiedniej grupie otrzymującej trójkową terapię z użyciem warfaryny (HR 0,51; 95% CI 0,28, 0,93; $p = 0,03$). W obu grupach stosujących dwulekową terapię zawierającą dabigatran eteksylan odnotowano mniejszą częstość występowania krwotoków wewnątrzczaszkowych niż w odpowiedniej grupie stosującej trójkową terapię z użyciem warfaryny: 3 zdarzenia (0,3%) w grupie stosującej dwulekową terapię zawierającą dabigatran eteksylan w dawce 110 mg w porównaniu z 10 zdarzeniami (1,0%) w grupie stosującej trójkową terapię z użyciem warfaryny (HR 0,30; 95% CI 0,08, 1,07; $p = 0,06$) i 1 zdarzenie (0,1%) w grupie stosującej dwulekową terapię zawierającą dabigatran eteksylan w dawce 150 mg w porównaniu z 8 zdarzeniami (1,0%) w odpowiedniej grupie stosującej trójkową terapię z użyciem warfaryny (HR 0,12; 95% CI 0,02, 0,98; $p = 0,047$). Częstość występowania złożonego punktu końcowego dotyczącego skuteczności w postaci zgonu, incydentów zakrzepowo-zatorowych (zawał mięśnia sercowego, udar lub

zatorowość systemowa) lub nieplanowanej rewaskularyzacji w dwóch grupach stosujących dwulekową terapię zawierającą dabigatran eteksylan była co najmniej równoważna w porównaniu z grupą stosującą trójkową terapię z użyciem warfaryny (odpowiednio: 13,7% w porównaniu z 13,4%; HR 1,04; 95% CI: 0,84, 1,29; $p=0,0047$ dla analizy co najmniej równoważności). Nie stwierdzono różnic statystycznych w poszczególnych składowych punktu końcowego dotyczącego skuteczności pomiędzy grupami stosującymi dwulekową terapię zawierającą dabigatran eteksylan i trójkową terapię z użyciem warfaryny.

Badanie to wykazało, że dwulekowa terapia zawierająca dabigatran eteksylan i antagonistę P2Y₁₂ istotnie zmniejszyła ryzyko krwawienia w porównaniu z trójkową terapią zawierającą warfarynę, przy czym była co najmniej równoważna pod względem złożonego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego u pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy przeszli zabieg PCI ze stentowaniem.

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

Skuteczność i bezpieczeństwo badano w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, w grupach równoległych o nazwie RE-COVER i RE-COVER II. W badaniach tych porównywano stosowanie dabigatranu eteksylanu (150 mg dwa razy na dobę) z warfaryną (docelowy INR 2,0-3,0) u pacjentów z ostrą ZZG i (lub) ZP. Głównym celem tych badań było ustalenie, czy dabigatran eteksylan był co najmniej równoważny w porównaniu z warfaryną pod względem zmniejszania częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego w postaci nawrotu objawowej ZZG i (lub) ZP oraz związanych z nią zgonów w ciągu 6-miesięcznego okresu leczenia.

W badaniach RE-COVER i RE-COVER II randomizacji poddano łącznie 5 153 pacjentów, a 5 107 było leczonych.

Czas trwania leczenia stałą dawką dabigatranu wynosił 174,0 dni bez monitorowania krzepnięcia. W przypadku pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej warfarynę mediana czasu w zakresie terapeutycznym (INR 2,0 do 3,0) wyniosła 60,6%.

Badania wykazały, że leczenie dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg dwa razy na dobę było co najmniej równoważne w porównaniu z leczeniem warfaryną (zakres co najmniej równoważności dla badań RE-COVER i RE-COVER II: 3,6 dla różnicy ryzyka i 2,75 dla współczynnika ryzyka).

Tabela 27: Zbiorcza analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności (ŻChZZ obejmuje ZZG i (lub) ZP) do końca okresu obserwacji po zakończeniu leczenia w badaniach RE-COVER i RE-COVER II

	Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Leczeni pacjenci	2 553	2 554
Nawrót objawowej ŻChZZ i zgon związany z ŻChZZ	68 (2,7%)	62 (2,4%)
Współczynnik ryzyka w porównaniu z warfaryną (95% przedział ufności)	1,09 (0,77, 1,54)	
Drugorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności		
Nawrót objawowej ŻChZZ i zgon z dowolnej przyczyny	109 (4,3%)	104 (4,1%)

95% przedział ufności	3,52, 5,13	3,34, 4,91
Objawowa ŻŻG	45 (1,8%)	39 (1,5%)
95% przedział ufności	1,29, 2,35	1,09, 2,08
Objawowa ZP	27 (1,1%)	26 (1,0%)
95% przedział ufności	0,70, 1,54	0,67, 1,49
Zgony związane z ŻChZZ	4 (0,2%)	3 (0,1%)
95% przedział ufności	0,04, 0,40	0,02, 0,34
Zgon z dowolnej przyczyny	51 (2,0%)	52 (2,0%)
95% przedział ufności	1,49, 2,62	1,52, 2,66

Profilaktyka nawrotu ŻŻG i ZP u osób dorosłych (profilaktyka ŻŻG/ZP)

Przeprowadzono dwa randomizowane badania metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych z udziałem pacjentów wcześniej leczonych przeciwzakrzepowo. Badanie RE-MEDY, w którym stosowano warfarynę w grupie kontrolnej, obejmowało pacjentów leczonych już od 3 do 12 miesięcy i wymagających dalszego leczenia przeciwzakrzepowego, a badanie RE-SONATE, w którym w grupie kontrolnej stosowano placebo, obejmowało pacjentów leczonych już od 6 do 18 miesięcy inhibitorami witaminy K.

Celem badania RE-MEDY było porównanie bezpieczeństwa i skuteczności podawanego doustnie dabigatranu eteksylanu (150 mg dwa razy na dobę) z warfaryną (docelowy INR 2,0-3,0) w długoterminowym leczeniu i profilaktyce nawrotów objawowej ŻŻG i (lub) ZP. Łącznie 2 866 pacjentów zostało poddanych randomizacji, a 2 856 pacjentów było leczonych. Czas trwania leczenia dabigatranem eteksylanem wynosił od 6 do 36 miesięcy (mediana 534,0 dni). W przypadku pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej warfarynę mediana czasu w zakresie terapeutycznym (INR 2,0-3,0) wyniosła 64,9%.

Badanie RE-MEDY wykazało, że leczenie dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg dwa razy na dobę było co najmniej równoważne w porównaniu z leczeniem warfaryną (zakres co najmniej równoważności: 2,85 dla współczynnika ryzyka i 2,8 dla różnicy ryzyka).

Tabela 28: Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności (ŻChZZ obejmuje ŻŻG i (lub) ZP) do końca okresu obserwacji po zakończeniu leczenia w badaniu RE-MEDY

	Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Leczeni pacjenci	1 430	1 426
Nawrót objawowej ŻChZZ i zgon związany z ŻChZZ	26 (1,8%)	18 (1,3%)
Współczynnik ryzyka w porównaniu z warfaryną (95% przedział ufności)	1,44 (0,78, 2,64)	
Zakres co najmniej równoważności skuteczności	2,85	
Pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie po 18 miesiącach	22	17
Skumulowane ryzyko po 18 miesiącach (%)	1,7	1,4
Różnica ryzyka w porównaniu z warfaryną (%)	0,4	

95% przedział ufności		
Zakres co najmniej równoważności skuteczności	2,8	
Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności		
Nawrót objawowej ŻChZZ i zgon z dowolnej przyczyny	42 (2,9%)	36 (2,5%)
95% przedział ufności	2,12, 3,95	1,77, 3,48
Objawowa ŻŻG	17 (1,2%)	13 (0,9%)
95% przedział ufności	0,69, 1,90	0,49, 1,55
Objawowa ZP	10 (0,7%)	5 (0,4%)
95% przedział ufności	0,34, 1,28	0,11, 0,82
Zgony związane z ŻChZZ	1 (0,1%)	1 (0,1%)
95% przedział ufności	0,00, 0,39	0,00, 0,39
Zgon z dowolnej przyczyny	17 (1,2%)	19 (1,3%)
95% przedział ufności	0,69, 1,90	0,80, 2,07

Celem badania RE-SONATE była ocena większej skuteczności dabigatranu eteksyłanu w porównaniu z placebo w zapobieganiu nawrotom objawowej ŻŻG i (lub) ZP u pacjentów, którzy ukończyli już trwające od 6 do 18 miesięcy leczenie VKA. Planowana terapia polegała na podawaniu dabigatranu eteksyłanu w dawce 150 mg dwa razy na dobę przez 6 miesięcy bez konieczności monitorowania.

Badanie RE-SONATE wykazało większą skuteczność dabigatranu eteksyłanu w porównaniu z placebo w zapobieganiu nawrotom objawowej ŻŻG/ZP, w tym zgonom z niewyjaśnionej przyczyny, z zmniejszeniem ryzyka z 5,6% do 0,4% (zmniejszenie ryzyka względnego o 92% na podstawie współczynnika ryzyka) w okresie leczenia ($p < 0,0001$). Wszystkie analizy wtórne i analizy wrażliwości pierwszorzędowego punktu końcowego i wszystkich drugorzędowych punktów końcowych wykazały większą skuteczność dabigatranu eteksyłanu względem placebo. Badanie obejmowało obserwację przez 12 miesięcy po zakończeniu leczenia. Po odstawieniu badanego leku efekt utrzymywał się do końca obserwacji, co wskazuje, że początkowy wpływ leczenia dabigatranem eteksyłanem był trwały. Nie zaobserwowano efektu z odbicia. Pod koniec obserwacji częstość występowania ŻChZZ u pacjentów leczonych dabigatranem eteksyłanem wynosiła 6,9% w porównaniu z 10,7% w grupie stosującej placebo (współczynnik ryzyka 0,61 (95% CI 0,42, 0,88), $p = 0,0082$).

Tabela 29: Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności (ŻChZZ obejmuje ŻŻG i (lub) ZP) do końca okresu obserwacji po zakończeniu leczenia w badaniu RE-SONATE

	Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Placebo
Leczeni pacjenci	681	662
Nawrót objawowej ŻChZZ i zgony w wyniku ŻChZZ	3 (0,4%)	37 (5,6%)
Współczynnik ryzyka w porównaniu z placebo (95% przedział ufności)	0,08 (0,02, 0,25)	
Wartość p dla większej skuteczności (<i>superiority</i>)	<0,0001	
Drugorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności		
Nawrót objawowej ŻChZZ i zgon z dowolnej przyczyny	3 (0,4%)	37 (5,6%)
95% przedział ufności	0,09, 1,28	3,97, 7,62
Objawowa ŻŻG	2 (0,3%)	23 (3,5%)
95% przedział ufności	0,04, 1,06	2,21, 5,17
Objawowa ZP	1 (0,1%)	14 (2,1%)
95% przedział ufności	0,00, 0,82	1,16, 3,52
Zgony związane z ŻChZZ	0 (0)	0 (0)
95% przedział ufności	0,00, 0,54	0,00, 0,56
Zgon z niewyjaśnionej przyczyny	0 (0)	2 (0,3%)
95% przedział ufności	0,00, 0,54	0,04, 1,09
Zgon z dowolnej przyczyny	0 (0)	2 (0,3%)
95% przedział ufności	0,00, 0,54	0,04, 1,09

Badania kliniczne dotyczące profilaktyki choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca

W badaniu II fazy oceniano dabigatran eteksylan i warfarynę łącznie u 252 pacjentów po przebytej niedawno operacji wszczepienia zastawki mechanicznej (tj. w trakcie obecnego pobytu w szpitalu) oraz u pacjentów, którzy przeszli operację wszczepienia mechanicznej zastawki serca ponad trzy miesiące temu. W przypadku stosowania dabigatranu eteksylanu zaobserwowano więcej zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (głównie udarów i objawowej/bezobjawowej zakrzepicy sztucznej zastawki) oraz więcej zdarzeń krwotocznych niż w przypadku stosowania warfaryny. U pacjentów we wczesnym okresie pooperacyjnym duże krwawienia objawiały się głównie jako krwotoczne wysięki osierdziowe, szczególnie u pacjentów, którzy wcześniej rozpoczęli stosowanie dabigatranu eteksylanu (tj. w 3. dniu) po operacji wymiany zastawki serca (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Badania kliniczne dotyczące profilaktyki ŻChZZ po dużych zabiegach endoprotezoplastyki Profilaktyka udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF z jednym lub więcej czynnikami ryzyka

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań dabigatranu eteksylanu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu do pierwotnej profilaktyki ŻChZZ u pacjentów poddanych planowemu zabiegowi endoprotezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego oraz we wskazaniu profilaktyki udarów i zatorowości systemowej u pacjentów z NVAF (patrz punkt 4.2 w celu uzyskania informacji na temat stosowania u dzieci i młodzieży).

Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotu ŻChZZ u dzieci i młodzieży

Badanie DIVERSITY przeprowadzono w celu wykazania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabigatranu eteksylanu w porównaniu ze standardową metodą leczenia ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat. Badanie zostało zaprojektowane jako otwarte, randomizowane, prowadzone w grupach równoległych, mającym na celu potwierdzenie co najmniej równoważności (ang. *non-inferiority*). Pacjenci włączeni do badania byli randomizowani w stosunku 2:1 do grupy stosującej odpowiednią dla wieku postać farmaceutyczną (kapsułki, granulat powlekany lub roztwór doustny) dabigatranu eteksylanu (dawki dostosowane do wieku i masy ciała) lub do grupy otrzymującej standardowe leczenie obejmujące heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH) lub antagonistów witaminy K (VKA) lub fondaparynuks (1 pacjent w wieku 12 lat). Pierwszorzędowym punktem końcowym był złożony punkt końcowy obejmujący pacjentów, u których nastąpiło całkowite rozpuszczenie skrzepliny, nie nastąpił nawrót ŻChZZ, ani nie stwierdzono zgonu związanego z ŻChZZ. Kryteria wykluczenia obejmowały aktywne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu i ropień wewnątrzczaszkowy.

Łącznie randomizacji poddano 267 pacjentów. Spośród nich 176 pacjentów było leczonych dabigatranem eteksylanem, a 90 pacjentów standardową metodą leczenia (1 zrandomizowany pacjent nie był leczony). 168 pacjentów było w wieku od 12 do poniżej 18 lat, 64 pacjentów od 2 do poniżej 12 lat, a 35 pacjentów było w wieku poniżej 2 lat.

Spośród 267 randomizowanych pacjentów 81 pacjentów (45,8%) w grupie stosującej dabigatran eteksylan i 38 pacjentów (42,2%) w grupie stosującej standardowe leczenie spełniło kryteria złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego (całkowite rozpuszczenie skrzepliny, brak nawrotu ŻChZZ i brak zgonu związanego z ŻChZZ). Odpowiednia różnica w zakresie częstości występowania wykazała co najmniej równoważność dabigatranu eteksylanu w porównaniu z leczeniem standardowym. Spójne wyniki obserwowano również ogółem w podgrupach: nie stwierdzono istotnych różnic w efektach leczenia w podgrupach wyodrębnionych według wieku, płci, regionu i występowania niektórych czynników ryzyka. W 3 różnych grupach wiekowych odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności w grupach stosujących dabigatran eteksylan i standardowe leczenie wynosił odpowiednio 13/22 (59,1%) i 7/13 (53,8%) dla pacjentów od urodzenia do <2 lat, 21/43 (48,8%) i 12/21 (57,1%) dla pacjentów w wieku od 2 do <12 lat oraz 47/112 (42,0%) i 19/56 (33,9%) dla pacjentów w wieku od 12 do <18 lat.

Potwierdzone duże krwawienia zgłoszono u 4 pacjentów (2,3%) w grupie otrzymującej dabigatran eteksylan i u 2 pacjentów (2,2%) w grupie otrzymującej standardowe leczenie. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w czasie do wystąpienia pierwszego dużego krwawienia. U trzydziestu ośmiu pacjentów (21,6%) w grupie stosującej dabigatran eteksylan i u 22 pacjentów (24,4%) w grupie otrzymującej leczenie standardowe potwierdzono wystąpienie jakiegokolwiek krwawienia, z których większość sklasyfikowano jako małe krwawienie. Złożony punkt końcowy w postaci potwierdzonego dużego krwawienia lub klinicznie istotnego krwawienia innego niż duże (podczas leczenia) odnotowano u 6 (3,4%) pacjentów w grupie stosującej dabigatran eteksylan i u 3 (3,3%) pacjentów w grupie otrzymującej leczenie standardowe.

Przeprowadzono otwarte, prospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe badanie III fazy w jednej grupie

(1160.108) w celu oceny bezpieczeństwa stosowania dabigatranu eteksylanu w profilaktyce nawrotu ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat. Do badania mogli być włączani pacjenci, którzy wymagali dalszego leczenia przeciwzakrzepowego z powodu występowania klinicznego czynnika ryzyka po zakończeniu wstępnego leczenia potwierdzonej ŻChZZ (przez co najmniej 3 miesiące) lub po zakończeniu badania DIVERSITY. Kwalifikujący się pacjenci otrzymywali dabigatran eteksylan w postaci farmaceutycznej odpowiedniej dla wieku (kapsułki, granulat powlekany lub roztwór doustny) i w dawkach dostosowanych do wieku i masy ciała do czasu ustąpienia klinicznego czynnika ryzyka lub maksymalnie do 12 miesięcy. Pierwszorządowe punkty końcowe badania obejmowały nawrót VTE, duże i małe krwawienia oraz śmiertelność (ogólną i związaną ze zdarzeniami zakrzepowymi lub zakrzepowo-zatorowymi) po 6 i 12 miesiącach. Zdarzenia te były oceniane przez niezależną komisję orzekającą nieznającą przydziału pacjentów do grup terapeutycznych.

Ogółem do badania włączono 214 pacjentów, w tym 162 pacjentów w grupie wiekowej 1 (od 12 do poniżej 18 lat), 43 pacjentów w grupie wiekowej 2 (od 2 do poniżej 12 lat) i 9 pacjentów w grupie wiekowej 3 (od urodzenia do poniżej 2 lat). W trakcie leczenia u 3 pacjentów (1,4%) wystąpił potwierdzony przez komisję orzekającą nawrót ŻChZZ w ciągu pierwszych 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Zdarzenia krwotoczne potwierdzone przez komisję orzekającą w trakcie leczenia zgłoszono u 48 pacjentów (22,5%) w ciągu pierwszych 12 miesięcy. Większość zdarzeń krwotocznych stanowiły małe krwawienia. U 3 pacjentów (1,4%) w ciągu pierwszych 12 miesięcy wystąpiło duże krwawienie potwierdzone przez komisję orzekającą. W przypadku 3 pacjentów (1,4%) potwierdzone przez komisję orzekającą klinicznie istotnego krwawienia innego niż duże zgłoszono w ciągu pierwszych 12 miesięcy. Nie wystąpiły żadne zgony w trakcie leczenia. W okresie leczenia u 3 pacjentów (1,4%) wystąpił zespół pozakrzepowy (ang. *post-thrombotic syndrome*, PTS) lub pogorszenie PTS w ciągu pierwszych 12 miesięcy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym dabigatran eteksylan jest szybko i całkowicie przekształcany do dabigatranu, który jest czynną postacią leku w osoczu. Rozszczepienie proleku dabigatranu eteksylanu w drodze hydrolizy katalizowanej esterazą do substancji czynnej dabigatranu jest dominującą reakcją metaboliczną. Bezwzględna biodostępność dabigatranu po podaniu doustnym dabigatranu eteksylanu wynosiła około 6,5%. Po doustnym podaniu dabigatranu eteksylanu zdrowym ochotnikom profil farmakokinetyczny dabigatranu w osoczu charakteryzuje się szybkim zwiększaniem stężenia osoczowego, gdzie C_{max} zostaje osiągnięte w ciągu 0,5 do 2,0 godzin po podaniu.

Wchłanianie

Badanie oceniające pooperacyjne wchłanianie dabigatranu eteksylanu, 1-3 godziny po zabiegu chirurgicznym, wykazało stosunkowo powolne wchłanianie w porównaniu z wchłanianiem u zdrowych ochotników, wykazując jednolity profil zmian stężenia osoczowego w czasie, bez wysokich maksymalnych stężeń w osoczu. Maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po 6 godzinach od podania w okresie pooperacyjnym z powodu oddziaływania czynników takich jak znieczulenie, porażenie mięśni przewodu pokarmowego i efekty zabiegu chirurgicznego, niezależnie od postaci podawanego doustnie produktu leczniczego. W kolejnym badaniu wykazano, że powolne i opóźnione wchłanianie występuje zwykle tylko w dniu operacji. W kolejnych dniach wchłanianie dabigatranu następuje szybko, a maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest w ciągu 2 godzin po podaniu produktu leczniczego.

Pokarm nie wpływa na biodostępność dabigatranu eteksylanu, ale opóźnia czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu o 2 godziny.

C_{max} i AUC były proporcjonalne do dawki.

Przyjmowanie peletek bez otoczki kapsułki z hydroksypropylometylocelulozy (HPMC) może zwiększać biodostępność po podaniu doustnym o 75% po podaniu pojedynczej dawki i o 37% w stanie stacjonarnym w porównaniu z referencyjnym preparatem w postaci kapsułek. W związku z tym podczas stosowania w warunkach klinicznych należy zawsze zachować

integralność kapsulek HPMC, aby uniknąć niezamierzonego zwiększenia biodostępności dabigatranu eteksyłanu (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Zaobserwowano małe (34-35%) niezależne od stężenia wiązanie dabigatranu z ludzkimi białkami osocza. Objętość dystrybucji dabigatranu wynosząca 60-70 L przekraczała objętość całkowitej ilości wody w organizmie, co wskazuje na umiarkowaną dystrybucję dabigatranu w tkankach.

Metabolizm

Metabolizm i wydalanie dabigatranu badano po podaniu pojedynczej dożylniej dawki znakowanego radioaktywnie dabigatranu u zdrowych mężczyzn. Po podaniu dożylnym radioaktywność pochodząca z dabigatranu była eliminowana głównie z moczem (85%). Wydalanie z kałem dotyczyło 6% podanej dawki. Odzysk radioaktywności całkowitej wahał się w przedziale 88-94% podanej dawki w okresie do 168 godzin po podaniu dawki.

Dabigatran ulega sprzężeniu, tworząc farmakologicznie czynne acyloglukuronidy. Istnieją cztery izomery pozycyjne, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acyloglukuronid, z których każdy stanowi mniej niż 10% całkowitego stężenia dabigatranu w osoczu. Ślady innych metabolitów były wykrywalne tylko przy użyciu bardzo czułych metod analitycznych. Dabigatran jest wydany głównie w postaci niezmienionej z moczem, z szybkością około 100 mL/minutę odpowiadającą współczynnikowi przesączania kłębuszkowego.

Eliminacja

Wartości stężenia dabigatranu w osoczu zmniejszały się dwuwymiarowo, przy czym średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 11 godzin u zdrowych osób w podeszłym wieku. Po wielokrotnym podaniu obserwowano okres półtrwania w fazie eliminacji wynoszący około 12-14 godzin. Okres półtrwania był niezależny od dawki. Okres półtrwania wydłuża się, jeśli czynność nerek jest zaburzona, jak pokazano w tabeli 30.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek

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

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

Tabela 30: Okres półtrwania całkowitego dabigatranu u osób zdrowych i osób z zaburzeniami czynności nerek.

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

Dodatkowo, ekspozycja na dabigatran (w najmniejszym i maksymalnym stężeniu) została

oceniona w prospektywnym, otwartym, randomizowanym badaniu farmakokinetycznym u pacjentów z NVAF z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (zdefiniowanymi jako klirens kreatyniny [CrCl] 15-3 mL/minutę) otrzymujących dabigatran eteksylan w dawce 75 mg dwa razy na dobę. W wyniku stosowania tego schematu leczenia średnia geometryczna minimalnego stężenia mierzonego bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki wynosiła 155 ng/mL (gCV 76,9%), a średnia geometryczna maksymalnego stężenia mierzonego dwie godziny po podaniu ostatniej dawki wynosiła 202 ng/mL (gCV 70,6%).

Klirens dabigatranu w wyniku hemodializy badano u 7 dorosłych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD) bez migotania przedsionków. Hemodializa trwała 4 godziny i przeprowadzono ją z szybkością przepływu dializatu 700 mL/minutę oraz z szybkością przepływu krwi 200 mL/minutę lub 350-390 mL/minutę. Spowodowało to usunięcie odpowiednio od 50% do 60% stężenia dabigatranu. Ilość substancji usuniętej w drodze dializy jest proporcjonalna do szybkości przepływu krwi do wartości 300 mL/minutę. Aktywność przeciwzakrzepowa dabigatranu zmniejszała się wraz ze zmniejszeniem stężenia w osoczu, a zabieg nie miał wpływu na stosunek PK/PD.

Mediana CrCL w badaniu RE-LY wynosiła 68,4 mL/minutę. U niemal połowy (45,8%) pacjentów w badaniu RE-LY wartość CrCL wynosiła >50-<80 mL/minutę. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCL między 30 a 50 mL/minutę) stężenie dabigatranu w osoczu przed i po podaniu dawki było średnio - odpowiednio - 2,29-krotnie i 1,81-krotnie większe w porównaniu z pacjentami bez zaburzeń czynności nerek (CrCL $\geq$ 80 mL/minutę).

Mediana CrCL w badaniu RE-COVER wynosiła 100,3 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 między 30 a 50 mL/minutę). U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek w stanie stacjonarnym stężenie dabigatranu w osoczu przed podaniem dawki było średnio - odpowiednio - 1,7-krotnie i 3,4-krotnie większe w porównaniu z pacjentami z CrCL >80 mL/minutę. Podobne wartości dla CrCL odnotowano 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 i RE-SONATE - odpowiednio - u 22,9% i 22,5% pacjentów wartość CrCL wynosiła >50-<80 mL/minutę, a u 4,1% i 4,8% pacjentów wartość CrCL wynosiła między 30 a 50 mL/minutę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Szczegółowe badania farmakokinetyczne fazy I z udziałem osób w podeszłym wieku wykazały wzrost AUC o 40-60% i C_{max} o ponad 25% w porównaniu z osobami młodymi.

Wpływ wieku na ekspozycję na dabigatran został potwierdzony w badaniu RE-LY, w którym odnotowano o około 31% większe stężenie minimalne u osób w wieku $\geq$ 75 lat i o około 22% mniejsze stężenie minimalne u osób <65 lat w porównaniu z osobami w wieku od 65 do 75 lat (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaobserwowano zmian w ekspozycji na dabigatran u 12 dorosłych osób z umiarkowaną niewydolnością wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) w porównaniu z 12 osobami z grupy kontrolnej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Masa ciała

Stężenia minimalne dabigatranu były o około 20% mniejsze u dorosłych pacjentów o masie ciała >100 kg w porównaniu z pacjentami o masie ciała wynoszącej 50-100 kg. Większość (80,8%) uczestników należała do kategorii $\geq$ 50 kg i <100 kg, przy czym nie wykryto wyraźnej różnicy (patrz punkty 4.2 i 4.4). Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące dorosłych pacjentów o masie

ciała <50 kg.

Płeć

Ekspozycja na substancję czynną w badaniach profilaktyki pierwotnej ŻChZZ była o około 40% do 50% większa u pacjentek. Nie zaleca się jednak dostosowywania dawki. W populacji pacjentów z migotaniem przedsionków, u kobiet odnotowano średnio o 30% większe stężenie minimalne i po podaniu dawki. Nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 4.2).

Pochodzenie etniczne

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic między pacjentami rasy kaukaskiej, Afroamerykanami, Latynosami, Japończykami lub Chińczykami pod względem farmakokinetyki i farmakodynamiki dabigatranu.

Dzieci i młodzież

Doustne podawanie dabigatranu eteksylanu zgodnie z algorytmem dawkowania określonym w protokole skutkowało ekspozycją w zakresie obserwowanym u osób dorosłych z ZZG / ZP. W oparciu o zbiorczą analizę danych farmakokinetycznych z badań DIVERSITY i 1160.108, obserwowana średnia geometryczna minimalnej 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 i od 12 do <18 lat.

Interakcje farmakokinetyczne

Badania interakcji *in vitro* nie wykazały hamowania lub indukcji głównych izoenzymów cytochromu P450. Zostało to potwierdzone w badaniach *in vivo* z udziałem zdrowych ochotników, u których nie stwierdzono żadnych interakcji między tym leczeniem a następującymi substancjami czynnymi: atorwastatyną (CYP3A4), digoksyną (interakcja z białkiem transportowym P-gp) i diklofenakiem (CYP2C9).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Efekty obserwowane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym wynikały z nasilonego działania farmakodynamicznego dabigatranu.

Zaobserwowano wpływ na płodność samic w postaci zmniejszenia liczby zagnieżdżeń zapłodnionego jaja i zwiększenia częstości utraty zapłodnionego jaja przed zagnieżdżeniem po podaniu dawki 70 mg/kg masy ciała (5-krotność całkowitej ekspozycji osoczowej w porównaniu z ekspozycją u pacjentów). W dawkach, które były toksyczne dla matek (5- do 10-krotnie większa ekspozycja osoczowa w porównaniu z ekspozycją u pacjentów), u szczurów i królików zaobserwowano zmniejszenie masy ciała i przeżywalności płodu, łącznie ze zwiększeniem liczby wad rozwojowych płodu. W badaniach pre- i postnatalnych zaobserwowano wzrost śmiertelności płodów po podaniu dawek toksycznych dla samic (dawka odpowiadająca 4-krotnie większej ekspozycji osoczowej niż ekspozycja obserwowana u pacjentów).

W badaniu toksyczności przeprowadzonym na młodych szczurach Han Wistar, śmiertelność była związana ze zdarzeniami krwotocznymi przy podobnych ekspozycjach, przy których krwawienia obserwowano u dorosłych zwierząt. Uważa się, że zarówno u dorosłych, jak i u młodych szczurów śmiertelność jest związana z nadmierną aktywnością farmakologiczną dabigatranu w połączeniu z działaniem sił mechanicznych podczas podawania leku. Dane z badania toksyczności u młodych nie wykazały zwiększonej wrażliwości na toksyczność ani toksyczności specyficznej dla młodych

zwierząt.

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

Dabigatran, czynna cząsteczka dabigatran eteksylan (w postaci mezylanu) nie ulega rozpadowi w środowisku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Kwas winowy (peletki)

Hydroksypropyloceluloza

Talk

Hypromeloza (typ 2910)

Osłonka kapsułki

Błękit brylantowy FCF (E 133)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Hypromeloza

Tusz do nadruku

Szelak

Glikol propylenowy

Amonu wodorotlenek stężony

Tlenek żelaza czarny (E 172)

Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierające 10, 30, 60 lub 180 kapsułek w tekturowym pudełku.

Perforowane blistry jednodawkowe z OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierające 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 lub 180 x 1 kapsułek, w tekturowym pudełku.

Butelki z białego polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z białą nieprzezroczystą zakrętką z polipropylenu (PP) zabezpieczającą przed dostępem dzieci z aluminiowym uszczelnieniem i ze środkiem pochłaniającym wilgoć (żel krzemionkowy), zawierające 100 lub 180 kapsułek, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Viatriś Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

28553

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 sierpnia 2024 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12 grudnia 2024 r.