

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dabigatran Etexilate Viatris, 150 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera dabigatran eteksylan w postaci mezylanu, co odpowiada 150 mg dabigatranu eteksylanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Twarda kapsułka z hypromelozy w rozmiarze 0 (około 21 mm) z jasnoniebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem i białym, nieprzezroczystym korpusem, wypełniona peletkami w kolorze od jasnożółtego do żółtawego, z nadrukiem „VTRS” nad „DC150” wykonanym czarnym tuszem na wieczku i korpusie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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 (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotów ZŻG i ZP u osób dorosłych.

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

Zalecane dawki dabigatranu eteksylanu we wskazaniach SPAF, ZZG i ZP przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1: Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku SPAF, ZZG 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 ZZG/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 ZZG/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, ZŻG i ZP przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2: Czas stosowania produktu leczniczego we wskazaniach SPAF i ZŻG/ZP

Wskazanie do stosowania	Czas stosowania
SPAF (profilaktyka udaru związanego z migotaniem przedsionków)	Leczenie należy kontynuować długotrwale.
ZŻG/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 ZŻG 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 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 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 eteksylan:

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)

Można przeprowadzić ablację cewnikową u pacjentów leczonych dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg dwa razy na dobę. Leczenia dabigatranem eteksylanem nie trzeba przerywać (patrz punkt 5.1).

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 1 powyżej.

Pacjenci z ryzykiem krwawienia

Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (patrz punkty 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2) należy ściśle monitorować 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 1 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 1 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 ($\text{CrCL} 50 \leq 80 \text{ mL/minutę}$). W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCL} 30\text{--}50 \text{ mL/minutę}$) zalecana dawka dabigatranu eteksylanu 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 dabigatranu eteksylanu do 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek 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 1 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 3. 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 3: 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 eteksylanu dabigatranem 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 3.

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 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.

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 dabigatran eteksylan:

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 (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, gdy 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, przebyte ostatnio uraz mózgu lub kręgosłupa, przebyte ostatnio zabieg chirurgiczny mózgu, kręgosłupa lub okulistyczny, przebyte ostatnio krwotok wewnątrzczaszkowy, stwierdzona lub podejrzewana obecność żylaków przełyku, żyłno-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 (fondaparynuksiem 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 eteksylan 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 eteksylanu 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 4) 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 4 podsumowano czynniki, które mogą zwiększać ryzyko krwotoku.

Tabela 4: 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 wsierdza • 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 4 powyżej). Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania dabigatranu eteksylanu z werapamilęm, 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 5 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 5: Wartości progowe badań krzepnięcia u dorosłych pacjentów mogące wskazywać na zwiększone ryzyko krwawienia.

Badanie (wartość minimalna)	Wskazanie
	SPAF (profilaktyka udarów w migotaniu przedsionków) i ZZG/ZP
dTT [ng/mL]	>200
ECT [x-krotność górnej granicy normy]	>3
APTT [x-krotność górnej granicy normy]	>2

INR	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. Nie ma konieczności przerywania leczenia dabigatranem eteksylanem (150 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 6 podsumowano zasady odstawiania produktu leczniczego przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dorosłych pacjentów.

Tabela 6: 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 7.

Tabela 7: 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.

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 dabigatranu eteksylanu 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 przeciwzakrzepowego podawanego pozajelitowo.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje za pośrednictwem białek transportowych

Dabigatran eteksylan jest substratem transportera błonowego P-gp. Oczekuje się, że jednoczesne podawanie inhibitorów P-gp (patrz tabela 8) spowoduje 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 8: Interakcje za pośrednictwem białek transportowych

<u>Inhibitory P-gp</u>	
<i>Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)</i>	
Ketokonazol	Ketokonazol zwiększał całkowite wartości $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} dabigatranu - odpowiednio - 2,38-krotnie i 2,35-krotnie po podaniu 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 2 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 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_{τ,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_{τ,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_{τ,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.
<u>Induktory P-gp</u>	
<i>Należy unikać jednoczesnego stosowania.</i>	
np. ryfampicyna, 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.
<u>Inhibitory proteazy, takie jak rytonawir</u>	
<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.
<u>Substrat P-gp</u>	
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 przeciwzkrzepowe 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 przeciwzkrzepowe, 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 eteksyłanu 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 przeciwplatek, ASA lub kłopidogrelu w przybliżeniu podwoiło częstość występowania dużych krwawień zarówno w przypadku dabigatranu eteksyłanu, 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 9: 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 eteksyłanu 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 eteksyłanem, jak i z warfaryną.
Kłopidogrel	U młodych, zdrowych ochotników płci męskiej jednoczesne podawanie dabigatranu eteksyłanu i kłopidogrelu nie powodowało dalszego wydłużenia czasu krwawienia włósniczkowego w porównaniu z kłopidogrelem w monoterapii. Ponadto wartości $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatranu oraz pomiary krzepliwości jako oddziaływania dabigatranu lub hamowania agregacji płytek jako oddziaływania kłopidogrelu pozostawały zasadniczo niezmiennione porównując leczenie skojarzone do odpowiadających mu monoterapii. Po podaniu dawki nasycającej 300 mg lub 600 mg kłopidogrelu 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 eteksyłanu 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 eteksyłanem. 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 eteksyłanu (pojedyncza dawka 220 mg). Większą aktywność anty-FXa/FIIa obserwowano po podaniu dabigatranu eteksyłanu po wstępnym leczeniu enoksaparyną w porównaniu z aktywnością po stosowaniu samego dabigatranu eteksyłanu. 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 10: Inne interakcje

<i>Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI)</i>	
SSRI, SNRI	SSRI i SNRI zwiększały ryzyko krwawienia w badaniu RE-LY we wszystkich leczonych grupach.
<i>Substancje wpływające na pH żołądka</i>	
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 eteksylanu dabigatranem 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 zagnieźdżeń zapłodnionego jaja i zwiększenia częstości utraty zapłodnionego jaja przed zagnieźdzeniem 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 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 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 12-15 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 11 przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowane na podstawie badań i danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu we wskazaniach: 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 11: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecany termin	Częstość występowania	
	Profilaktyka udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków	Leczenie i profilaktyka ZZG/ZP
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Niedokrwistość	Często	Niezbyt często
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Niezbyt często	Częstość nieznana
Małopłytkowość	Niezbyt często	Rzadko
Zmniejszenie hematokrytu	Rzadko	Częstość nieznana
Neutropenia	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Agranulocytoza	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego		
Nadwrażliwość na lek	Niezbyt często	Niezbyt często
Wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często
Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często
Reakcja anafilaktyczna	Rzadko	Rzadko
Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko	Rzadko
Pokrzywka	Rzadko	Rzadko
Skurcz oskrzeli	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego		
Krwotok wewnątrzczaszkowy	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe		
Krwiak	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Krwawienie z nosa	Często	Często
Krwioplucie	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Krwotok z przewodu pokarmowego	Często	Często
Ból brzucha	Często	Niezbyt często
Biegunka	Często	Niezbyt często
Niestrawność	Często	Często
Nudności	Często	Niezbyt często
Krwotok z odbytu	Niezbyt często	Często
Krwotok z żyłaków odbytu	Niezbyt często	Niezbyt często
Wrzód przewodu pokarmowego, w tym owrzodzenie przełyku	Niezbyt często	Niezbyt często
Zapalenie żołądka i przełyku	Niezbyt często	Niezbyt często
Choroba refluksowa przełyku	Niezbyt często	Niezbyt często
Wymioty	Niezbyt często	Niezbyt często
Dysfagia	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Nieprawidłowa czynność wątroby/ nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby	Niezbyt często	Niezbyt często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często	Niezbyt często

Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często	Niezbyt często
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	Rzadko	Niezbyt często
Hiperbilirubinemia	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Krwotok śródskórny	Często	Często
Łysienie	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Krwawienie dostawowe	Rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Krwotok w obrębie układu moczowo-płciowego, w tym krwimocz	Często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	Rzadko	Rzadko
Krwotok w miejscu cewnikowania	Rzadko	Rzadko
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
Krwotok pourazowy	Rzadko	Niezbyt często
Krwotok w miejscu nacięcia	Rzadko	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 udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej czynnikami ryzyka (SPAF)

W tabeli 12 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 12: 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 wewnątrczaszkowe	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 wewnątrczaszkowych 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 wewnątrczaszkowego 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 przeciwplatekcyjne 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 13 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 13: 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 wewnątrczaszkowe	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 doustnego). 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 14 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 14: 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 wewnątrczaszkowe	2 (0,1%)	4 (0,3%)	Nie można obliczyć*
Duże krwawienie z przewodu pokarmowego	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Nie można obliczyć*

Krwawienie zagrażające 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 15 przedstawiono zdarzenia krwotoczne w kluczowym badaniu RE-SONATE oceniającym profilaktykę ŻŻG 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 15: Zdarzenia krwotoczne w badaniu RE-SONATE oceniającym profilaktykę ŻŻG 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 wewnętrzne	0	0	Nie można obliczyć*
Duże krwawienie z przewodu	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 eteksylanu 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 eteksylanu 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 eteksylanem. Pacjenci otrzymywali dabigatran eteksylan 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 eteksylanem z powodu ŻChZZ i w ramach profilaktyki nawrotu ŻChZZ.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 16 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 16: Działania niepożądane

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

	Częstość występowania
Klasyfikacja układów i narządów / Zalecany termin	Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotu ŻChZZ u dzieci i młodzieży
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	
Krwotok w obrębie układu moczowo- płciowego, w tym krwiomocz	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	Częstość nieznana
Krwotok w miejscu cewnikowania	Częstość nieznana
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Krwotok 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 eteksylanu 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 eteksylanem. 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 eteksylanem 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 przeciwpłytkowych. 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 przeciwwzakrzepową dabigatranu po podaniu dożylnym i dabigatranu eteksydanu 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 przeciwwzakrzepowego. 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 przeciwwzakrzepowego dabigatranu. Test APTT ma jednak ograniczoną czułość i nie nadaje się do precyzyjnego ilościowego określania działania przeciwwzakrzepowego, 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 przeciwwzakrzepowej 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 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 eteksydanu 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 eteksydanem 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 ZZG i ZP oraz profilaktyka nawrotu ZZG i ZP u osób dorosłych (ZZG/ZP)

U pacjentów leczonych z powodu ZZG 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 ZZG 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 ZZG 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.

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 17-19 przedstawiono szczegółowo kluczowe wyniki w całej populacji:

Tabela 17: 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 18: 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)
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 niedokrwieny			
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 19: 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 20-21 przedstawiono wyniki pierwszorzędnego punktu końcowego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa w odpowiednich subpopulacjach: W przypadku pierwszorzędnego 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 20: 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 pierwszorzędnego 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 21: 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)
$65 \leq i < 75$	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)		
$30 \leq i < 50$	1,02 (0,79, 1,32)	0,94 (0,73, 1,22)
$50 \leq i < 80$	0,75 (0,61, 0,92)	0,90 (0,74, 1,09)
≥ 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, wielośrodkowe 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 poddawani ablacji cewnikowej w migotaniu przedsionków

Prospektywne, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe rozpoznawcze badanie z zaślepioną, rozstrzyganą centralnie oceną punktu końcowego (RE-CIRCUIT) przeprowadzono u 704 pacjentów poddanych ustabilizowanemu leczeniu przeciwzakrzepowemu. W badaniu porównano nieprzerwane stosowanie dabigatranu eteksylanu w dawce 150 mg dwa razy na dobę z nieprzerwanym stosowaniem warfaryny w dawce skorygowanej względem INR w przypadku ablacji przezcewnikowej w napadowym lub przetrwałym migotaniu przedsionków. Spośród 704 włączonych do badania pacjentów 317 poddano ablacji w migotaniu przedsionków przy nieprzerwanym stosowaniu dabigatranu, a 318 poddano ablacji w migotaniu przedsionków przy nieprzerwanym stosowaniu warfaryny. U wszystkich pacjentów przed ablacją cewnikową wykonano przezprzełykowe badanie echokardiograficzne (ang. *Trans-oesophageal Echocardiography*, TEE). Pierwszorzędowy punkt końcowy (potwierdzone duże krwawienie zgodnie z kryteriami ISTH) wystąpił u 5 (1,6%) pacjentów w grupie stosującej dabigatran eteksylan i u 22 (6,9%) pacjentów w grupie stosującej warfarynę (różnica ryzyka -5,3%); 95% CI -8,4, -2,2; p=0,0009). W grupie leczonej dabigatranem eteksylanem nie odnotowano żadnego przypadku udaru/zatorowości systemowej/przemijającego ataku niedokrwinnego (TIA) (złożony punkt końcowy), a w grupie stosującej warfarynę wystąpiło jedno zdarzenie (TIA) od czasu ablacji do 8 tygodni po ablacji. To badanie rozpoznawcze wykazało, że stosowanie dabigatranu eteksylanu wiązało się ze znacznym zmniejszeniem częstości występowania dużych krwawień w porównaniu z warfaryną w dawce skorygowanej względem INR w przypadku ablacji.

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

Prospektywne, randomizowane badanie prowadzone metodą otwartej próby z zaślepionym punktem końcowym (PROBE) (faza IIb) oceniające dwulekową terapię dabigatranem eteksylanem (110 mg lub 150 mg dwa razy na dobę) w połączeniu z kłopidogrelem lub tikagrelorem (antagonistą P2Y₁₂) w porównaniu z trójkową terapią warfaryną (dostosowaną względem INR 2,0-3,0) w połączeniu z kłopidogrelem lub tikagrelorem 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 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. Pierwszorzędownym 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 pierwszorzędownego 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 pierwszorzędownego 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 22: Zbiorcza analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności (ŻChZZ obejmuje ZŻG 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 ZŻG	45 (1,8%)	39 (1,5%)
95% przedział ufności	1,29, 2,35	1,09, 2,08
Objawowa ZP	27 (1,1%)	26 (1,0%)
95% przedział ufności	0,70, 1,54	0,67, 1,49
Zgony związane z ŻChZZ	4 (0,2%)	3 (0,1%)
95% przedział ufności	0,04, 0,40	0,02, 0,34
Zgony z dowolnej przyczyny	51 (2,0%)	52 (2,0%)
95% przedział ufności	1,49, 2,62	1,52, 2,66

Profilaktyka nawrotu ZŻG i ZP u osób dorosłych (profilaktyka ZŻG/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 23: 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
Zgony 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 eteksylanu 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 eteksylanu w dawce 150 mg dwa razy na dobę przez 6 miesięcy bez konieczności monitorowania.

Badanie RE-SONATE wykazało większą skuteczność dabigatranu eteksylanu 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 eteksylanu 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 eteksylanem był trwały. Nie zaobserwowano efektu z odbicia. Pod koniec obserwacji częstość występowania ŻChZZ u pacjentów leczonych dabigatranem eteksylanem 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 24: 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
Zgony z niewyjaśnionej przyczyny	0 (0)	2 (0,3%)
95% przedział ufności	0,00, 0,54	0,04, 1,09
Zgony 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

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 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. Pierwszorzędowe 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 osoczkowego, 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 osoczkowego w czasie, bez wysokich maksymalnych stężeń w osoczu. Maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte 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 osiągnięte 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 kapsułek HPMC, aby uniknąć niezamierzonego zwiększenia biodostępności dabigatranu eteksylanu (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 25.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek

W badaniach fazy I ekspozycja (AUC) na dabigatran po doustnym podaniu dabigatranu eteksylanu jest około 2,7-krotnie większa u dorosłych ochotników z umiarkowaną niewydolnością nerek (CrCL 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 25: 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] 15-30 mL/minutę) otrzymujących eteksylanu dabigatranu 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 ≥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 ≥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 ≥ 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

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)

Oślonka 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 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

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

28554

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.