

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дабигатран етексилат Leon Farma 75 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 75 mg дабигатран етексилат (като мезилат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Твърда капсула, размер 2 (приблизително 18 mm), с бяло непрозрачно капаче и бяло непрозрачно тяло, напълнена с бели до жълтеникави пелети.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Първична превенция на венозни тромбоемболични събития (ВТС) при възрастни пациенти, които са претърпели планово цялостно протезиране на тазобедрена става или цялостно протезиране на колянна става.

Лечение на ВТС и превенция на рецидивиращи ВТС при педиатрични пациенти от раждането до под 18-годишна възраст.

За подходящите за възрастта дозови форми вижте точка 4.2.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дабигатран етексилат Leon Farma капсули може да се използва при възрастни и педиатрични пациенти на възраст на или над 8 години, които могат да гълтат капсулите цели. Дозата, посочена в съответната таблица за прилагане според лекарствената форма, трябва да се предпише въз основа на теглото и възрастта на детето.

Налични са и други подходящи за възрастта дозови форми за лечение на деца на възраст под 8 години:

- Други лекарствени форми могат да бъдат по-подходящи за приложение при тази популация, като например обвити гранули, които могат да се използват при деца на възраст под 12 години, веднага щом детето е в състояние да гълта мека храна.
- Други лекарствени форми, като прах и разтворител за перорален разтвор, трябва да се използват само при деца на възраст под 1 година.

Първична профилактика на ВТС в ортопедичната хирургия

Препоръчителните дози дабигатран етексилат и продължителността на терапията за първична профилактика на ВТС в ортопедичната хирургия са показани в таблица 1.

Таблица 1: Препоръчителни дози и продължителност на терапията за първична профилактика на ВТС в ортопедичната хирургия.

	Започване на лечението в деня на операцията 1- 4 часа след приключване на	Начална поддържаща доза на първия ден след операцията	Продължителност на поддържащата доза
Пациенти след планово протезиране на колянна става		220 mg дабигатран етексилат веднъж дневно, приеман като 2 капсули от 110 mg	10 дни
Пациенти след планово протезиране на тазобедрена става	единична капсула 110 mg дабигатран етексилат		28- 35 дни
Препоръчва се намаляване на дозата			
Пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCL 30- 50 ml/min)		150 mg дабигатранов етексилат веднъж дневно, приеман като 2 капсули от 75 mg	10 дни (операция за смяна на колянното) или 28- 35 дни (операция за смяна на тазобедрената става)
Пациентите, които получават съпътстващо верапамил*, амиодарон, хинидин	единична капсула 75 mg дабигатран етексилат		
Пациенти на възраст 75 или повече години			

*При пациенти с умерено бъбречно увреждане, лекувани съпътстващо с верапамил, вижте Специални популации

И при двата вида операции, ако хемостазата не е осигурена, започването на лечението трябва да се отложи. Ако лечението не е започнато в деня на операцията, то трябва да се започне с 2 капсули веднъж дневно.

Оценка на бъбречната функция преди и по време на лечението с дабигатран етексилат

При всички пациенти и особено при пациенти в старческа възраст (> 75 години), тъй като в тази възрастова група може да се наблюдава често бъбречно увреждане:

- Бъбречната функция трябва да се оцени чрез изчисляване на креатининовия клирънс (CrCL) преди започване на лечението с дабигатран етексилат, за да се изключат пациенти с тежко бъбречно увреждане (т.е. CrCL < 30 ml/min) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).
- Бъбречната функция трябва да бъде оценена и при съмнение за влошаване на бъбречната функция по време на лечението (напр. хиповолемия, дехидратация и при едновременна употреба на някои лекарствени продукти).

Методът, който трябва да се използва за оценка на бъбречната функция (CrCL в ml/min), е методът на Cockcroft-Gault.

Пропуснатата доза

Препоръчва се да продължите с останалите дневни дози дабигатран етексилат по същото време на следващия ден.

Не трябва да се приема двойна доза, за да се компенсират пропуснати индивидуални дози.

Преустановяване на приема на дабигатран етексилат

Лечението с дабигатран етексилат не трябва да се прекратява без лекарски съвет. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да се свържат с лекуващия лекар, ако развият стомашно-чревни симптоми като диспепсия (вж. точка 4.8).

Промяна на лечението

Преминаване от лечение с дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант:
Препоръчва се да се изчакат 24 часа след последната доза, преди да се премине от дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с парентерални антикоагуланти към дабигатран етексилат:
Парентералният антикоагулант трябва да бъде спряен и дабигатран етексилат трябва да се започне да се прилага 0- 2 часа преди времето, в което трябва да бъде приета следващата доза от алтернативното лекарство, или в момента на прекратяване на лечението в случай на продължително лечение (напр. интравенозен нефракциониран хепарин (UFH)) (вж. точка 4.5).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Лечението с дабигатран етексилат при пациенти с тежко бъбречно увреждане (CrCL < 30 ml/min) е противопоказано (вж. точка 4.3).

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (CrCL 30- 50 ml/min) се препоръчва намаляване на дозата (вж. таблица 1 по-горе и точки 4.4 и 5.1).

Съпътстваща употреба на дабигатран етексилат с леки до умерени инхибитори на Р-гликопротеина (P-gp), т.е. амиодарон, хинидин или верапамил

Дозировката трябва да се намали, както е посочено в таблица 1 (вж. също точки 4.4 и 4.5). В тази ситуация дабигатран етексилат и тези лекарствени продукти трябва да се приемат по едно и също време.

При пациенти с умерено бъбречно увреждане, лекувани едновременно с верапамил, трябва да се обмисли намаляване на дозата на дабигатран етексилат до 75 mg дневно (вж. точки 4.4 и 4.5).

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст > 75 години се препоръчва намаляване на дозата (вж. таблица 1 по-горе и точки 4.4 и 5.1).

Тегло

Има много ограничен клиничен опит при пациенти с телесно тегло < 50 kg или > 110 kg при препоръчителната дозировка. Като се имат предвид наличните клинични и кинетични данни, не е необходима корекция (вж. точка 5.2), но се препоръчва внимателно клинично наблюдение (вж. точка 4.4).

Пол

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на дабигатранов етексилат в педиатричната популация при индикация първична превенция на ВТС при пациенти, които са претърпели планова операция за тотално заместване на тазобедрена става или тотално заместване на колянна става.

Лечение на ВТС и превенция на повтаряща се ВТС при педиатрични пациенти

За лечение на ВТС при педиатрични пациенти лечението трябва да започне след лечение с парентерален антикоагулант в продължение на поне 5 дни. За профилактика на повтарящи се ВТС лечението трябва да започне след предходно лечение.

Дабигатран етексилат капсули трябва да се приемат два пъти дневно, една доза сутрин и една доза вечер, приблизително по едно и също време всеки ден. Интервалът между дозите трябва да бъде възможно най-близо до 12 часа.

Препоръчителната доза дабигатран етексилат капсули се определя от теглото и възрастта на пациента, както е показано в таблица 2. Дозата трябва да се коригира в зависимост от възрастта и телесното тегло с напредване на лечението.

За комбинациите телесно тегло и възраст, които не са посочени в таблицата за дозиране, не може да се даде препоръка за дозиране.

Таблица 2: Единична и обща дневна доза дабигатран етексилат в милиграми (mg) според теглото в килограми (kg) и възрастта на пациента в години.

Комбинации тегло/възраст		Единична доза в mg	Обща дневна доза в mg
Тегло в кг	Възраст в години		
11 до < 13	8 до < 9	75	150
13 до < 16	8 до < 11	110	220
16 до < 21	8 до < 14	110	220
21 до < 26	8 до < 16	150	300
26 до < 31	8 до < 18	150	300
31 до < 41	8 до < 18	185	370
41 до < 51	8 до < 18	220	440
51 до < 61	8 до < 18	260	520
61 до < 71	8 до < 18	300	600
71 до < 81	8 до < 18	300	600
> 81	10 до < 18	300	600

Единични дози, изискващи комбинации от повече от една капсула:

300 mg: две капсули от 150 mg или четири капсули от 75 mg

260 mg: една капсула от 110 mg плюс една капсула от 150 mg или една капсула от 110 mg и две капсули от 75 mg

220 mg: като две капсули от 110 mg

185 mg: като една капсула от 75 mg и една капсула от 110 mg

150 mg: като една капсула от 150 mg или две капсули от 75 mg

Оценка на бъбречната функция преди и по време на лечението

Преди започване на лечението трябва да се оцени приблизителната скорост на гломерулна филтрация (eGFR) по формулата на Schwartz (методът, използван за оценка на креатинина, трябва да бъде потвърден от местната лаборатория).

Лечението с дабигатран етексилат при педиатрични пациенти с eGFR < 50 ml/min/1,73m² е противопоказано (вж. точка 4.3).

Пациентите с eGFR ≥ 50 ml/min/1,73m² трябва да се лекуват с дозата съгласно таблица 2.

По време на лечението бъбречната функция трябва да бъде оценявана в определени клинични ситуации, когато има съмнение, че бъбречната функция може да се влоши (като хиповолемия, дехидратация, при някои съпътстващи лекарства и др.).

Продължителност на употреба

Продължителността на терапията трябва да бъде индивидуализирана въз основа на оценката полза/риск.

Пропусната доза

Забравената доза дабигатран етексилат може да бъде приета до 6 часа преди следващата планирана доза. От 6 часа преди следващата планирана доза нататък, пропусната доза не трябва да се приема.

Никога не трябва да се приема двойна доза, за да се компенсират пропуснатите отделни дози.

Преустановяване на приема на дабигатран етексилат

Лечението с дабигатранов етексилат не трябва да се прекратява без лекарски съвет. Пациентите или лицата, които се грижат за тях, трябва да бъдат инструктирани да се свържат с лекуващия лекар, ако пациентът развие стомашно-чревни симптоми като диспепсия (вж. точка 4.8).

Превключване

Лечение с дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант:

Препоръчва се да се изчака 12 часа след последната доза, преди да се премине от дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант (вж. точка 4.5).

Парентерални антикоагуланти към дабигатран етексилат:

Парентералният антикоагулант трябва да бъде спрян и да се започне приема на дабигатран етексилат 0- 2 часа преди времето, когато трябва да се приеме следващата доза от алтернативната терапия, или в момента на прекратяване на лечението в случай на продължително лечение (напр. интравенозен нефракциониран хепарин (UFH)) (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с дабигатран етексилат към антагонисти на витамин К (Vitamin K antagonists, VKA):

Пациентите трябва да започнат да приемат VKA 3 дни преди прекратяване на приема на дабигатран етексилат.

Тъй като дабигатран етексилат може да повлияе на международното нормализирано съотношение (INR), INR ще отразява по-добре ефекта на VKA само след като дабигатран етексилат е спрян за поне 2 дни. Дотогава стойностите на INR трябва да се тълкуват с повишено внимание.

Преминаване от лечение с VKA към дабигатран етексилат:

VKA трябва да се спре. Дабигатран етексилат може да се приложи веднага щом INR е < 2,0.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт е за перорално приложение.

Капсулите могат да се приемат със или без храна. Капсулите трябва да се гълтат цели с чаша вода, за да се улесни достигането им до стомаха.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не отварят капсулата, тъй като това може да увеличи риска от кървене (вж. точки 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Тежко бъбречно увреждане (CrCL < 30 ml/min) при възрастни пациенти
- eGFR < 50 ml/min/1.73m² при педиатрични пациенти
- Активно клинично значимо кървене
- Лезия или състояние, ако се счита за значителен рисков фактор за голямо кървене. Това може да включва настояща или скорошна гастроинтестинална язва, наличие на злокачествени новообразувания с висок риск от кървене, скорошна мозъчна или гръбначна травма, скорошна мозъчна, гръбначна или офталмологична операция, скорошен вътречерепен кръвоизлив, известни или предполагаеми варици на хранопровода, артериовенозни малформации, съдови аневризми или големи интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии.
- Едновременно лечение с други антикоагуланти, напр. нефракциониран хепарин (UFH), нискомолекулни хепарини (енксапарин, далтепарин и др.), производни на хепарина (фондапаринукс и др.), перорални антикоагуланти (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), освен при специфични обстоятелства. Това са случаите на промяна на антикоагулантната терапия (вж. точка 4.2), когато UFH се прилага в дози, необходими за поддържане на отворен централен венозен или артериален катетър, или когато UFH се прилага по време на катетърна аблация при предсърдно мъждане (вж. точка 4.5)
- Чернодробно увреждане или чернодробно заболяване, което се очаква да окаже влияние върху преживяемостта
- Едновременно лечение със следните мощни инхибитори на P-gp: системен кетоконазол, циклоспорин, итраконазол, дронедарон и комбинацията с фиксирани дози глекапревир/пибрентасвир (вж. точка 4.5)
- Сърдечни клапни протези, изискващи антикоагулантно лечение (вж. точка 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Риск от кръвоизливи

Дабигатран етексилатът трябва да се използва с повишено внимание при състояния с повишен риск от кървене или при едновременна употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата чрез инхибиране на тромбоцитната агрегация. По време на лечението може да се появи кървене навсякъде. Необяснимо понижение на хемоглобина и/или хематокрита или кръвното налягане налага да се извърши преглед за установяване мястото на кървене.

При възрастни пациенти в ситуации на животозастрашаващо или неконтролируемо кървене, когато е необходимо бързо неутрализиране на антикоагулантния ефект на дабигатран, е налично специфичното неутрализиращо средство идаруцизумаб. Ефикасността и безопасността на идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти. Хемодиализата може да отстрани дабигатран. При възрастни пациенти други възможни варианти са използване на прясна цяла кръв или прясно замразена плазма, концентрат на коагулационни фактори (активиран или неактивиран), рекомбинантен фактор VIIa или тромбоцитна маса (вж. също точка 4.9).

Употребата на инхибитори на тромбоцитната агрегация като клопидогрел и ацетилсалицилова киселина (ASA) или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), както и наличието на езофагит, гастрит или гастроезофагеален рефлукс повишават риска от кървене от стомашно-чревния тракт.

Рискови фактори

В таблица 3 са обобщени факторите, които могат да увеличат риска от хеморагия.

Таблица 3: Фактори, които могат да увеличат риска от хеморагия.

	Рисков фактор
Фармакодинамични и кинетични фактори	Възраст ≥ 75 години
Фактори, повишаващи плазмените нива на дабигатран	<p><u>Специалност:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · Умерено бъбречно увреждане при възрастни пациенти (30- 50 ml/min CrCL) · Силни инхибитори на P-гр (вж. точки 4.3 и 4.5) · Лек до умерен инхибитор на P-гр съпътстващо лечение (напр. амиодарон, верапамил, хинидин и тикагрелор; вж. точка 4.5) <p><u>Незначителен:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · Ниско телесно тегло (< 50 kg) при възрастни пациенти
Фармакодинамични взаимодействия (вж. точка 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> · ASA и други инхибитори на тромбоцитната агрегация като клопидогрел · НСПВС · SSRI или SNRI · Други лекарствени продукти, които могат да нарушат хемостазата
Заболявания/процедури с особен риск от хеморагия	<ul style="list-style-type: none"> · Вродени или придобити нарушения на кръвосъсирването · Тромбоцитопения или функционални дефекти на тромбоцитите · Скорозна биопсия, голяма травма · Бактериален ендокардит · Езофагит, гастрит или гастроезофагеален рефлукс

Налични са ограничени данни при възрастни пациенти с тегло < 50 kg (вж. точка 5.2).

Едновременната употреба на дабигатран етексилат с P-гр-инхибитори не е проучвана при педиатрични пациенти, но може да увеличи риска от кървене (вж. точка 4.5).

Предпазни мерки и управление на риска от хеморагия

За лечението на усложненията, свързани с кървене, вижте също точка 4.9.

Оценка на съотношението полза/риск

Наличието на лезии, състояния, процедури и/или фармакологично лечение (като НСПВС, антитромбоцитни средства, SSRI и SNRI, вж. точка 4.5), които значително увеличават риска от голямо кървене, изисква внимателна оценка на съотношението полза/риск. Дабигатран етексилат трябва да се прилага само ако ползата надвишава риска от кървене.

Налични са ограничени клинични данни за педиатрични пациенти с рискови фактори, включително пациенти с активен менингит, енцефалит и вътречерепен абсцес (вж. точка 5.1). При тези пациенти дабигатран етексилат трябва да се прилага само ако очакваната полза

надхвърля рисковете от кървене.

Внимателно клинично наблюдение

Препоръчва се внимателно наблюдение за признаци на кървене или анемия през целия период на лечение, особено ако рисковите фактори са комбинирани (вж. таблица 3 по-горе). Особено внимание трябва да се проявява, когато дабигатранов етексилат се прилага едновременно с верапамил, амиодарон, хинидин или кларитромицин (P-gp инхибитори) и особено при поява на кървене, особено при пациенти с намалена бъбречна функция (вж. точка 4.5).

Препоръчва се внимателно наблюдение за признаци на кървене при пациенти, лекувани едновременно с НСПВС (вж. точка 4.5).

Преустановяване на приема на дабигатран етексилат

Пациентите, при които се развие остра бъбречна недостатъчност, трябва да преустановят приема на дабигатран етексилат (вж. също точка 4.3).

При поява на тежко кървене лечението трябва да се преустанови, да се установи причината на кървене и да се обмисли употребата на специфичното неутрализиращо средство (идаруцизумаб) при възрастни пациенти. Ефикасността и безопасността на идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти. Хемодиализата може да отстрани дабигатран.

Използване на инхибитори на протонната помпа

Може да се обмисли прилагането на инхибитор на протонната помпа (ИПП), за да се предотврати кървене от стомашно-чревния тракт. При педиатрични пациенти трябва да се спазват съответните препоръки, описани в кратката характеристика на съответния инхибитор на протонната помпа.

Лабораторни коагулационни параметри

Въпреки че този лекарствен продукт по принцип не изисква рутинно мониториране на антикоагулацията, определянето на свързаната с дабигатран антикоагулация може да бъде полезно за откриване на прекомерно висока експозиция на дабигатран при наличие на допълнителни рискови фактори.

Разреденото тромбиново време (dTT), екариновото време на съсирване (ECT) и активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT) могат да предоставят полезна информация, но резултатите трябва да се тълкуват с повишено внимание поради променливостта между тестовете (вж. точка 5.1). Тестът за международно нормализирано съотношение (INR) е ненадежден при пациенти, приемащи дабигатран етексилат, и са докладвани фалшиво положителни повишения на INR. Поради това не трябва да се извършват тестове за INR.

В таблица 4 са показани най-ниските прагове на коагулационните тестове при възрастни пациенти, които могат да бъдат свързани с повишен риск от кървене. Съответните прагове при педиатрични пациенти не са известни (вж. раздел 5.1)

Таблица 4: Най-ниски прагове на коагулационните тестове при възрастни пациенти, които могат да бъдат свързани с повишен риск от кървене.

Изпитване (стойност на дъното)	Праг
dTT [ng/ml]	> 67
ECT [x-пъти над горната граница на нормата]	Няма данни
aPTT [x-пъти над горната граница на нормата]	> 1,3
INR	Не трябва да се извършва

Употреба на фибринолитични лекарствени продукти за лечение на остър исхемичен инсулт

Употреба на фибринолитични лекарствени продукти за лечение на остър исхемичен инсулт може да се обмисли, ако пациентът има dTT, ECT или aPTT, които не надвишават горната граница на нормата (ULN) според местните референтни граници.

Хирургични операции и интервенции

Пациентите, приемащи дабигатран етексилат, които се подлагат на хирургични или инвазивни процедури, са изложени на повишен риск от кървене. Поради това хирургичните интервенции могат да наложат временно прекратяване на приема на дабигатран етексилат.

Трябва да се внимава, когато лечението е временно преустановено за интервенции и се препоръчва мониториране на антикоагулацията. Клирънсът на дабигатран при пациенти с бъбречна недостатъчност може да отнеме повече време (вж. точка 5.2). Това трябва да се има предвид преди всяка процедура. В такива случаи коагулационен тест (вж. точки 4.4 и 5.1) може да помогне да се определи дали хемостазата все още е нарушена.

Спешни хирургични операции или неотложни процедури

Приемът на дабигатранов етексилат трябва временно да бъде преустановен. Когато е необходимо бързо неутрализиране на антикоагулантния ефект, на разположение е специфичното обръщащо средство (идаруцизумаб) към дабигатран. за възрастни пациенти. Ефикасността и безопасността на идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти. Хемодиализата може да отстрани дабигатран.

Прекратяването на терапията с дабигатран излага пациентите на тромботичния риск, свързан с основното им заболяване. Лечението с дабигатранов етексилат може да бъде възобновено 24 часа след приложението на идаруцизумаб, ако пациентът е клинично стабилен и е постигната адекватна хемостаза.

Хирургични операции/интервенции при подостри състояния

Приемът на дабигатранов етексилат трябва временно да бъде преустановен. Операцията/интервенцията трябва да се отложи, ако е възможно, до поне 12 часа след последната доза. Ако операцията не може да се отложи, рискът от кървене може да се увеличи. Този риск от кървене трябва да се прецени спрямо спешността на интервенцията.

Елективна хирургия

Ако е възможно, приемът на дабигатран етексилат трябва да се преустанови поне 24 часа преди инвазивни или хирургични процедури. При пациенти с по-висок риск от кървене или при големи хирургични операции, при които може да се наложи пълна хемостаза, се обмисля спиране на дабигатран етексилат 2- 4 дни преди операцията.

В таблица 5 са обобщени правилата за прекратяване на лечението преди инвазивни или хирургични процедури при възрастни пациенти.

Таблица 5:Правила за преустановяване на приема на лекарства преди инвазивни или хирургични процедури при възрастни пациенти.

Бъбречна функция (CrCL в mL/min)	Определен полуживот (часове)	Дабигатран етексилат трябва да се спре преди планова операция	
		Висок риск от кървене или голяма операция	Стандартен риск
≥ 80	~ 13	2 дни предварително	24 часа предварително

≥ 50- < 80	~ 15	2- 3 дни предварително	1- 2 дни предпредварително
≥ 30- < 50	~ 18	4 дни предварително	2- 3 дни предварително (> 48 часа)

Правилата за преустановяване на лечението преди инвазивни или хирургични процедури при педиатрични пациенти са обобщени в таблица 6.

Таблица 6: Правила за преустановяване на приема на лекарства преди инвазивни или хирургични процедури при педиатрични пациенти.

Бъбречна функция (eGFR в ml/min/1,73m ²)	Спрете дабигатран преди планова операция
> 80	24 часа преди
50- 80	2 дни преди
< 50	Тези пациенти не са изследвани (вж. точка 4.3).

Спинална анестезия/епидурална анестезия/лумбална пункция

Процедури като спиналната анестезия могат да изискват пълна хемостатична функция.

Рискът от спинален или епидурален хематом може да се увеличи в случаите на травматични или многократни пункции и при продължителна употреба на епидурални катетри. След отстраняване на катетъра трябва да измине интервал от поне 2 часа преди приложението на първата доза дабигатран етексилат. Тези пациенти изискват често наблюдение за неврологични признаци и симптоми на спинален или епидурален хематом.

Постоперативна фаза

След инвазивната процедура или хирургичната интервенция лечението с дабигатранов етексилат трябва да се възобнови възможно най-скоро, при условие че клиничната ситуация го позволява и е установена адекватна хемостаза.

Пациенти с риск от кървене или пациенти с риск от свръхекспозиция, особено пациенти с намалена бъбречна функция (вж. също таблица 3), трябва да се лекуват с повишено внимание (вж. точки 4.4 и 5.1).

Пациенти с висок оперативен риск от смъртност и с вътрешни рискови фактори за тромбоемболични събития

Данните за ефикасността и безопасността на дабигатрановия етексилат при тези пациенти са ограничени и затова те трябва да се лекуват с повишено внимание.

Операция при фрактура на тазобедрената става

Няма данни за употребата на дабигатранов етексилат при пациенти, подложени на операция за счупване на тазобедрената става. Поради това лечението не се препоръчва.

Чернодробно увреждане

Пациентите с повишени чернодробни ензими > 2 ULN бяха изключени от основните проучвания. При тази субпопулация пациенти няма опит в лечението, поради което употребата на дабигатранов етексилат не се препоръчва при тази популация. Чернодробно увреждане или чернодробно заболяване, за което се очаква да окаже някакво влияние върху преживяемостта, е противопоказано (вж. точка 4.3).

Взаимодействие с индуктори на P-гр

Очаква се едновременното приложение на индуктори на P-гр да доведе до намаляване на плазмените концентрации на дабигатран и трябва да се избягва (вж. точки 4.5 и 5.2).

Пациенти с антифосфолипиден синдром

Директно действащите перорални антикоагуланти (DOACs), включително дабигатран етексилат, не се препоръчват при пациенти с анамнеза за тромбоза, при които е диагностициран антифосфолипиден синдром. По-специално при пациенти, които са тройно положителни (за лупусен антикоагулант, антикардиолипинови антитела и антитела срещу бета 2-гликопротеин I), лечението с DOACs може да бъде свързано с повишена честота на рецидивиращи тромботични събития в сравнение с терапията с антагонисти на витамин К.

Пациенти с активно онкологично заболяване (BTC при педиатрични пациенти)

Данните за ефикасността и безопасността при педиатрични пациенти с активен рак са ограничени.

Педиатрична популация

При някои много специфични педиатрични пациенти, напр. пациенти със заболявания на тънките черва, при които абсорбцията може да бъде засегната, трябва да се обмисли използването на антикоагулант с парентерален път на приложение.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия с транспортери

Дабигатран етексилатът е субстрат за ефлуксияния транспортер P-гр. Очаква се едновременното приложение на инхибитори на P-гр (вж. таблица 7) да доведе до повишаване на плазмените концентрации на дабигатран.

Ако не е изрично описано друго, е необходимо внимателно клинично наблюдение (за признаци на кървене или анемия), когато дабигатран се прилага едновременно със силни инхибитори на P-гр. Може да се наложи намаляване на дозата в комбинация с някои P-гр инхибитори (вж. точки 4.2, 4.3, 4.4 и 5.1).

Таблица 7: Взаимодействия с транспортери.

<u>Инхибитори на P-гр</u>	
<i>Съпътстваща употреба е противопоказана (вж. точка 4.3)</i>	
Кетоконазол	Кетоконазол увеличава общите стойности на $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} на дабигатран с 2,38 пъти и 2,35 пъти, съответно, след единична перорална доза 400 mg, и с 2,53 пъти и 2,49 пъти, съответно, след многократно перорално приложение на 400 mg кетоконазол веднъж дневно.
Дронедарон	Когато дабигатранов етексилат и дронедарон се прилагат едновременно, тоталните $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} стойности на дабигатран се увеличават съответно около 2,4 пъти и 2,3 пъти след многократен прием на 400 mg дронедарон два пъти дневно и съответно около 2,1 пъти и 1,9 пъти след единична доза 400 mg.
Итраконазол, циклоспорин	Въз основа на резултатите <i>in vitro</i> може да се очаква подобен ефект като при кетоконазол.

Глекапревир/ пибрентасвир	Установено е, че едновременната употреба на дабигатран етексилат с фиксираната комбинация от P-гр инхибитори глекапревир/пибрентасвир увеличава експозицията на дабигатран и може да увеличи риска от кървене.
<i>Не се препоръчва съпътстваща употреба</i>	
Такролимус	Установено е, че <i>in vitro</i> такролимус има подобно ниво на инхибиращ ефект върху P-гр, какъвто се наблюдава при итраконазол и циклоспорин. Дабигатран етексилат не е бил клинично проучван заедно с такролимус. Ограничените клинични данни с друг субстрат на P-гр (еверолимус) обаче предполагат, че инхибирането на P-гр с такролимус е по-слабо от това, наблюдавано при силните инхибитори на P-гр.
<i>Предпазни мерки в случай на едновременна употреба (вж. точки 4.2 и 4.4)</i>	
Верапамил	<p>Когато дабигатран етексилат (150 mg) се прилага едновременно с перорален верапамил, C_{max} и AUC на дабигатран се повишават, но степента на тази промяна се различава в зависимост от времето на приложение и състава на верапамил (вж. точки 4.2 и 4.4).</p> <p>Най-голямо повишаване на експозицията на дабигатран е наблюдавано при първата доза верапамил с незабавно освобождаване, приложена един час преди приема на дабигатран етексилат (повишаване на C_{max} с около 2,8 пъти и AUC с около 2,5 пъти). Ефектът прогресивно намалява при прилагане на лекарствена форма с удължено освобождаване (увеличение на C_{max} с около 1,9 пъти и AUC с около 1,7 пъти) или при многократно прилагане на дози верапамил (увеличение на C_{max} с около 1,6 пъти и AUC с около 1,5 пъти).</p> <p>Не е наблюдавано значимо взаимодействие, когато верапамил е приложен 2 часа след дабигатран етексилат (увеличение на C_{max} с около 1,1 пъти и на AUC с около 1,2 пъти). Това се обяснява с пълната абсорбция на дабигатран след 2 часа.</p>
Амиодарон	Когато дабигатранов етексилат е прилаган едновременно с единична перорална доза 600 mg амиодарон, степента и скоростта на абсорбция на амиодарон и неговия активен метаболит DEA са останали непроменени по същество. AUC и C_{max} на дабигатран са се увеличили с около съответно 1,6 пъти и 1,5 пъти. С оглед на дългия полуживот на амиодарон потенциал за взаимодействие може да съществува седмици след прекратяване на приема на амиодарон (вж. раздели 4.2 и 4.4).
Хинидин	Хинидин е прилаган в доза 200 mg на всеки два часа до обща доза от 1 000 mg. Дабигатран етексилат е бил прилаган два пъти дневно в продължение на 3 последователни дни, като на 3-ия ден е бил прилаган със или без хинидин. $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран са се увеличили средно с 1,53 пъти и 1,56 пъти съответно при едновременното приложение на хинидин (вж. точки 4.2 и 4.4).
Кларитромицин	Когато кларитромицин (500 mg два пъти дневно) е прилаган заедно с дабигатран етексилат при здрави доброволци, се наблюдава увеличение на AUC с около 1,19 пъти и на C_{max} с около 1,15 пъти.

Тикагрелор	<p>Когато единична доза 75 mg дабигатранов етексилат се прилага едновременно с натоварваща доза от 180 mg тикагрелор, AUC и C_{max} на дабигатрана се увеличават съответно 1,73 пъти и 1,95 пъти. След многократни дози тикагрелор 90 mg два пъти дневно увеличението на експозицията на дабигатран е 1,56-кратно и 1,46-кратно съответно за C_{max} и AUC.</p> <p>Едновременното приложение на натоварваща доза от 180 mg тикагрелор и 110 mg дабигатран етексилат (в стационарно състояние) увеличава $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран съответно 1,49 пъти и 1,65 пъти в сравнение с дабигатран етексилат, приложен самостоятелно. Когато натоварващата доза от 180 mg тикагрелор е била приложена 2 часа след 110 mg дабигатран етексилат (в стабилно състояние), увеличението на $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран е било намалено съответно до 1,27 пъти и 1,23 пъти в сравнение с дабигатран етексилат, приложен самостоятелно. Този поетапен прием е препоръчителното приложение за начало на приема на тикагрелор с натоварваща доза.</p> <p>Едновременното приложение на 90 mg тикагрелор b.i.d. (поддържаща доза) със 110 mg дабигатран етексилат увеличава коригираните стойности на дабигатран $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ 1,26 пъти и 1,29 пъти, съответно, в сравнение с дабигатран етексилат, прилаган самостоятелно.</p>
Позаконазол	<p>Позаконазол също инхибира P-gp до известна степен, но не е клинично проучен. Трябва да се внимава, когато дабигатранов етексилат се прилага едновременно с позаконазол.</p>
Индуктори на P-gp	
<i>Едновременната употреба трябва да се избягва.</i>	
напр. рифампицин, Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>), карбамазепин или фенитоин	<p>Очаква се едновременното приложение да доведе до намаляване на концентрацията на дабигатран.</p> <p>Предварителното приложение на изследвания индуктор рифампицин в доза 600 mg веднъж дневно в продължение на 7 дни намалява общата пикова и общата експозиция на дабигатран съответно с 65,5 % и 67 %. Индуциращият ефект е намален, което е довело до експозиция на дабигатран, близка до референтната, на 7-ия ден след прекратяване на лечението с рифампицин. След още 7 дни не е наблюдавано по-нататъшно повишаване на бионаличността.</p>
Протеазни инхибитори като ритонавир	
<i>Не се препоръчва съпътстваща употреба</i>	
напр. ритонавир и неговите комбинации с други протеазни инхибитори	<p>Те влияят на P-gp (като инхибитор или индуктор). Те не са изследвани и поради това не се препоръчва едновременното лечение с дабигатран етексилат.</p>
P-gp субстрат	
Дигоксин	<p>В проучване, проведено с 24 здрави доброволци, при едновременното приложение на дабигатран етексилат с дигоксин, не са наблюдавани промени в експозицията на дигоксин и клинично значими промени в експозицията на дабигатран.</p>

Антикоагуланти и тромбоцитни антиагреганти

Липсва или има ограничен опит със следните лечения, които могат да повишат риска от кървене при едновременна употреба с дабигатран етексилат: антикоагуланти като нефракциониран хепарин (UFH), нискомолекулни хепарини (LMWH) и хепаринови производни (фондапаринукс, дезирудин), тромболитични лекарствени продукти и антагонисти на витамин К, ривароксабан

или други перорални антикоагуланти (вж. точка 4.3), и лекарствени продукти против тромбоцитна агрегация, като GPIIb/IIIa рецепторни антагонисти, тиклопидин, прасугрел, тикагрелор, декстран и сулфинпиразон (вж. точка 4.4).

UFH може да се прилага в дози, необходими за поддържане на проходим централен венозен или артериален катетър или по време на катетърна аблация за предсърдно мъждене (вж. точка 4.3).

Таблица 8: Взаимодействия с антикоагуланти и лекарствени продукти против тромбоцитна агрегация.

НСПВС	Доказано е, че НСПВС, прилагани за краткосрочна аналгезия, не са свързани с повишен риск от кървене, когато се прилага заедно с дабигатранов етексилат. При хронична употреба в клинично проучване фаза III, сравняващо дабигатран с варфарин за превенция на инсулт при пациенти с предсърдно мъждене (RE-LY), НСПВС увеличават риска от кървене с приблизително 50 % както при дабигатран етексилат, така и при варфарин.
Клопидогрел	При млади здрави доброволци от мъжки пол едновременното приложение на дабигатран етексилат и клопидогрел не води до допълнително удължаване на времето на капилярно кървене в сравнение с монотерапията с клопидогрел. Освен това $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран и измерителите на коагулацията за ефекта на дабигатран или инхибирането на тромбоцитната агрегация като мярка за ефекта на клопидогрел остават по същество непроменени при сравняване на комбинираното лечение и съответните монотерапии. При натоварваща доза от 300 mg или 600 mg клопидогрел, $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран са се увеличили с около 30- 40 % (вж. точка 4.4) .
ASA	Едновременният прием на ASA и 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно може да увеличи риска от кървене от 12 % до 18 % и 24 % съответно с 81 mg и 325 mg ASA (вж. точка 4.4).
LMWH	Едновременната употреба на LMWHs, като еноксапарин и дабигатранов етексилат, не е специално изследвана. След преминаване от 3-дневно лечение с единична дневна доза 40 mg еноксапарин s.c., 24 часа след последната доза еноксапарин експозицията на дабигатран е била малко по-ниска от тази след прилагане само на дабигатран етексилат (единична доза 220 mg). По-висока анти-FXa/FIIa активност е наблюдавана след прилагане на дабигатран етексилат с предварително лечение с еноксапарин в сравнение с тази след лечение само с дабигатран етексилат. Смята се, че това се дължи на ефекта на пренасяне на лечението с еноксапарин и не се счита за клинично значимо. Други антикоагулационни тестове, свързани с дабигатран, не са се променили значително от предварителното лечение с еноксапарин.

Други взаимодействия

Таблица 9: Други взаимодействия.

<i>Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRI) или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин и норадреналин (SNRI)</i>	
SSRIs, SNRIs	SSRI и SNRI повишават риска от кървене във всички групи на лечение в рамките на фаза III клинично проучване, сравняващо дабигатран с варфарин за превенция на инсулт при пациенти с предсърдно мъждене (RE-LY).
<i>Вещества, влияещи върху стомашното pH</i>	
Пантопразол	Когато дабигатранов етексилат се прилага едновременно с пантопразол, се наблюдава намаляване на AUC на дабигатран с приблизително 30 %. Пантопразол и други инхибитори на протонната помпа (ИПП) са били прилагани едновременно с дабигатранов етексилат в клинични проучвания, като не изглежда съпътстващото лечение с ИПП да намалява ефикасността на дабигатранов етексилат.

Ранитидин	Прилагането на ранитидин заедно с дабигатран етексилат няма клинично значим ефект върху степента на абсорбция на дабигатран.
-----------	--

Взаимодействия, свързани с метаболитния профил на дабигатран етексилат и дабигатран

Дабигатран етексилат и дабигатран не се метаболизират от системата на цитохром P450 и нямат *in vitro* ефекти върху човешките ензими на цитохром P450. Поради това не се очакват свързани взаимодействия на лекарствените продукти с дабигатран.

Педиатрична популация

Проучванията за взаимодействие са проведени само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени в детеродна възраст

Жените в детеродна възраст трябва да избягват забременяване по време на лечението с дабигатран етексилат.

Бременност

Данните за употребата на дабигатранов етексилат при бременни жени са ограничени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. раздел 5.3). Потенциалният риск за хора е неизвестен. Дабигатранов етексилат не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е категорично необходимо.

Кърмене

Няма клинични данни за ефекта на дабигатран върху кърмачетата по време на кърмене. Кърменето трябва да бъде преустановено по време на лечението с дабигатран етексилат.

Фертилитет

Липсват данни при хора.

При проучвания върху животни е наблюдаван ефект върху женския фертилитет, изразяващ се в намаляване на имплантациите и увеличаване на преимплантационните загуби при 70 mg/kg (което представлява 5 пъти по-високо ниво на плазмена експозиция в сравнение с пациентите). Не са наблюдавани други ефекти върху женския фертилитет. Не е наблюдавано влияние върху мъжкия фертилитет. При дози, които са били токсични за майките (представляващи 5 до 10 пъти по-високо ниво на плазмена експозиция в сравнение с пациентите), при плъхове и зайци е наблюдавано намаляване на телесното тегло на плода и ембриофеталната жизнеспособност, заедно с увеличаване на вариациите на плода. В пре- и постнатално проучване е наблюдавано повишаване на смъртността на плода при дози, които са били токсични за майките (доза, съответстваща на плазмено ниво на експозиция, 4 пъти по-високо от наблюдаваното при пациентите).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дабигатран етексилат не повлиява или повлиява пренебрежително способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Дабигатран етексилатът е оценен в клинични проучвания общо при около 64 000 пациенти;

от тях приблизително 35 000 пациенти са били лекувани с дабигатран етексилат.

В активно контролирани проучвания за превенция на ВТС 6 684 пациенти са лекувани със 150 mg или 220 mg дабигатранов етексилат дневно.

Най-често съобщаваните събития са кръвоизливи, които се появяват при приблизително 14 % от пациентите; честотата на големите кръвоизливи (включително кръвоизливи на мястото на раната) е по-малко от 2 %.

Макар и с честота „редки“ в клиничните проучвания, може да възникне голямо или тежко кървене, което независимо от локализацията може да доведе до инвалидизиране, животозастрашаващи или дори летални последици.

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 10 са представени нежеланите реакции, групирани по системно-органи класове (SOC) и честота, като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 10: Нежелани реакции.

SOC / Предпочитан термин	Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Намаляване на хемоглобина	Чести
Анемия	Нечести
Намаляване на хематокрита	Нечести
Тромбоцитопения	Редки
Неутропения	с неизвестна честота
Агранулоцитоза	с неизвестна честота
Нарушения на имунната система	
Свръхчувствителност към лекарства	Нечести
Анафилактична реакция	Редки
Ангиедем	Редки
Уртикария	Редки
Обрив	Редки
Пруритус	Редки
Бронхоспазъм	с неизвестна честота
Нарушения на нервната система	
Интракраниален кръвоизлив	Редки
Съдови нарушения	
Хематом	Нечести
Кръвоизлив от раната	Нечести
Кръвоизлив	Редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Епистаксис	Нечести
Хемоптиза	Редки
Стомашно-чревни нарушения	
Стомашно-чревен кръвоизлив	Нечести
Ректален кръвоизлив	Нечести
Хемороидален кръвоизлив	Нечести
Диария	Нечести
Гадене	Нечести

Повръщане	Нечести
Язва на стомашно-чревния тракт, включително на хранопровода	Редки
Гастроезофагит	Редки
Гастроезофагеална рефлуксна болест	Редки
Коремна болка	Редки
Диспепсия	Редки
Дисфагия	Редки
Хепатобилиарни нарушения	
Нарушена чернодробна функция/Отклонения в чернодробните функционални показатели	Чести
Повишена аланин аминотрансфераза	Нечести
Повишена аспартат аминотрансфераза	Нечести
Повишен чернодробен ензим	Нечести
Хипербилирубинемия	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Кръвоизлив по кожата	Нечести
Алопеция	с неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Хемартроза	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Генитурологичен кръвоизлив, включително хематурия	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Кръвоизлив на мястото на инжектиране	Редки
Кръвоизлив на мястото на катетъра	Редки
Кърваво изхвърляне	Редки
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Травматичен кръвоизлив	Нечести
Постпроцедурен хематом	Нечести
Постпроцедурен кръвоизлив	Нечести
Постпроцедурна секреция	Нечести
Секреция на раната	Нечести
Кръвоизлив на мястото на инцизия	Редки
Следоперативна анемия	Редки
Хирургически и медицински интервенции	
Дренаж на раната	Редки
Постпроцедурен дренаж	Редки

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на кървене

Поради фармакологичния начин на действие употребата на дабигатран етексилат може да бъде свързана с повишен риск от окултно или открито кървене от всяка тъкан или орган. Признаците, симптомите и тежестта (включително летален изход) ще варират в зависимост от мястото и степента или обхвата на кървенето и/или анемията. В клиничните проучвания кървене от лигавицата (напр. стомашно-чревно, пикочно-полово) е наблюдавано по-често по време на дългосрочно лечение с дабигатран етексилат в сравнение с лечението с VKA. Следователно, в допълнение към адекватното клинично наблюдение, лабораторното изследване на

хемоглобин/хематокрит е от значение за откриване на окултни кръвоизливи. Рискът от кръвене може да бъде повишен при определени групи пациенти, напр. при пациенти с умерено бъбречно увреждане и/или при съпътстващо лечение, повлияващо хемостазата или силни инхибитори на P-gp (вж. точка 4.4 Риск от кръвоизливи). Хеморагичните усложнения могат да се проявят като слабост, бледност, замаяност, главоболие или необясними отоци, диспнея и необясним шок.

За дабигатранов етексилат се съобщава за известни усложнения от кръвене, като компартмент синдром и остра бъбречна недостатъчност поради хипоперфузия и свързана с антикоагуланти нефропатия при пациенти с предразполагащи рискови фактори. Поради това възможността за кръвоизлив трябва да се има предвид при оценката на състоянието на всеки пациент, подложен на антикоагулантна терапия. При възрастни пациенти е наличен специфичен реверсален агент за дабигатран - идаруцизумаб, в случай на неконтролируемо кръвене (вж. точка 4.9).

В таблица 11 е показан броят (%) на пациентите, при които се наблюдава нежелана реакция кръвене по време на периода на лечение при показанието първична превенция на ВТС след операция за смяна на тазобедрена или колянна става в двете основни клинични проучвания, в зависимост от дозата.

Таблица 11: Брой (%) на пациентите, при които се наблюдава нежелана реакция кръвене.

	Дабигатран етексилат 150 mg	Дабигатран етексилат 220 mg	Еноксапарин N (%)
Лекувани пациенти	1 866(100,0)	1 825(100,0)	1 848(100,0)
Голямо кръвене	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Всяко кръвене	258(13,8)	251(13,8)	247(13,4)

Агранулоцитоза и неутропения

Агранулоцитоза и неутропения са съобщавани много рядко след разрешаване за употреба на дабигатранов етексилат. Тъй като нежеланите реакции се съобщават в условията на постмаркетингово наблюдение от популация с неустановена големина, не е възможно надеждно да се определи тяхната честота. Честотата на съобщаване е оценена като 7 събития на 1 милион пациентогодини за агранулоцитоза и като 5 събития на 1 милион пациентогодини за неутропения.

Педиатрична популация

Безопасността на дабигатрановия етексилат при лечение на ВТС и профилактика на рецидивираща ВТС при педиатрични пациенти е проучена в две проучвания фаза III (DIVERSITY и 1160.108). Общо 328 педиатрични пациенти са били лекувани с дабигатран етексилат. Пациентите са получавали адаптирани към възрастта и теглото дози от подходяща за възрастта им лекарствена форма на дабигатран етексилат.

Като цяло профилът на безопасност при деца се очаква да бъде същият като този при възрастни.

Общо при 26% от педиатричните пациенти, лекувани с дабигатран етексилат при ВТС и за профилактика на повтарящи се ВТС, са наблюдавани нежелани реакции.

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 12 са показани нежеланите реакции, установени в проучванията за лечение на ВТС и превенция на повтарящи се ВТС при педиатрични пациенти. Те са групирани по системно-органични класове (SOC) и честота, като се използва следната конвенция: много често срещан ($\geq 1/10$), често срещан ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), необичаен ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), рядък ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много рядък ($< 1/10\ 000$), неизвестен (не може да бъде оценен от наличните данни).

Таблица 12: Нежелани реакции.

	Честота
SOC / Предпочитан срок.	Лечение на ВТС и превенция на повтаряща се ВТС при педиатрични пациенти
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Анемия	Чести
Намаляване на хемоглобина	Нечести
Тромбоцитопения	Чести
Намаляване на хематокрита	Нечести
Неутропения	Нечести
Агранулоцитоза	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	
Свръхчувствителност към лекарства	Нечести
Обрив	Чести
Пруритус	Нечести
Анафилактична реакция	С неизвестна честота
Ангиедем	С неизвестна честота
Уртикария	Чести
Бронхоспазъм	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	
Интракраниален кръвоизлив	Нечести
Съдови нарушения	
Хематом	Чести
Кръвоизлив	С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Епистаксис	Чести
Хемоптиза	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	
Стомашно-чревен кръвоизлив	Нечести
Коремна болка	Нечести
Диария	Чести
Диспепсия	Чести
Гадене	Чести
Ректален кръвоизлив	Нечести
Хемороидален кръвоизлив	С неизвестна честота
Язва на стомашно-чревния тракт, включително	С неизвестна честота
Гастроезофагит	Нечести
Гастроезофагеална рефлуксна болест	Чести
Повръщане	Чести
Дисфагия	Нечести
Хепатобилиарни нарушения	
Неправилна чернодробна функция/Чернодробна	С неизвестна честота
Повишена аланин аминотрансфераза	Нечести
Повишена аспартат аминотрансфераза	Нечести

Повишен чернодробен ензим	Чести
Хипербилирубинемия	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Кръвоизлив по кожата	Нечести
Алопеция	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Хемартроза	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Генитурологичен кръвоизлив, включително хематурия	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Кръвоизлив на мястото на инжектиране	С неизвестна честота
Кръвоизлив на мястото на катетъра	С неизвестна честота
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Травматичен кръвоизлив	Нечести
Кръвоизлив на мястото на разреза	С неизвестна честота

Реакции на кървене

В двете проучвания фаза III с показания за лечение на ВТС и профилактика на рецидивираща ВТС при педиатрични пациенти, общо 7 пациенти (2,1%) са имали събитие на голямо кървене, 5 пациенти (1,5%) - клинично значимо неголямо кървене и 75 пациенти (22,9%) - незначително кървене. Честотата на събитията на кървене като цяло е по-висока в групата с най-възраст (от 12 до < 18 години: 28,6%), отколкото в групите с по-малка възраст (от раждането до < 2 години: 23,3%; от 2 до < 12 години: 16,2%). Голямо или тежко кървене, независимо от локализацията, може да доведе до инвалидизиране, животозастрашаващи или дори фатални последици.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаването на лекарствения продукт е важно. То позволява непрекъснато наблюдение на съотношението полза/риск на лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават за всички подозирани нежелани реакции чрез Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Дози на дабигатран етексилат над препоръчаните излагат пациента на повишен риск от кървене.

В случай на съмнение за предозиране, провеждането на коагулационни тестове може да подпомогне за определяне на риска от кървене (вж. точки 4.4 и 5.1). Калибриран количествен dTT тест или многократни dTT измервания позволяват да се предвиди времето, в което ще бъдат достигнати определени нива на дабигатран (вж. точка 5.1), също и в случай че са предприети допълнителни мерки, напр. диализа.

Прекомерната антикоагулация може да наложи прекъсване на лечението с дабигатран етексилат. Тъй като дабигатран се екскретира предимно по бъбречен път, трябва да се поддържа адекватна диуреза. Тъй като протеиновото свързване е слабо, дабигатран може да се диализира; има ограничен клиничен опит, който да докаже полезността на този подход в клинични проучвания

(вж. точка 5.2).

Управление на усложненията от кръвене

В случай на хеморагични усложнения, лечението с дабигатран етексилат трябва да се прекрати и да се изследва източникът на кръвене. В зависимост от клиничната ситуация трябва да се предприеме подходящо поддържащо лечение, като хирургична хемостаза и заместване на кръвен обем, по преценка на предписващия лекар.

При възрастни пациенти в случаите, когато е необходимо бързо неутрализиране на антикоагулантния ефект на дабигатран, е наличен специфичен реверсален агент (идаруцизумаб), антагонизиращ фармакодинамичния ефект на дабигатран. Ефикасността и безопасността на идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти (вж. точка 4.4).

Може да се има предвид прилагане на концентрати на коагулационни фактори (активирани или неактивирани) или рекомбинантен фактор VIIa. Съществуват някои експериментални доказателства в подкрепа на ролята на тези лекарствени продукти за обръщане на антикоагулантния ефект на дабигатран, но данните за тяхната полза в клинични условия, както и за възможния риск от повторен тромбоемболизъм, са много ограничени. Коагулационните тестове могат да станат ненадеждни след прилагане на предложените концентрати на коагулационни фактори. Трябва да се внимава при интерпретирането на тези тестове. Трябва също така да се обмисли прилагането на тромбоцитни концентрати в случаите, когато е налице тромбоцитопения или са използвани дългодействащи антитромбоцитни лекарствени продукти. Всяко симптоматично лечение трябва да се прилага според преценката на лекаря.

В зависимост от местните възможности, в случай на големи кръвоизливи трябва да се обмисли консултация със специалист.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антитромботични средства, директни инхибитори на тромбина, АТС код: B01AE07.

Механизъм на действие

Дабигатран етексилатът е малка молекула предлекарство, която не проявява никаква фармакологична активност. След перорално приложение дабигатран етексилатът се абсорбира бързо и се превръща в дабигатран чрез хидролиза, катализирана от естераза, в плазмата и в черния дроб. Дабигатран е мощен, конкурентен, обратим директен инхибитор на тромбина и е основното активно вещество в плазмата.

Тъй като тромбинът (серинова протеаза) позволява превръщането на фибриногена във фибрин в хода на коагулационната каскада, неговото инхибиране предотвратява образуването на тромб. Дабигатран инхибира свободния тромбин, свързания с фибрин тромбин и тромбин-индуцираната тромбоцитна агрегация.

Фармакодинамични ефекти

Проучванията *in vivo* и *ex vivo* при животни показват антитромботична ефикасност и антикоагулантна активност на дабигатран след интравенозно приложение и на дабигатран етексилат след перорално приложение при различни животински модели на тромбоза.

Въз основа на проучвания фаза II съществува отчетлива корелация между плазмената концентрация на дабигатран и степента на антикоагулантния ефект. Дабигатран удължава тромбиновото време (ТТ), ЕСТ и аРТТ.

Калибрираният количествен тест на ТТ чрез разреждане (dТТ) дава оценка за плазмената

концентрация на дабигатран, която може да се сравни с очакваните плазмени концентрации на дабигатран. Когато калибрираният тест dTT дава резултат за плазмена концентрация на дабигатран на или под границата на количествено определяне, трябва да се обмисли допълнителен коагулационен тест, като TT, ECT или aPTT.

ECT може да осигури пряка мярка за активността на директните инхибитори на тромбина.

Тестът aPTT е широко достъпен и показва приблизително антикоагулантната интензивност, постигната с дабигатран. Въпреки това тестът aPTT има ограничена чувствителност и не е подходящ за точно количествено определяне на антикоагулантния ефект, особено при високи плазмени концентрации на дабигатран. Въпреки че високите стойности на aPTT трябва да се тълкуват с повишено внимание, високата стойност на aPTT показва, че пациентът е антикоагулиран.

Като цяло може да се приеме, че тези мерки за антикоагулантна активност могат да отразяват нивата на дабигатран и могат да дадат насоки за оценка на риска от кървене, т.е. счита се, че превишаването на 90-ия перцентил на най-ниските нива на дабигатран или коагулационен тест, като например най-ниски стойности на aPTT (за праговете на aPTT вж. точка 4.4, таблица 4), може да се асоциира с повишен риск от кървене.

Първична профилактика на ВТС при ортопедична хирургия

Средната геометрична стойност на пиковата плазмена концентрация на дабигатран в стационарно състояние (след ден 3), измерена около 2 часа след приема на 220 mg дабигатран етексилат, е 70,8 ng/ml, с диапазон 35,2- 162 ng/ml (25-ти-75-ти перцентил). Средната геометрична най-ниска концентрация на дабигатран в, измерена в края на дозовия интервал (т.е. 24 часа след приема на 220 mg дабигатран), е била средно 22,0 ng/ml, с диапазон 13,0- 35,7 ng/ml (25-ти-75-ти перцентил).

В специално проучване, проведено само при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс, CrCL 30- 50 ml/min), лекувани с дабигатран етексилат 150 mg QD, средната геометрична най-ниска концентрация на дабигатран в кръвта, измерена в края на дозовия интервал, е средно 47,5 ng/ml, с диапазон 29,6- 72,2 ng/ml (25-ти-75-ти перцентил).

При пациенти, лекувани за профилактика на ВТС след операция за смяна на тазобедрена или колянна става с 220 mg дабигатран етексилат веднъж дневно,

- ^{90-ият} перцентил на най-ниските плазмени концентрации на дабигатран е 67 ng/ml, измерени в тауър (20- 28 часа след предишната доза) (вж. точки 4.4 и 4.9),
- ^{90-ият} перцентил на най-ниските стойности на aPTT (20- 28 часа след предишната доза) е 51 секунди, което е 1,3 пъти над горната граница на нормата.

ECT не е измерена при пациенти, лекувани за профилактика на ВТС след операция за смяна на тазобедрена или колянна става с 220 mg дабигатран етексилат веднъж дневно.

Клинична ефикасност и безопасност

Етнически произход

Не са наблюдавани клинично значими етнически разлики между пациентите от европейската раса, с афроамерикански, латиноамерикански, японски или китайски произход.

Клинични проучвания за профилактика на ВТС след протезиране на големи стави

В 2 големи рандомизирани, с паралелни групи, двойнослепи, проучвания за потвърждаване на дозата пациентите, подложени на планова голяма ортопедична операция (едната за операция за смяна на коляното, а другата за операция за смяна на тазобедрената става), получават 75 mg или

110 mg дабигатран етексилат в рамките на 1- 4 часа след операцията, последвани от 150 mg или 220 mg веднъж дневно след това, при гарантирана хемостаза, или еноксапарин 40 mg в деня преди операцията и ежедневно след това.

В проучването RE-MODEL (колянна протеза) лечението е продължило 6- 10 дни, а в проучването RE-NOVATE (тазобедрена протеза) - 28- 35 дни. Общо са лекувани съответно 2 076 пациенти (коляно) и 3 494 пациенти (тазобедрена става).

Съчетанието от общата смъртност поради ВТС (включваща белодробна емболия (БЕ), проксимална и дистална дълбока венозна тромбоза (ДВТ), независимо дали е симптоматична или асимптоматична, открита чрез рутинна венография) и смъртността по всички причини представлява първичната крайна точка и при двете проучвания. Съчетанието от голям ВТС (включително ПЕ и проксимална ДВТ, независимо от това дали са симптоматични или асимптоматични, открита чрез рутинна венография) и свързаната с ВТС смъртност представляват вторична крайна точка и се считат за по-значими от клинична гледна точка.

Резултатите от двете проучвания показват, че антитромботичният ефект на 220 mg и 150 mg дабигатран етексилат е статистически не по-нисък от този на еноксапарина по отношение на общия брой ВТС и смъртността по всички причини. Точковата оценка за честотата на големи ВТС и свързаната с ВТС смъртност за дозата от 150 mg е била малко по-лоша от тази на еноксапарина (таблица 13). По-добри резултати са наблюдавани при дозата от 220 mg, при която точковата оценка на честотата на големите ВТС е била малко по-добра от тази на еноксапарин (таблица 13).

Клиничните проучвания са проведени при популация от пациенти на средна възраст > 65 години.

В клиничните проучвания фаза 3 няма разлики в данните за ефикасност и безопасност между мъжете и жените.

В изследваната популация от пациенти на RE-MODEL и RE-NOVATE (5 539 лекувани пациенти) 51 % имат съпътстваща хипертония, 9 % - съпътстващ диабет, 9 % - съпътстващо заболяване на коронарната артерия, а 20 % са имали анамнеза за венозна недостатъчност. Нито едно от тези заболявания не е оказало влияние върху ефекта на дабигатран върху превенцията на ВТС или честотата на кръвене.

Данните за голямата ВТС и свързаната с ВТС смъртност са хомогенни по отношение на първичната крайна точка на ефикасност и са показани в таблица 13.

Данните за крайната точка за обща ВТС и смъртност по всички причини са показани в таблица

14. Данните за крайните точки, свързани с големи кръвоизливи, са показани в таблица 15 по-долу.

Таблица 13: Анализ на голямата ВТС и свързаната с ВТС смъртност по време на периода на лечение в проучванията RE-MODEL и RE-NOVATE за ортопедична хирургия.

Изпитване	Дабигатран етексилат 220 mg	Дабигатран етексилат 150 mg	Еноксапарин 40 mg
RE-NOVATE (тазобедрена става)			
N	909	888	917
Честота (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)

Коефициент на риска спрямо еноксапарин	0.78	1.09	
95 % CI	0.48, 1.27	0.70, 1.70	
RE-MODEL (коляно)			
N	506	527	511
Случаи на	13 (2.6)	20 (3.8)	18 (3.5)
Съотношение на риска над	0.73	1.08	
95 % CI	0.36, 1.47	0.58, 2.01	

Таблица 14: Анализ на общата смъртност от ВТС и смъртност по всички причини по време на периода на лечение в Проучванията RE-NOVATE и RE-MODEL в областта на ортопедичната хирургия.

Изпитване	Дабигатран етексилат 220 mg	Дабигатран етексилат 150 mg	Еноксапарин 40 mg
RE-NOVATE (тазобедрена става)			
N	880	874	897
Честота (%)	53 (6.0)	75 (8.6)	60 (6.7)
Коефициент на риска спрямо еноксапарин	0.9	1.28	
95 % CI	(0.63, 1.29)	(0.93, 1.78)	
RE-MODEL (коляно)			
N	503	526	512
Случаи на	183 (36.4)	213 (40.5)	193 (37.7)
Съотношение на риска над	0.97	1.07	
95 % CI	(0.82, 1.13)	(0.92, 1.25)	

Таблица 15: Събития на голямо кървене според лечението в проучвания RE-MODEL и RE-NOVATE, представени поотделно

Изпитване	Дабигатран етексилат 220 mg	Дабигатран етексилат 150 mg	Еноксапарин 40 mg
RE-NOVATE (тазобедрена става)			
Лекувани пациенти N	1 146	1 163	1 154
Брой на МВЕ N(%)	23 (2.0)	15 (1.3)	18 (1.6)
RE-MODEL (коляно)			
Лекувани пациенти N	679	703	694
Брой на МВЕ N(%)	10 (1.5)	9 (1.3)	9 (1.3)

Клинични проучвания за превенция на тромбоемболизъм при пациенти със сърдечни клапни протези

Проучване фаза II изследва дабигатранов етексилат и варфарин при общо 252 пациенти с наскоро извършена операция за поставяне на механична сърдечна клапа (т.е. в рамките на настоящия болничен престой) и при пациенти, на които е извършено поставяне на механична сърдечна

клапа преди повече от три месеца. Повече тромбоемболични събития (главно инсулти и симптоматична/асимптоматична тромбоза на протезираните клапи) и повече събития, свързани с кървене, са наблюдавани при дабигатран етексилат, отколкото при варфарин. При пациентите в ранния следоперативен период голямото кървене се е проявявало предимно като хеморагични перикардни изливи, особено при пациенти, които са започнали да прилагат дабигатран етексилат рано (т.е. на 3-ия ден) след операция за смяна на сърдечна клапа (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Клинични проучвания за профилактика на ВТС след голяма операция за смяна на ставата

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с дабигатранов етексилат във всички подгрупи на педиатричната популация за превенция на тромбоемболични събития за показанието първична превенция на ВТС при пациенти, претърпели планова операция за тотално заместване на тазобедрена става или тотално заместване на колянна става (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

Лечение на ВТС и превенция на повтаряща се ВТС при педиатрични пациенти

Проучването DIVERSITY е проведено, за да покаже ефикасността и безопасността на дабигатран етексилат в сравнение със стандартните грижи (standard of care, SOC) за лечение на ВТС при педиатрични пациенти от раждането до по-малко от 18-годишна възраст. Според дизайна проучването е отворено, рандомизирано, паралелно групово проучване, за доказване на не по-малка ефикасност. Пациентите, включени в проучването, са рандомизирани в съотношение 2:1 или към подходяща за възрастта им форма (капсули, обвити гранули или перорален разтвор) на дабигатран етексилат (доза, съобразени с възрастта и теглото), или към SOC, състояща се от нискомолекулни хепарини (LMWH) или антагонисти на витамин К (VKA), или фондапаринукс (1 пациент на 12 години). Първичната крайна точка е съставна крайна точка на пациенти с пълно разтваряне на тромба, липса на рецидивиращ ВТС и с липса на смъртност, свързана с ВТС. Критериите за изключване са включвали активен менингит, енцефалит и вътречерепен абсцес.

Общо 267 пациенти са били рандомизирани. От тях 176 пациенти са били лекувани с дабигатран етексилат, а 90 пациенти - според SOC (1 рандомизиран пациент не е бил лекуван). 168 пациенти са били на възраст от 12 до по-малко от 18 години, 64 пациенти - от 2 до по-малко от 12 години, а 35 пациенти са били на възраст под 2 години.

От 267 рандомизирани пациенти 81 пациенти (45,8%) в групата с дабигатран етексилат и 38 пациенти (42,2%) в групата със SOC отговарят на критериите за съставната първична крайна точка (пълно изчистване на тромба, свобода от повторна ВТС и свобода от ВТС, свързана със смъртност). Съответната разлика в процентите демонстрира неинфериорност на дабигатран етексилат спрямо SOC. Последователни резултати като цяло се наблюдават и при подгрупите: няма значителни разлики в ефекта от лечението за подгрупите по възраст, пол, регион и наличие на определени рискови фактори. За трите различни възрастови групи дяловете на пациентите, които са постигнали първичната крайна точка на ефикасност в групите с дабигатран етексилат и SOC, са съответно 13/22 (59,1%) и 7/13 (53,8%) за пациенти от раждането до < 2 години, 21/43 (48,8%) и 12/21 (57,1%) за пациенти на възраст от 2 до < 12 години и 47/112 (42,0%) и 19/56 (33,9%) за пациенти на възраст от 12 до < 18 години.

Съобщения за големи кръвоизливи са получени от 4 пациенти (2,3%) в групата с дабигатран етексилат и 2 пациенти (2,2%) в групата със SOC. Няма статистически значима разлика във времето до първото голямо кървене. Тридесет и осем пациенти (21,6 %) в групата с дабигатран етексилат и 22 пациенти (24,4 %) в групата със SOC са имали някакво потвърдено събитие на кървене, повечето от които са категоризирани като незначителни. Комбинираната крайна точка на преценено голямо кървене (МВЕ) или клинично значимо кървене, което не е голямо (CRNM) (на лечение), е отчетена при 6 (3,4 %) пациенти в групата на дабигатран етексилат и 3 (3,3 %) пациенти в групата на SOC.

Проведено е отворено, многоцентрово, проспективно, кохортно проучване за безопасност с едно рамо, фаза III (1160.108), за да се оцени безопасността на дабигатран етексилат за профилактика на повтарящи се ВТС при педиатрични пациенти от раждането до по-малко от 18 години. Пациенти, които са се нуждаели от допълнителна антикоагулация поради наличие на клиничен рисков фактор след приключване на първоначалното лечение на потвърдена ВТС (в продължение на най-малко 3 месеца) или след приключване на проучването DIVERSITY, са били допуснати до включване в проучването. Подходящите за включване пациенти са получавали съобразени с възрастта и теглото дози от съобразена с възрастта лекарствена форма (капсули, гранули с покритие или перорален разтвор) на дабигатран етексилат до отзвучаване на клиничния рисков фактор или до максимум 12 месеца. Първичните крайни точки на проучването включват повторна поява на ВТС, големи и малки кръвоизливи и смъртност (обща и свързана с тромботични или тромбоемболични събития) на 6 и 12 месеца. Крайните събития са били оценявани от независима, заслепена комисия за оценка.

Общо 214 пациенти са включени в проучването; от тях 162 пациенти във възрастова страта 1 (от 12 до по-малко от 18 години), 43 пациенти във възрастова страта 2 (от 2 до по-малко от 12 години) и 9 пациенти във възрастова страта 3 (от раждане до по-малко от 2 години). По време на периода на лечение 3 пациенти (1,4%) са развили, потвърден от комисията рецидив на ВТС през първите 12 месеца след началото на лечението. Потвърдени от комисията случаи на кървене по време на периода на лечение са съобщени при 48 пациенти (22,5%) през първите 12 месеца. По-голямата част от случаите на кървене са били незначителни. При 3-ма пациенти (1,4%) е настъпило потвърдено от съда голямо кървене през първите 12 месеца. При 3 пациенти (1,4%) е докладвано потвърдено от съда кървене от КРНМ в рамките на първите 12 месеца. Не са настъпили смъртни случаи по време на лечението. По време на периода на лечение при 3 пациенти (1,4 %) е възникнал посттромботичен синдром (ПТС) или е имало влошаване на ПТС през първите 12 месеца.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение дабигатран етексилатът бързо и напълно се превръща в дабигатран, който е активната форма в плазмата. Преобладаващата метаболитна реакция е разцепването на пролекарството дабигатран етексилат чрез хидролиза, катализирана от естераза, до активното вещество дабигатран. Абсолютната бионаличност на дабигатран след перорално приложение на дабигатран етексилат е приблизително 6,5 %. След перорално приложение на дабигатран етексилат при здрави доброволци, фармакокинетичният профил на дабигатран в плазмата се характеризира с бързо повишаване на плазмените концентрации, като C_{max} се достига в рамките на 0,5 и 2,0 часа след приема.

Абсорбция

Проучване, оценяващо постоперативната абсорбция на дабигатран етексилат, 1- 3 часа след операцията, показва относително бавна абсорбция в сравнение с тази при здрави доброволци, като показва плавен профил на плазмената концентрация във времето без високи пикови плазмени концентрации. Пиковите плазмени концентрации се достигат 6 часа след приложението в постоперативния период поради съпътстващи фактори, като анестезия, пареза на стомашно-чревния тракт и хирургични ефекти, независими от пероралната лекарствена форма. В допълнително проучване е доказано, че бавната и забавена абсорбция обикновено е налице само в деня на операцията. В следващите дни абсорбцията на дабигатран е бърза, като пиковите плазмени концентрации се достигат 2 часа след приема на лекарствения продукт.

Храната не влияе върху бионаличността на дабигатран етексилат, но забавя времето за достигане на пикови плазмени концентрации с 2 часа.

C_{max} и АUC са пропорционални на дозата.

Пероралната бионаличност може да се увеличи със 75 % след единична доза и с 37 % в стационарно състояние в сравнение с референтната капсулна форма, когато пелетите се приемат без капсулата от хидроксипропилметилцелулоза (НРМС). Следователно, целостта на капсулите от НРМС трябва винаги да се запазва при клинична употреба, за да се избегне неумишлено

повишаване на бионаличността на дабигатран етексилат (вж. точка 4.2).

Разпределение

Наблюдава се слабо (34- 35 %), независимо от концентрацията свързване на дабигатран с човешките плазмени протеини. Обемът на разпределение на дабигатран от 60- 70 l превишава общия обем на телесните течности, което показва умерено тъканно разпределение на дабигатран.

Биотрансформация

Метаболизмът и екскрецията на дабигатран са изследвани след единична интравенозна доза радиоизотопно маркиран дабигатран при здрави мъже. След интравенозна доза радиоактивността, произхождаща от дабигатран, се елиминира предимно с урината (85 %). Фекалната екскреция съставлява 6 % от приложената доза. Възстановяването на общата радиоактивност варира от 88- 94 % от приложената доза до 168 часа след приема на дозата.

Дабигатран подлежи на конюгация, при която се образуват фармакологично активни ацилглюкурониди. Съществуват четири позиционни изомера, 1-О, 2-О, 3-О, 4-О-ацилглюкуронид, като всеки от тях представлява по-малко от 10 % от общото количество дабигатран в плазмата. Следи от други метаболити са откриваеми само с високочувствителни аналитични методи. Дабигатран се елиминира предимно в непроменена вид в урината със скорост приблизително 100 ml/min, съответстваща на скоростта на гломерулна филтрация.

Елиминиране

Плазмените концентрации на дабигатран показват биекспоненциално спад със среден терминален полуживот 11 часа при здрави индивиди в старческа възраст. След многократно прилагане е наблюдаван терминален полуживот от около 12- 14 часа. Полуживотът е независим от дозата. Времето на полуживот се удължава, ако бъбречната функция е нарушена, както е показано в таблица 16.

Специални групи от населението

Бъбречна недостатъчност

При проучвания фаза I експозицията (AUC) на дабигатран след перорално приложение на дабигатран етексилат е приблизително 2,7 пъти по-висока при възрастни доброволци с умерена бъбречна недостатъчност (CrCL между 30 и 50 ml/min), отколкото при тези без бъбречна недостатъчност.

При малък брой възрастни доброволци с тежка бъбречна недостатъчност (CrCL 10- 30 ml/min) експозицията (AUC) на дабигатран е приблизително 6 пъти по-висока, а полуживотът - приблизително 2 пъти по-дълъг от този, наблюдаван при популация без бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Таблица 16: Полуживот на общия дабигатран при здрави доброволци и участници с нарушена бъбречна функция.

Скорост на гломерулната филтрация (CrCL,) [ml/min]	Среден геометричен (gCV%; диапазон) полуживот [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)
------	--------------------------

Освен това, експозицията на дабигатран (най-ниска и пикова) е оценена в проспективно отворено рандомизирано фармакокинетично проучване при пациенти с тежко бъбречно увреждане (дефинирано като креатининов клирънс [CrCl] 15- 30 ml/min), получаващи дабигатран етексилат 75 mg два пъти дневно. Този режим води до най-ниска средна геометрична концентрация 155 ng/ml (gCV 76,9 %), измерена непосредствено преди приложението на следващата доза, и до средна геометрична пикова концентрация от 202 ng/ml (gCV 70,6 %), измерена два часа след прилагането на последната доза.

Клирънсът на дабигатран чрез хемодиализа е изследван при 7 възрастни пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (end-stage renal disease, ESRD) без предсърдно мъждене. Диализата е проведена с 700 ml/min диализен дебит, продължителност четири часа и дебит на кръвта 200 ml/min или 350- 390 ml/min. Това е довело до отстраняване съответно на 50 % до 60 % от концентрациите на дабигатран. Количеството вещество, изчистено чрез диализа, е пропорционално на скоростта на кръвния поток, при скорост на кръвния поток до 300 ml/min. Антикоагулантната активност на дабигатран намалява с намаляването на плазмените концентрации, а връзката ФК/ФД не се повлиява от процедурата.

Пациенти в старческа възраст

Специфични фармакокинетични проучвания фаза I при участници в старческа възраст показват увеличение с 40 до 60 % на AUC и с повече от 25 % на C_{max} в сравнение с млади участници.

Влиянието на възрастта върху експозицията на дабигатран е потвърдено в проучването RE-LY с около 31 % по-висока концентрация в кръвта при лица ≥ 75 години и с около 22 % по-ниско ниво в кръвта при лица < 65 години в сравнение с лица между 65 и 75 години (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

Не е наблюдавана промяна в експозицията на дабигатран при 12 възрастни лица с умерена чернодробна недостатъчност (Child Pugh B) в сравнение с 12 контроли (вж. точки 4.2 и 4.4).

Телесно тегло

Най-ниските концентрации на дабигатран в кръвта са с около 20% по-ниски при възрастни пациенти с телесно тегло > 100 kg в сравнение с 50- 100 kg. По-голямата част (80,8 %) от изследваните лица са били в категориите ≥ 50 kg и < 100 kg, като не е установена ясна разлика (вж. точки 4.2 и 4.4). Налични са ограничени клинични данни при възрастни пациенти с тегло < 50 kg.

Пол

Експозицията на активното вещество в проучванията за първична превенция на ВТС е била с около 40 % до 50 % по-висока при пациентките и не се препоръчва коригиране на дозата.

Етнически произход

По отношение на фармакокинетиката и фармакодинамиката на дабигатран не са наблюдавани клинично значими междуетнически различия между пациентите от европейската, афроамериканската, латиноамериканската, японската и китайската раса.

Педиатрична популация

Пероралното приложение на дабигатран етексилат в съответствие с определения в протокола алгоритъм на дозиране води до експозиция в рамките на диапазона, наблюдаван при възрастни с ДБТ / ПЕ. Въз основа на сборния анализ на фармакокинетичните данни от проучванията DIVERSITY и 1160.108, наблюдаваните средни геометрични най-ниски експозиции са 53,9

ng/ml, 63,0 ng/ml и 99,1 ng/ml при педиатрични пациенти с ВТС съответно на възраст от 0 до < 2- години, от 2 до < 12 години и от 12 до < 18 години.

Фармакокинетични взаимодействия

Изследванията за взаимодействие *in vitro* не показват инхибиране или индуциране на основните изоензими на цитохром Р450. Това се потвърждава от *in vivo* проучвания със здрави доброволци, които не показват никакво взаимодействие между това лечение и следните активни вещества: аторвастатин (СУР3А4), дигоксин (взаимодействие с Р-гр транспортера) и диклофенак (СУР2С9).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не разкриват особена опасност за хората на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Ефектите, наблюдавани при проучванията за токсичност при многократно прилагане, се дължат на засиления фармакодинамичен ефект на дабигатран.

Наблюдавано е въздействие върху женския фертилитет под формата на намаляване на имплантациите и увеличаване на преимплантационните загуби при 70 mg/kg (5 пъти по-високо ниво на плазмена експозиция при пациенти). При дози, които са токсични за майките (5 до 10 пъти нивото на плазмена експозиция при пациентите), при плъхове и зайци е наблюдавано намаляване на телесното тегло и жизнеспособността на плода, както и увеличаване на вариациите на плода. При пре- и постнатално проучване е наблюдавано повишаване на смъртността на плода при дози, които са токсични за майките (доза, съответстваща на ниво на плазмена експозиция, 4 пъти по-високо от наблюдаваното при пациентите).

В проучване за ювенилна токсичност при плъхове от порода Han Wistar смъртността е свързана с кървене при подобни експозиции, при които кървене се наблюдава при възрастни животни. Както при възрастните, така и при младите плъхове се счита, че смъртността е свързана със засилена фармакологична активност на дабигатран във връзка с упражняването на механични сили по време на прилагането и третирането. Данните от проучването за токсичност при млади животни не показват нито повишена чувствителност при токсичност, нито някаква токсичност, специфична за младите животни.

При токсикологични проучвания върху плъхове и мишки по време на целия им живот няма доказателства за туморогенен потенциал на дабигатран до максимални дози 200 mg/kg.

Дабигатран, активната част на дабигатран етексилат мезилат, е устойчив в околната среда.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Винена киселина
Хидроксипропилцелулоза
Талк
Хипромелоза

Състав на капсулата

Калиев хлорид

Карагенан
Титанов диоксид (E171)
Хипромелоза

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

18 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Блистер

Да не се съхранява при температура над 30 °C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер

Блистер OPA-Alu-PVC/Alu, съдържащ 10, 30 или 60 твърди капсули.

OPA-Alu-PVC/Alu перфорирани блистери с единични дози, съдържащи 10 x 1, 30 x 1 и 60 x 1 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
Леон, ИСПАНИЯ

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1769/001
EU/1/23/1769/002
EU/1/23/1769/003
EU/1/23/1769/004
EU/1/23/1769/005
EU/1/23/1769/006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 февруари 2024

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дабигатран етексилат Leon Farma 110 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 110 mg дабигатран етексилат (като мезилат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Размер 1 (приблизително 19 mm), светлосиня непрозрачна капачка и светлосиньо непрозрачно тяло, твърда капсула, пълна с бели до жълтеникави пелети.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Първична профилактика на венозни тромбоемболични събития (ВТС) при възрастни пациенти, които са претърпели планова операция за тотално заместване на тазобедрена става или коляно.

Профилактика на инсулт и системна емболия при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене (НПАМ), с един или повече рискови фактори, като предишен инсулт или преходна исхемична атака (ТИА); възраст ≥ 75 години; сърдечна недостатъчност (клас \geq II по NYHA); захарен диабет; хипертония.

Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ) и профилактика на рецидивиращи ДВТ и ПЕ при възрастни.

Лечение на ВТС и профилактика на рецидивиращи ВТС при педиатрични пациенти от раждането до по-малко от 18-годишна възраст.

За подходящите за възрастта дозови форми вижте точка 4.2.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дабигатран етексилат Leon Farмакапсули може да се използва при възрастни и педиатрични пациенти на възраст на или над 8 години, които могат да гълтат капсулите цели. Дозата, посочена в съответната таблица за прилагане според лекарствената форма, трябва да се предприеме въз основа на теглото и възрастта на детето.

Налични са и други подходящи за възрастта дозови форми за лечение на деца на възраст под 8 години:

- Други лекарствени форми могат да бъдат по-подходящи за приложение при тази популация, като например обвити гранули, които могат да се използват при деца на възраст под 12 години, веднага щом детето е в състояние да гълта мека храна.
- Другите лекарствени форми, като прах и разтворител за перорален разтвор, трябва да се използват само при деца на възраст под 1 година.

Първична профилактика на ВТС в ортопедичната хирургия

Препоръчителните дози дабигатранов етексилат и продължителността на терапията за първична профилактика на ВТС в ортопедичната хирургия са показани в таблица 1.

Таблица 1: Препоръчителни дози и продължителност на терапията за първична профилактика на ВТС в ортопедичната хирургия.

	Започване на лечението в деня на операцията 1- 4 часа след приключване на операцията	Начална поддържаща доза на първия ден след операцията	Продължителност на поддържащата доза
Пациенти след планово протезиране на колянна става		220 mg дабигатран етексилат веднъж дневно, приеман като 2 капсули от 110 mg	10 дни
Пациенти след планово протезиране на тазобедрена става	единична капсула 110 mg дабигатран етексилат		28- 35 дни
<u>Препоръчва се намаляване на дозата</u>			
Пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCL) 30- 50 ml/min)		150 mg дабигатранов етексилат веднъж дневно, приеман като 2 капсули от 75 mg	10 дни (операция за смяна на колянното)
Пациентите, които получават съпътстващо верапамил*, амиодарон, хинидин	единична капсула 75 mg дабигатран етексилат		или 28- 35 дни (операция за смяна на тазобедрената става)
Пациенти на възраст 75 или повече години			

*При пациенти с умерено бъбречно увреждане, лекувани съпътстващо с верапамил, вижте "Специални популации".

И при двата вида операции, ако хемостазата не е осигурена, започването на лечението трябва да се отложи. Ако лечението не е започнато в деня на операцията, то трябва да се започне с 2 капсули веднъж дневно.

Оценка на бъбречната функция преди и по време на лечението с дабигатран етексилат

При всички пациенти и особено при пациенти в старческа възраст (> 75 години), тъй като в тази възрастова група може да се наблюдава често бъбречно увреждане:

- Бъбречната функция трябва да се оцени чрез изчисляване на креатининовия клирънс (CrCL) преди започване на лечението с дабигатран етексилат, за да се изключат пациенти с тежко бъбречно увреждане (т.е. CrCL < 30 ml/min) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).
- Бъбречната функция трябва да бъде оценена и при съмнение за влошаване на бъбречната

функция по време на лечението (напр. хиповолемия, дехидратация и при едновременна употреба на някои лекарствени продукти).

Методът, който трябва да се използва за оценка на бъбречната функция (CrCL в ml/min), е методът на Cockcroft-Gault.

Пропусната доза

Препоръчва се да продължите с останалите дневни дози дабигатран етексилат по същото време на следващия ден.

Не трябва да се приема двойна доза, за да се компенсират пропуснати индивидуални дози.

Преустановяване на приема на дабигатран етексилат

Лечението с дабигатран етексилат не трябва да се прекратява без лекарски съвет. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да се свържат с лекуващия лекар, ако развият стомашно-чревни симптоми като диспепсия (вж. точка 4.8).

Промяна на лечението

Преминаване от лечение с дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант:

Препоръчва се да се изчакат 24 часа след последната доза, преди да се премине от дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с парентерални антикоагуланти към дабигатран етексилат:

Парентералният антикоагулант трябва да бъде спряен и дабигатран етексилат трябва да се започне да се прилага 0- 2 часа преди времето, в което трябва да бъде приета следващата доза от алтернативното лекарство, или в момента на прекратяване на лечението в случай на продължително лечение (напр. интравенозен нефракциониран хепарин (UFH)) (вж. точка 4.5).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Лечението с дабигатран етексилат при пациенти с тежко бъбречно увреждане (CrCL < 30 ml/min) е противопоказано (вж. точка 4.3).

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (CrCL 30- 50 ml/min) се препоръчва намаляване на дозата.
(вж. таблица 1 по-горе и точки 4.4 и 5.1).

Съпътстваща употреба на дабигатранов етексилат с леки до умерени инхибитори на P-гликопротеина (P-gp), т.е. амиодарон, хинидин или верапамил

Дозировката трябва да се намали, както е посочено в таблица 1 (вж. също точки 4.4 и 4.5). В тази ситуация дабигатран етексилат и тези лекарствени продукти трябва да се приемат по едно и също време.

При пациенти с умерено бъбречно увреждане, лекувани едновременно с верапамил, трябва да се обмисли намаляване на дозата на дабигатран етексилат до 75 mg дневно (вж. точки 4.4 и 4.5).

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст > 75 години се препоръчва намаляване на дозата (вж. таблица 1 по-горе и точки 4.4 и 5.1).

Тегло

Има много ограничен клиничен опит при пациенти с телесно тегло < 50 kg или > 110 kg при препоръчителната дозировка. Като се имат предвид наличните клинични и кинетични данни, не е необходима корекция (вж. точка 5.2), но се препоръчва внимателно клинично наблюдение (вж. точка 4.4).

Пол

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на дабигатранов етексилат в педиатричната популация при индикация първична превенция на ВТС при пациенти, които са претърпели планова операция за тотално заместване на тазобедрена става или тотално заместване на колянна става.

Профилактика на инсулт и системна емболия при възрастни пациенти с НВАФ с един или повече рискови фактори (SPAF) Лечение на ДВТ и ПЕ и профилактика на повтарящи се ДВТ и ПЕ при възрастни (DVT/PE)

Препоръчителните дози на дабигатран етексилат при показания SPAF, ДВТ и ПЕ са показани в таблица 2.

Таблица 2: Препоръчителни дози за SPAF, ДВТ и ПЕ.

	Препоръка за дозиране
Профилактика на инсулт и системна емболия при възрастни пациенти с NVAF с един или повече рискови фактори (SPAF)	300 mg дабигатран етексилат, приеман като една капсула от 150 mg два пъти дневно
Лечение на ДВТ и ПЕ, както и за предотвратяване на повторна ДВТ и ПЕ при възрастни (DVT/PE)	300 mg дабигатран етексилат, приеман под формата на една капсула от 150 mg два пъти дневно след лечение с парентерален антикоагулант в продължение на най-малко 5 дни
<u>Препоръчва се намаляване на дозата</u>	
Пациенти на възраст ≥ 80 години	дневна доза от 220 mg дабигатранов етексилат, приета като една капсула от 110 mg два пъти дневно
Пациенти, които получават паралелно верапамил	
<u>Намаляване на дозата за разглеждане</u>	
Пациенти на възраст между 75- 80 години	дневна доза дабигатран етексилат от 300 mg или 220 mg трябва да се избере въз основа на индивидуална оценка на тромбоемболичния риск и риска от кървене
Пациенти с умерено бъбречно увреждане (CrCL 30- 50 ml/min)	
Пациенти с гастрит, езофагит или гастроезофагеален рефлукс	
Други пациенти с повишен риск от кървене	

При ДВТ/РЕ препоръката за употреба на 220 mg дабигатран етексилат, приеман като една капсула от 110 mg два пъти дневно, се основава на фармакокинетични и фармакодинамични анализи и не е проучвана в тази клинична среда. Вижте по-надолу и точки 4.4, 4.5, 5.1 и 5.2.

В случай на непоносимост към дабигатранов етексилат, пациентите трябва да бъдат инструктирани да се консултират незабавно с лекуващия си лекар, за да бъдат прехвърлени на алтернативни приемливи възможности за лечение за превенция на инсулт и системна емболия, свързани с предсърдно мъждене, или за ДВТ/ПЕ.

Оценка на бъбречната функция преди и по време на лечението с дабигатранов етексилат

При всички пациенти и особено при пациенти в напреднала възраст (> 75 години), тъй като в тази възрастова група може да се наблюдава често бъбречно увреждане:

- Бъбречната функция трябва да се оцени чрез изчисляване на креатининовия клирънс (CrCL) преди започване на лечението с дабигатран етексилат, за да се изключат пациенти с тежко бъбречно увреждане (т.е. CrCL < 30 ml/min) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).
- Бъбречната функция трябва да бъде оценена и при съмнение за влошаване на бъбречната функция по време на лечението (напр. хиповолемия, дехидратация и при едновременна употреба на някои лекарствени продукти).

Допълнителни изисквания при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане и при пациенти на възраст над 75 години:

- Бъбречната функция трябва да се оценява по време на лечението с дабигатранов етексилат поне веднъж годишно или по-често, ако е необходимо, в определени клинични ситуации, когато има съмнение, че бъбречната функция може да намалее или да се влоши (напр. хиповолемия, дехидратация и в случай на едновременна употреба на някои лекарствени продукти).

Методът, който трябва да се използва за оценка на бъбречната функция (CrCL в ml/min), е методът на Cockcroft-Gault.

Продължителност на използване

Продължителността на употребата на дабигатран етексилат при показанията SPAF, ДВТ и ПЕ са показани в таблица 3.

Таблица 3: Продължителност на употреба на SPAF и DVT/PE.

Индикация	Продължителност на използване
SPAF	Терапията трябва да продължи дългосрочно.
DVT/PE	Продължителността на терапията трябва да бъде индивидуализирана след внимателна оценка на полза от лечението спрямо риска от кървене (вж. точка 4.4). Кратката продължителност на терапията (най-малко 3 месеца) трябва да се основава на преходни рискови фактори (напр. скорошна операция, травма, обездвижване), а по-дългата продължителност трябва да се основава на постоянни рискови фактори или идиопатична ДВТ или ПЕ.

Пропусната доза

Забравената доза дабигатран етексилат може да бъде приета до 6 часа преди следващата планирана доза. От 6 часа преди следващата планирана доза нататък забравената доза трябва да

се пропусне. Не трябва да се приема двойна доза, за да се компенсират пропуснатите отделни дози.

Преустановяване на приема на дабигатран етексилат

Лечението с дабигатранов етексилат не трябва да се прекратява без лекарски съвет. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да се свържат с лекуващия лекар, ако развият стомашно-чревни симптоми като диспепсия (вж. точка 4.8).

Превключване

Лечение с дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант:

Препоръчва се да се изчака 12 часа след последната доза, преди да се премине от дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант (вж. точка 4.5).

Парентерални антикоагуланти към дабигатран етексилат:

Парентералният антикоагулант трябва да бъде спряен и да се започне прием на дабигатран етексилат 0- 2 часа преди момента, в който трябва да се приеме следващата доза от алтернативната терапия, или в момента на прекратяване на приема при в случай на продължително лечение (напр. интравенозен нефракциониран хепарин (UFH)) (вж. точка 4.5).

Лечение с дабигатранов етексилат спрямо антагонисти на витамин К (VKA):

Времето за започване на приема на VKA трябва да се коригира в зависимост от CrCL, както следва:

- CrCL \geq 50 ml/min, VKA трябва да се започне 3 дни преди прекратяване на дабигатран етексилат
- CrCL \geq 30- < 50 ml/min, VKA трябва да се започне 2 дни преди прекратяване на дабигатран етексилат

Тъй като дабигатрановият етексилат може да повлияе на международното нормализирано съотношение (INR), INR ще отразява по-добре ефекта на VKA само след като дабигатрановият етексилат е спряен за поне 2 дни. Дотогава стойностите на INR трябва да се тълкуват с повишено внимание.

VKA към дабигатран етексилат:

VKA трябва да се спре. Дабигатран етексилат може да се приложи веднага щом INR е < 2,0.

Кардиоверсия (SPAF)

Пациентите могат да продължат да приемат дабигатран етексилат, докато им се прави кардиовертация.

Катетърна аблация при предсърдно мъждене (SPAF)

Няма налични данни за лечение с дабигатран етексилат в доза 110 mg два пъти дневно.

Перкутанна коронарна интервенция (PCI) със стентирание (SPAF)

Пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които се подлагат на PCI със стентирание, могат да бъдат лекувани с дабигатранов етексилат в комбинация с антитромбоцити след постигане на хемостаза (вж. точка 5.1).

Специални групи от населението

Възрастни хора

За промяна на дозата при тази популация вижте таблица 2 по-горе.

Пациенти с риск от кървене

Пациентите с повишен риск от кървене (вж. точки 4.4, 4.5, 5.1 и 5.2) трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

Клинично наблюдение (търсене на признаци на кървене или анемия). Коригирането на дозата трябва да се извършва по преценка на лекаря след оценка на потенциалната полза и риска за отделния пациент (вж. таблица 2 по-горе). Коагулационният тест (вж. точка 4.4) може да помогне за идентифициране на пациенти с повишен риск от кървене, причинен от прекомерна експозиция на дабигатран. Когато се установи прекомерна експозиция на дабигатран при пациенти с висок риск от кървене, се препоръчва намалена доза от 220 mg, приемана като една капсула от 110 mg два пъти дневно. При поява на клинично значимо кървене лечението трябва да се прекъсне.

При лица с гастрит, езофагит или гастроэзофагеален рефлукс може да се обмисли намаляване на дозата поради повишения риск от голямо стомашно-чревно кървене (вж. таблица 2 по-горе и точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Лечението с дабигатран етексилат при пациенти с тежко бъбречно увреждане ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) е противопоказано (вж. точка 4.3).

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане ($\text{CrCL} 50- \leq 80 \text{ ml/min}$). При пациенти с умерено бъбречно увреждане ($\text{CrCL} 30- 50 \text{ mL/min}$) препоръчителната доза дабигатран етексилат също е 300 mg, приемана като една капсула от 150 mg два пъти дневно. При пациенти с висок риск от кървене обаче трябва да се обмисли намаляване на дозата на дабигатран етексилат до 220 mg, приемана като една капсула от 110 mg два пъти дневно (вж. точки 4.4 и 5.2). При пациенти с бъбречно увреждане се препоръчва внимателно клинично наблюдение.

Едновременна употреба на дабигатранов етексилат с леки до умерени инхибитори на P-гликопротеина (P-gp), т.е. амиодарон, хинидин или верапамил

Не е необходимо коригиране на дозата при едновременна употреба на амиодарон или хинидин (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

При пациенти, които получават едновременно верапамил, се препоръчва намаляване на дозата (вж. таблица 2 по-горе и точки 4.4 и 4.5). В този случай дабигатранов етексилат и верапамил трябва да се приемат едновременно.

Тегло

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2), но се препоръчва внимателно клинично наблюдение при пациенти с телесно тегло $< 50 \text{ kg}$ (вж. точка 4.4).

Пол

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма значима употреба на дабигатранов етексилат в педиатричната популация за индикация за превенция на инсулт и системен емболизъм при пациенти с НВАФ.

Лечение на ВТС и превенция на повтаряща се ВТС при педиатрични пациенти

За лечение на ВТС при педиатрични пациенти лечението трябва да започне след лечение с парентерален антикоагулант в продължение на поне 5 дни. За профилактика на повтарящи се ВТС лечението трябва да започне след предходно лечение.

Дабигатран етексилат капсули трябва да се приемат два пъти дневно, една доза сутрин и една доза вечер, приблизително по едно и също време всеки ден. Интервалът между дозите трябва да бъде възможно най-близо до 12 часа.

Препоръчителната доза дабигатран етексилат капсули се определя от теглото и възрастта на пациента, както е показано в таблица 4. Дозата трябва да се коригира в зависимост от възрастта и телесното тегло с напредване на лечението.

За комбинациите телесно тегло и възраст, които не са посочени в таблицата за дозиране, не може да се даде препоръка за дозиране.

Таблица 4: Единична и обща дневна доза дабигатран етексилат в милиграми (mg) според теглото в килограми (kg) и възрастта на пациента в години.

Комбинации тегло/възраст		Единична доза в mg	Обща дневна доза в mg
Тегло в кг	Възраст в години		
11 до < 13	8 до < 9	75	150
13 до < 16	8 до < 11	110	220
16 до < 21	8 до < 14	110	220
21 до < 26	8 до < 16	150	300
26 до < 31	8 до < 18	150	300
31 до < 41	8 до < 18	185	370
41 до < 51	8 до < 18	220	440
51 до < 61	8 до < 18	260	520
61 до < 71	8 до < 18	300	600
71 до < 81	8 до < 18	300	600
> 81	10 до < 18	300	600

Единични дози, изискващи комбинации от повече от една капсула:

- 300 mg: две капсули от 150 mg или четири капсули от 75 mg
- 260 mg: една капсула от 110 mg плюс една капсула от 150 mg или една капсула от 110 mg и две капсули от 75 mg
- 220 mg: като две капсули от 110 mg
- 185 mg: като една капсула от 75 mg и една капсула от 110 mg
- 150 mg: като една капсула от 150 mg или две капсули от 75 mg

Оценка на бъбречната функция преди и по време на лечението

Преди започване на лечението трябва да се оцени приблизителната скорост на гломерулна филтрация (eGFR) по формулата на Schwartz (методът, използван за оценка на креатинина, трябва да бъде потвърден от местната лаборатория).

Лечението с дабигатран етексилат при педиатрични пациенти с eGFR < 50 ml/min/1,73m² е противопоказано (вж. точка 4.3).

Пациентите с eGFR ≥ 50 ml/min/1,73m² трябва да се лекуват с дозата съгласно таблица 4.

По време на лечението бъбречната функция трябва да бъде оценявана в определени клинични ситуации, когато има съмнение, че бъбречната функция може да се влоши (като хиповолемия,

дехидратация, при някои съпътстващи лекарства и др.).

Продължителност на употреба

Продължителността на терапията трябва да бъде индивидуализирана въз основа на оценката на полза/риск.

Пропусната доза

Забравената доза дабигатран етексилат може да бъде приета до 6 часа преди следващата планирана доза. От 6 часа преди следващата планирана доза нататък, пропуснатата доза не трябва да се приема.

Никога не трябва да се приема двойна доза, за да се компенсират пропуснатите отделни дози.

Преустановяване на приема на дабигатран етексилат

Лечението с дабигатранов етексилат не трябва да се прекратява без лекарски съвет. Пациентите или лицата, които се грижат за тях, трябва да бъдат инструктирани да се свържат с лекуващия лекар, ако пациентът развие стомашно-чревни симптоми като диспепсия (вж. точка 4.8).

Превключване

Лечение с дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант:

Препоръчва се да се изчака 12 часа след последната доза, преди да се премине от дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант (вж. точка 4.5).

Парентерални антикоагуланти към дабигатран етексилат:

Парентералният антикоагулант трябва да бъде спряен и да се започне приема на дабигатран етексилат 0- 2 часа преди времето, когато трябва да се приеме следващата доза от алтернативната терапия, или в момента на прекратяване на лечението в случай на продължително лечение (напр. интравенозен нефракциониран хепарин (UFH)) (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с дабигатран етексилат към антагонисти на витамин К (Vitamin K antagonists, VKA):

Пациентите трябва да започнат да приемат VKA 3 дни преди прекратяване на приема на дабигатран етексилат.

Тъй като дабигатран етексилат може да повлияе на международното нормализирано съотношение (INR), INR ще отразява по-добре ефекта на VKA само след като дабигатрановият етексилат е спряен за поне 2 дни. Дотогава стойностите на INR трябва да се тълкуват с повишено внимание.

Преминаване от лечение с VKA към дабигатран етексилат:

VKA трябва да се спре. Дабигатран етексилат може да се приложи веднага щом INR е < 2,0.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт е за перорално приложение.

Капсулите могат да се приемат със или без храна. Капсулите трябва да се гълтат цели с чаша вода, за да се улесни достигането им до стомаха.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не отварят капсулата, тъй като това може да увеличи риска от кървене (вж. точки 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Тежко бъбречно увреждане (CrCL < 30 ml/min) при възрастни пациенти
- eGFR < 50 ml/min/1.73m² при педиатрични пациенти

- Активно клинично значимо кървене
- Лезия или състояние, ако се счита за значителен рисков фактор за голямо кървене. Това може да включва настояща или скорошна гастроинтестинална язва, наличие на злокачествени новообразувания с висок риск от кървене, скорошна мозъчна или гръбначна травма, скорошна мозъчна, гръбначна или офталмологична операция, скорошен вътречерепен кръвоизлив, известни или предполагаеми варици на хранопровода, артериовенозни малформации, съдови аневризми или големи интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии.
- Едновременно лечение с други антикоагуланти, напр. нефракциониран хепарин (UFH), нискомолекулни хепарини (еноксапарин, далтепарин и др.), производни на хепарина (фондапаринукс и др.), перорални антикоагуланти (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), освен при специфични обстоятелства. Това са случаите на промяна на антикоагулантната терапия (вж. точка 4.2), когато UFH се прилага в дози, необходими за поддържане на отворен централен венозен или артериален катетър, или когато UFH се прилага по време на катетърна аблация при предсърдно мъждене (вж. точка 4.5)
- Чернодробно увреждане или чернодробно заболяване, което се очаква да окаже влияние върху преживяемостта
- Едновременно лечение със следните мощни инхибитори на P-gp: системен кетоконазол, циклоспорин, итраконазол, дронедарон и комбинацията с фиксирани дози glecaprevir/pibrentasvir (вж. точка 4.5)
- Сърдечни клапни протези, изискващи антикоагулантно лечение (вж. точка 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Риск от кръвоизливи

Дабигатран етексилатът трябва да се използва с повишено внимание при състояния с повишен риск от кървене или при едновременна употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата чрез инхибиране на тромбоцитната агрегация. По време на лечението може да се появи кървене навсякъде. Необяснимо понижение на хемоглобина и/или хематокрита или кръвното налягане налага да се извърши преглед за установяване мястото на кървене.

При възрастни пациенти в ситуации на животозастрашаващо или неконтролируемо кървене, когато е необходимо бързо неутрализиране на антикоагулантния ефект на дабигатран, е налично специфичното неутрализиращо средство идаруцизумаб. Ефикасността и безопасността на идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти. Хемодиализата може да отстрани дабигатран. При възрастни пациенти други възможни варианти са използване на прясна цяла кръв или прясно замразена плазма, концентрат на коагулационни фактори (активиран или неактивиран), рекомбинантен фактор VIIa или тромбоцитна маса (вж. също точка 4.9).

В клинични проучвания дабигатрановият етексилат се свързва с по-висока честота на големи стомашно-чревни кръвоизливи (СЧК). Повишен риск е наблюдаван при пациенти в старческа възраст (≥ 75 години) за дозовия режим от 150 mg два пъти дневно. Допълнителни рискови фактори (вж. също таблица 5) включват съвместно лечение с инхибитори на тромбоцитната агрегация като клопидогрел и ацетилсалицилова киселина (ASA) или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), както и наличие на езофагит, гастрит или гастроезофагеален рефлукс.

Рискови фактори

В таблица 5 са обобщени факторите, които могат да увеличат риска от хеморагия.

Таблица 5: Фактори, които могат да увеличат риска от хеморагия.

Рисков фактор

Фармакодинамични и кинетични фактори	Възраст ≥ 75 години
Фактори, повишаващи плазмените нива на дабигатран	<p><u>Специалност:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Умерено бъбречно увреждане при възрастни пациенти (30- 50 ml/min CrCL) Силни инхибитори на P-гр (вж. точки 4.3 и 4.5) Леко до умерено съпътстващо лечение с инхибитори на P-гр (напр. амиодарон, верапамил, хинидин и тикагрелор; вж. точка 4.5) <p><u>Незначителен:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ниско телесно тегло (< 50 kg) при възрастни пациенти
Фармакодинамични взаимодействия (вж. точка 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> ASA и други инхибитори на тромбоцитната агрегация като клопидогрел НСПВС SSRIs или SNRIs Други лекарствени продукти, които могат да нарушат хемостазата
Заболявания/процедури с особен риск от хеморагия	<ul style="list-style-type: none"> Вродени или придобити нарушения на кръвосъсирването Тромбоцитопения или функционални дефекти на тромбоцитите Скорошна биопсия, голяма травма Бактериален ендокардит Езофагит, гастрит или гастроезофагеален рефлукс

Налични са ограничени данни при възрастни пациенти с тегло < 50 kg (вж. точка 5.2).

Едновременната употреба на дабигатран етексилат с P-гр-инхибитори не е проучвана при педиатрични пациенти, но може да увеличи риска от кървене (вж. точка 4.5).

Предпазни мерки и управление на риска от хеморагия

За лечението на усложненията, свързани с кървене, вижте също точка 4.9.

Оценка на съотношението полза/риск

Наличието на лезии, състояния, процедури и/или фармакологично лечение (като НСПВС, антитромбоцитни средства, SSRI и SNRI, вж. точка 4.5), които значително увеличават риска от голямо кървене, изисква внимателна оценка на съотношението полза/риск. Дабигатран етексилат трябва да се прилага само ако ползата надвишава риска от кървене.

Налични са ограничени клинични данни за педиатрични пациенти с рискови фактори, включително пациенти с активен менингит, енцефалит и вътречерепен абсцес (вж. точка 5.1). При тези пациенти дабигатран етексилат трябва да се прилага само ако очакваната полза надхвърля рисковете от кървене.

Внимателно клинично наблюдение

Препоръчва се внимателно наблюдение за признаци на кървене или анемия през целия период на лечение, особено ако рисковите фактори са комбинирани (вж. таблица 5 по-горе). Особено внимание трябва да се проявява, когато дабигатранов етексилат се прилага едновременно с

верапамил, амиодарон, хинидин или кларитромицин (P-гр инхибитори) и особено при поява на кървене, особено при пациенти с намалена бъбречна функция (вж. точка 4.5).

При пациенти, лекувани едновременно с НСПВС, се препоръчва внимателно наблюдение за признаци на кървене (вж. точка 4.5).

Преустановяване на приема на дабигатран етексилат

Пациентите, при които се развие остра бъбречна недостатъчност, трябва да преустановят приема на дабигатран етексилат (вж. също точка 4.3).

При поява на тежко кървене лечението трябва да се преустанови, да се установи причината на кървене и да се обмисли употребата на специфичното неутрализиращо средство (идаруцизумаб) при възрастни пациенти. Ефикасността и безопасността на идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти. Хемодиализата може да отстрани дабигатран.

Използване на инхибитори на протонната помпа

Може да се обмисли прилагането на инхибитор на протонната помпа (ИПП), за да се предотврати кървене от стомашно-чревния тракт. При педиатрични пациенти трябва да се спазват съответните препоръки, описани в кратката характеристика на съответния инхибитор на протонната помпа.

Лабораторни коагулационни параметри

Въпреки че този лекарствен продукт по принцип не изисква рутинно мониториране на антикоагулацията, определянето на свързаната с дабигатран антикоагулация може да бъде полезно за откриване на прекомерно висока експозиция на дабигатран при наличие на допълнителни рискови фактори.

Разреденото тромбиново време (dTT), екариновото време на съсирване (ECT) и активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT) могат да предоставят полезна информация, но резултатите трябва да се тълкуват с повишено внимание поради променливостта между тестовете (вж. точка 5.1). Тестът за международно нормализирано съотношение (INR) е ненадежден при пациенти, приемащи дабигатран етексилат, и са докладвани фалшиво положителни повишения на INR. Поради това не трябва да се извършват тестове за INR.

В таблица 6 са показани най-ниските прагове на коагулационните тестове в долна граница при възрастни пациенти, които могат да бъдат свързани с повишен риск от кървене. Съответните прагове при педиатрични пациенти не са известни (вж. точка 5.1).

Таблица 6: Най-ниски прагове на коагулационните тестове при възрастни пациенти, които могат да бъдат свързани с повишен риск от кървене.

Изпитване (стойност на дъното)	Индикация	
	Първична профилактика на ВТС в ортопедичната хирургия	SPAF и DVT/PE
dTT [ng/ml]	> 67	> 200
ECT [x-пъти над горната граница на нормата]	Няма данни	> 3
aPTT [x-пъти над горната граница на нормата]	> 1,3	> 2
INR	Не трябва да се извършва	Не трябва да се извършва

Употреба на фибринолитични лекарствени продукти за лечение на остър исхемичен инсулт

Употреба на фибринолитични лекарствени продукти за лечение на остър исхемичен инсулт може да се обмисли, ако пациентът има dTT, ECT или aPTT, които не надвишават горната граница на нормата (ULN) според местните референтни граници.

Хирургични операции и интервенции

Пациентите , приемащи дабигатран етексилат, които се подлагат на хирургични или инвазивни процедури, са изложени на повишен риск от кървене. Поради това хирургичните интервенции могат да наложат временно прекратяване на приема на дабигатран етексилат.

Пациентите могат да продължат да приемат дабигатран етексилат, докато им се прави кардиовертация. Няма налични данни за лечение със 110 mg дабигатран етексилат два пъти дневно при пациенти, подложени на катетърна аблация за предсърдно мъждене (вж. точка 4.2).

Трябва да се внимава, когато лечението е временно преустановено за интервенции и се препоръчва мониториране на антикоагулацията. Клирънсът на дабигатран при пациенти с бъбречна недостатъчност може да отнеме повече време (вж. точка 5.2). Това трябва да се има предвид преди всяка процедура. В такива случаи коагулационният тест (вж. точки 4.4 и 5.1) може да помогне да се определи дали хемостазата все още е нарушена.

Спешни хирургични операции или неотложни процедури

Приемът на дабигатранов етексилат трябва временно да бъде преустановен. Когато е необходимо бързо неутрализиране на антикоагулантния ефект, за възрастни пациенти е налично специфичното обръщащо средство (идаруцизумаб) към дабигатран. Ефикасността и безопасността на идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти. Хемодиализата може да отстрани дабигатран.

Прекратяването на терапията с дабигатран излага пациентите на тромботичния риск, свързан с основното им заболяване. Лечението с дабигатранов етексилат може да бъде възобновено 24 часа след приложението на идаруцизумаб, ако пациентът е клинично стабилен и е постигната адекватна хемостаза.

Хирургични операции/интервенции при подостри състояния

Приемът на дабигатранов етексилат трябва временно да бъде преустановен. Операцията/интервенцията трябва да се отложи, ако е възможно, до поне 12 часа след последната доза. Ако операцията не може да се отложи, рискът от кървене може да се увеличи. Този риск от кървене трябва да се прецени спрямо спешността на интервенцията.

Елективна хирургия

Ако е възможно, приемът на дабигатран етексилат трябва да се преустанови поне 24 часа преди инвазивни или хирургични процедури. При пациенти с по-висок риск от кървене или при големи хирургични операции, при които може да се наложи пълна хемостаза, се обмисля спиране на дабигатран етексилат 2- 4 дни преди операцията.

В таблица 7 са обобщени правилата за прекратяване на лечението преди инвазивни или хирургични процедури при възрастни пациенти.

Таблица 7:Правила за преустановяване на приема на лекарства преди инвазивни или хирургични процедури при възрастни пациенти.

Бъбречна функция	Определен полуживот	Дабигатран етексилат трябва да се спре преди планова операция
-------------------------	----------------------------	--

(CrCL в mL/min)	(часове)	Висок риск от кървене или голяма операция	Стандартен риск
≥ 80	~ 13	2 дни предварително	24 часа предварително
≥ 50- < 80	~ 15	2- 3 дни предварително	1- 2 дни предпредварително
≥ 30- < 50	~ 18	4 дни предварително	2- 3 дни предварително (> 48 часа)

Правилата за преустановяване на лечението преди инвазивни или хирургични процедури при педиатрични пациенти са обобщени в таблица 8.

Таблица 8: Правила за преустановяване на приема на лекарства преди инвазивни или хирургични процедури при педиатрични пациенти.

Бъбречна функция (eGFR в ml/min/1.73m ²)	Спрете дабигатран преди планова операция
> 80	24 часа преди
50- 80	2 дни преди
< 50	Тези пациенти не са изследвани (вж. точка 4.3).

Спинална анестезия/епидурална анестезия/лумбална пункция

Процедури като спиналната анестезия могат да изискват пълна хемостатична функция.

Рискът от спинален или епидурален хематом може да се увеличи в случаите на травматични или многократни пункции и при продължителна употреба на епидурални катетри. След отстраняване на катетъра трябва да се направи интервал от поне

Трябва да изминат 2 часа преди приложението на първата доза дабигатран етексилат. Тези пациенти изискват често наблюдение за неврологични признаци и симптоми на спинален или епидурален хематом.

Постоперативна фаза

Лечението с дабигатранов етексилат трябва да бъде възобновено/започнато след инвазивна процедура или хирургична интервенция възможно най-скоро, при условие че клиничната ситуация го позволява и е установена адекватна хемостаза.

Пациентите с риск от кървене или пациентите с риск от свръхекспозиция, особено пациентите с намалена бъбречна функция (вж. също таблица 5), трябва да се лекуват с повишено внимание (вж. точки 4.4 и 5.1).

Пациенти с висок оперативен риск от смъртност и с вътрешни рискови фактори за тромбоемболични събития

Данните за ефикасността и безопасността на дабигатрановия етексилат при тези пациенти са ограничени и затова те трябва да се лекуват с повишено внимание.

Операция при фрактура на тазобедрената става

Няма данни за употребата на дабигатранов етексилат при пациенти, подложени на операция за счупване на тазобедрената става. Поради това лечението не се препоръчва.

Чернодробно увреждане

Пациентите с повишени чернодробни ензими > 2 ULN бяха изключени от основните проучвания. При тази субпопулация пациенти няма опит в лечението, поради което употребата на дабигатранов етексилат не се препоръчва при тази популация. Чернодробно увреждане или

чернодробно заболяване, за което се очаква да окаже някакво влияние върху преживяемостта, е противопоказано (вж. точка 4.3).

Взаимодействие с индуктори на P-gp

Очаква се едновременното приложение на индуктори на P-gp да доведе до намаляване на плазмените концентрации на дабигатран и трябва да се избягва (вж. точки 4.5 и 5.2).

Пациенти с антифосфолипиден синдром

Директно действащите перорални антикоагуланти (DOACs), включително дабигатран етексилат, не се препоръчват при пациенти с анамнеза за тромбоза, при които е диагностициран антифосфолипиден синдром. По-специално при пациенти, които са тройно положителни (за лупусен антикоагулант, антикардиолипинови антитела и анти-бета 2- гликопротеин I антитела), лечението с DOACs може да бъде свързано с повишена честота на рецидивиращи тромботични събития в сравнение с терапията с антагонисти на витамин К.

Инфаркт на миокарда (МИ)

В проучването RE-LY от фаза III (SPAF, вж. раздел 5.1) общата честота на инфаркт е 0,82, 0,81 и 0,64 %/година за дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно, дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно и варфарин, съответно увеличение на относителния риск за дабигатран с 29 % и 27 % в сравнение с варфарин. Независимо от терапията, най-висок абсолютен риск от МИ се наблюдава при следните подгрупи, с подобен относителен риск: пациенти с предишен МИ, пациенти на възраст ≥ 65 години с диабет или коронарна болест на сърцето, пациенти с фракция на изтласкване на лявата камера < 40 % и пациенти с умерена бъбречна дисфункция. Освен това по-висок риск от МИ е наблюдаван при пациенти, приемащи едновременно ASA плюс клопидогрел или само клопидогрел.

В трите активни контролирани проучвания на фаза III на DVT/PE е отчетена по-висока честота на инфаркт на миокарда при пациентите, получавали дабигатран етексилат, отколкото при тези, получавали варфарин: 0,4 % спрямо 0,2 % в краткосрочните проучвания RE-COVER и RE-COVER II; и 0,8 % спрямо 0,1 % в дългосрочното проучване RE-MEDY. Увеличението е статистически значимо в това проучване ($p=0,022$).

В проучването RE-SONATE, което сравнява дабигатранов етексилат с плацебо, честотата на инфаркт на миокарда е 0,1 % при пациентите, получавали дабигатранов етексилат, и 0,2 % при пациентите, получавали плацебо.

Пациенти с активно онкологично заболяване (BTC при педиатрични пациенти))

Ефикасността и безопасността не са установени при пациенти с активен рак, страдащи от DVT/PE. Има ограничени данни за ефикасността и безопасността при педиатрични пациенти с активен рак.

Педиатрична популация

При някои много специфични педиатрични пациенти, напр. пациенти със заболявания на тънките черва, при които абсорбцията може да бъде засегната, трябва да се обмисли използването на антикоагулант с парентерален път на приложение.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия с транспортери

Дабигатран етексилатът е субстрат за ефлуксияния транспортер P-gp. Очаква се едновременното

приложение на инхибитори на P-гр (вж. таблица 9) да доведе до повишаване на плазмените концентрации на дабигатран.

Ако не е изрично описано друго, е необходимо внимателно клинично наблюдение (за признаци на кървене или анемия), когато дабигатран се прилага едновременно със силни инхибитори на P-гр. Може да се наложи намаляване на дозата в комбинация с някои P-гр инхибитори (вж. точки 4.2, 4.3, 4.4 и 5.1).

Таблица 9: Взаимодействия с транспортери.

Инхибитори на P-гр	
<i>Съпътстваща употреба е противопоказана (вж. точка 4.3)</i>	
Кетоконазол	Кетоконазол увеличава общите стойности на $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} на дабигатран с 2,38 пъти и 2,35 пъти, съответно, след единична перорална доза 400 mg, и с 2,53 пъти и 2,49 пъти, съответно, след многократно перорално приложение на 400 mg кетоконазол веднъж дневно.
Дронедарон	Когато дабигатранов етексилат и дронедарон се прилагат едновременно, тоталните $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} стойности на дабигатран се увеличават съответно около 2,4 пъти и 2,3 пъти след многократен прием на 400 mg дронедарон два пъти дневно и съответно около 2,1 пъти и 1,9 пъти след единична доза 400 mg.
Итраконазол, циклоспорин	Въз основа на резултатите <i>in vitro</i> може да се очаква подобен ефект като при кетоконазол.
Глекапревир / пибрентасвир	Едновременната употреба на дабигатран етексилат с фиксираната комбинация от Установено е, че P-гр инхибиторите глекапревир/пибрентасвир увеличават експозицията на дабигатран и могат да повишат риска от кървене.
<i>Не се препоръчва съпътстваща употреба</i>	
Такролимус	Установено е, че <i>in vitro</i> такролимус има подобно ниво на инхибиращ ефект върху P-като тази, наблюдавана при итраконазол и циклоспорин. Дабигатранов етексилат не е клинично проучван заедно с такролимус. Въпреки това, ограничени клинични данни с друг субстрат на P-гр (еверолимус) предполага, че инхибирането на P-гр с такролимус е по-слабо от това, което се наблюдава при силните инхибитори на P-гр.
<i>Предпазни мерки в случай на едновременна употреба (вж. точки 4.2 и 4.4)</i>	

Верапамил	<p>Когато дабигатранов етексилат (150 mg) е прилаган едновременно с перорален верапамил.</p> <p>C_{max} и AUC на дабигатран са се увеличили, но степента на тази промяна се различава в зависимост от времето на приложение и състава на верапамил (вж. точки 4.2 и 4.4).</p> <p>Най-голямо повишаване на експозицията на дабигатран е наблюдавано при първата доза верапамил с незабавно освобождаване, приложена един час преди приема на дабигатран етексилат (повишаване на C_{max} с около 2,8 пъти и AUC с около 2,5 пъти). Ефектът прогресивно намалява при прилагане на лекарствена форма с удължено освобождаване (увеличение на C_{max} с около 1,9 пъти и на AUC с около 1,7 пъти) или многократно прилагане на дози верапамил (увеличение на C_{max} с около 1,6 пъти, а AUC - около 1,5 пъти).</p> <p>Не е наблюдавано значимо взаимодействие, когато верапамил е приложен 2 часа след дабигатран етексилат (увеличение на C_{max} с около 1,1 пъти и AUC с около 1,2 пъти). Това се обяснява с пълната абсорбция на дабигатран след 2 часа.</p>
Амиодарон	<p>Когато дабигатранов етексилат се прилага едновременно с единична перорална доза 600 mg амиодарон, степента и скоростта на абсорбция на амиодарон и неговия активен метаболит DEA са останали непроменени по същество. AUC и C_{max} на дабигатран са се увеличили с около съответно 1,6 пъти и 1,5 пъти. С оглед на дългия полуживот на амиодарон потенциал за взаимодействие може да съществува седмици след прекратяване на приема на амиодарон (вж. раздели 4.2 и 4.4).</p>
Хинидин	<p>Хинидин е прилаган в доза 200 mg на всеки 2nd часа до обща доза от 1 000 mg. Дабигатран етексилат е бил прилаган два пъти дневно в продължение на 3 последователни дни, като на 3-ия деня е бил прилаган със или без хинидин. $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран са се увеличили средно с 1,53 пъти и 1,56 пъти съответно при едновременното приложение на хинидин (вж. точки 4.2 и 4.4).</p>
Кларитромицин	<p>Когато кларитромицин (500 mg два пъти дневно) е прилаган заедно с дабигатран етексилат при здрави доброволци, увеличаване на AUC с около 1,19 пъти и C_{max} с около 1,15 пъти.</p>

Тикагрелор	<p>При едновременното прилагане на единична доза 75 mg дабигатран етексилат едновременно с натоварваща доза от 180 mg тикагрелор, AUC и C_{max} на дабигатран се увеличават съответно 1,73 пъти и 1,95 пъти. След многократни дози тикагрелор 90 mg два пъти дневно увеличението на експозицията на дабигатран е 1,56-кратно и 1,46-кратно съответно за C_{max} и AUC.</p> <p>Едновременното прилагане на натоварваща доза от 180 mg тикагрелор и 110 mg дабигатран етексилат (в стационарно състояние) увеличава $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран с 1,49 пъти и 1,65 пъти, съответно, в сравнение с дабигатран етексилат, приложен самостоятелно. Когато натоварващата доза от 180 mg тикагрелор е била приложена 2 часа след 110 mg дабигатран етексилат (в стабилно състояние), увеличението на $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран е било намалено съответно до 1,27 пъти и 1,23 пъти в сравнение с дабигатран етексилат, приложен самостоятелно. Този поетапен прием е препоръчителното приложение за начало на приема на тикагрелор с натоварваща доза.</p> <p>Едновременното прилагане на 90 mg тикагрелор b.i.d. (поддържаща доза) с 110 mg дабигатранов етексилат увеличава коригираните стойности на дабигатрановата $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ 1,26 пъти и 1,29 пъти, съответно, в сравнение с дабигатран етексилат, приложен самостоятелно.</p>
Позаконазол	Позаконазол също инхибира P-гр до известна степен, но не е клинично проучен. Трябва да се внимава, когато дабигатранов етексилат се прилага едновременно с позаконазол.
<u>Индуктори на P-гр</u>	
<i>Едновременната употреба трябва да се избягва.</i>	
напр. рифампицин, Жълт кантарион (Hypericum perforatum), карбамазепин или фенитоин	<p>Очаква се едновременното приложение да доведе до намаляване на концентрацията на дабигатран.</p> <p>Предварително дозиране на изследвания индуктор рифампицин в доза 600 mg веднъж дневно за 7 дни намалява общата пикова и общата експозиция на дабигатран съответно с 65,5 % и 67 %. Индуцираният ефект е намален, което е довело до експозиция на дабигатран, близка до референтната, на 7-ия ден след прекратяване на лечението с рифампицин. След още 7 дни не е наблюдавано по-нататъшно повишаване на бионаличността.</p>
<u>Протеазни инхибитори като ритонавир</u>	
<i>Не се препоръчва съпътстваща употреба</i>	
напр. ритонавир и неговите комбинации с други протеазни инхибитори	Те влияят на P-гр (като инхибитор или индуктор). Те не са изследвани и поради това не се препоръчва едновременното лечение с дабигатран етексилат.
<u>P-гр субстрат</u>	
Дигоксин	В проучване, проведено с 24 здрави доброволци, при едновременното приложение на дабигатран етексилат с дигоксин не са наблюдавани промени в експозицията на дигоксин и клинично значими промени в експозицията на дабигатран.

Антикоагуланти и тромбоцитни антиагреганти

Липсва или има ограничен опит със следните лечения, които могат да повишат риска от кървене при едновременна употреба с дабигатран етексилат: антикоагуланти като нефракциониран хепарин (UFH), нискомолекулни хепарини (LMWH) и хепаринови производни (фондапаринукс, дезирудин), тромболитични лекарствени продукти и антагонисти на витамин К, ривароксабан или други перорални антикоагуланти (вж. точка 4.3), и лекарствени продукти против тромбоцитна агрегация, като GPIIb/IIIa рецепторни антагонисти, тиклопидин, прасугрел, тикагрелор, декстран и сулфинпиразон (вж. точка 4.4).

От данните, събрани в проучването фаза III RE-LY (вж. точка 5.1), е установено, че едновременната употреба на други перорални или парентерални антикоагуланти увеличава честотата на големи кръвоизливи както при дабигатран етексилат, така и при варфарин приблизително 2,5 пъти, което е свързано главно със ситуации при преминаване от един антикоагулант към друг (вж. точка 4.3). Освен това едновременната употреба на антитромбоцитни средства, ASA или клопидогрел приблизително удвоява честотата на големи кръвоизливи както при дабигатран етексилат, така и при варфарин (вж. точка 4.4).

UFH може да се прилага в дози, необходими за поддържане на проходим централен венозен или артериален катетър или по време на катетърна аблация за предсърдно мъждене (вж. точка 4.3).

Таблица 10: Взаимодействия с антикоагуланти и лекарствени продукти против тромбоцитна агрегация.

НСПВС	Доказано е, че НСПВС, прилагани за краткосрочна аналгезия, не са свързани с повишен риск от кървене, когато се прилага заедно с дабигатранов етексилат. При хронична употреба в проучването RE-LY НСПВС са увеличили риска от кървене с приблизително 50 % както при дабигатран етексилат, така и при варфарин.
Клопидогрел	При млади здрави доброволци от мъжки пол едновременното приложение на дабигатран етексилат и клопидогрел не води до допълнително удължаване на времето на капилярно кървене в сравнение с монотерапията с клопидогрел. Освен това $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран и измерителите на коагулацията за ефекта на дабигатран или инхибирането на тромбоцитната агрегация като мярка за ефекта на клопидогрел остават по същество непроменени при сравняване на комбинираното лечение и съответните монотерапии. С натоварваща доза от 300 mg или 600 mg клопидогрел, $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран са се увеличили с около 30- 40 % (вж. точка 4.4) .
ASA	Едновременното приложение на ASA и 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно може да увеличи риск от кървене от 12 % до 18 % и 24 % съответно с 81 mg и 325 mg ASA (вж. точка 4.4).

LMWH	Едновременната употреба на LMWHs, като например еноксапарин и дабигатран етексилат, не е са били специално изследвани. След преминаване от 3-дневно лечение веднъж дневно 40 mg еноксапарин s.c., 24 часа след последната доза еноксапарин експозицията на дабигатран е малко по-ниска от тази след прилагане на дабигатран етексилат (единична доза 220 mg) самостоятелно. По-висока анти- F_Xa /FIIa активност е наблюдавана след прилагане на дабигатран етексилат с предварително лечение с еноксапарин в сравнение с тази след лечение само с дабигатран етексилат. Смята се, че това се дължи на ефекта на пренасяне на лечението с еноксапарин и не се счита за клинично значимо. Други антикоагулационни тестове, свързани с дабигатран, не са се променили значително от предварителното лечение с еноксапарин.
------	--

Други взаимодействия

Таблица 11: Други взаимодействия.

<u>Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRI) или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин и норадреналин (SNRI)</u>	
SSRIs, SNRIs	SSRI и SNRI повишават риска от кървене при RE-LY във всички групи на лечение.
<u>Вещества, влияещи върху стомашното pH</u>	
Пантопразол	Когато дабигатранов етексилат се прилага едновременно с пантопразол, се наблюдава намаляване на AUC на дабигатрана с приблизително 30 %. Пантопразол и други инхибитори на протонната помпа (ИПП) са били прилагани едновременно с дабигатран етексилат в клинични проучвания и изглежда, че едновременното лечение с ИПП не намалява ефикасността на дабигатран етексилат.
Ранитидин	Прилагането на ранитидин заедно с дабигатранов етексилат няма клинично значим ефект върху степента на абсорбция на дабигатрана.

Взаимодействия, свързани с метаболитния профил на дабигатран етексилат и дабигатран

Дабигатран етексилат и дабигатран не се метаболизират от системата на цитохром P450 и нямат *in vitro* ефекти върху човешките цитохром P450 ензими. Поради това не се очакват свързани взаимодействия на лекарствените продукти с дабигатран.

Педиатрична популация

Проучванията за взаимодействие са проведени само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени в детеродна възраст

Жените в детеродна възраст трябва да избягват забременяване по време на лечението с дабигатран етексилат .

Бременност

Данните за употребата на дабигатранов етексилат при бременни жени са ограничени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. раздел 5.3). Потенциалният риск за хората е неизвестен. Дабигатранов етексилат не трябва да се използва по време на

бременност, освен ако не е категорично необходимо.

Кърмене

Няма клинични данни за ефекта на дабигатран върху кърмачетата по време на кърмене. Кърменето трябва да бъде преустановено по време на лечението с дабигатран етексилат.

Фертилитет

Липсват данни при хора.

При проучвания върху животни е наблюдаван ефект върху женския фертилитет, изразяващ се в намаляване на имплантациите и увеличаване на преимплантационните загуби при 70 mg/kg (което представлява 5 пъти по-високо ниво на плазмена експозиция в сравнение с пациентите). Не са наблюдавани други ефекти върху женския фертилитет. Не е наблюдавано влияние върху мъжкия фертилитет. При дози, които са били токсични за майките (представляващи 5 до 10 пъти по-високо ниво на плазмена експозиция в сравнение с пациентите), при плъхове и зайци е наблюдавано намаляване на телесното тегло на плода и ембриофеталната жизнеспособност, заедно с увеличаване на вариациите на плода. В пре- и постнатално проучване е наблюдавано повишаване на смъртността на плода при дози, които са били токсични за майките (доза, съответстваща на плазмено ниво на експозиция, 4 пъти по-високо от наблюдаваното при пациентите).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дабигатран етексилат не повлиява или повлиява пренебрежително способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Дабигатран етексилатът е оценен в клинични проучвания общо при около 64 000 пациенти; от тях приблизително 35 000 пациенти са били лекувани с дабигатран етексилат.

Общо при около 9 % от пациентите, лекувани за планова операция на тазобедрена или колянна става (краткосрочно лечение за срок до 42 дни), 22 % от пациентите с предсърдно мъждене, лекувани за профилактика на инсулт и системна емболия (дългосрочно лечение за срок до 3 години), 14 % от пациентите, лекувани за профилактика на ДВТ/РЕ, и 15 % от пациентите, лекувани за профилактика на ДВТ/РЕ, са наблюдавани нежелани реакции.

Най-често съобщаваните събития са кръвоизливи, които се появяват при приблизително 14 % от пациентите, лекувани краткосрочно за планова операция за смяна на тазобедрена или колянна става, при 16,6 % от пациентите с предсърдно мъждене, лекувани дългосрочно за профилактика на инсулт и системен емболизъм, и при 14,4 % от възрастните пациенти, лекувани за ДВТ/РЕ. Освен това кървене е настъпило при 19,4 % от пациентите в проучването за превенция на DVT/PE RE- MEDY (възрастни пациенти) и при 10,5 % от пациентите в проучването за превенция на DVT/PE RE-SONATE (възрастни пациенти).

Тъй като популациите от пациенти, лекувани в трите показания, не са сравними, а събитията с кървене са разпределени в няколко системни органи класа (СОК), обобщеното описание на голямото и всяко кървене е разделено по показания и е представено в таблици 13- 17 по-долу.

Макар и с ниска честота „редки“ в клиничните проучвания, може да се появи голямо или тежко кървене, което независимо от местоположението може да доведе до инвалидизация, животозастрашаващи или дори летални последици.

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 12 показва нежеланите реакции, групирани от проучвания и постмаркетингови данни при показанията първична превенция на ВТС след операция за смяна на тазобедрена или колянна става, превенция на тромбоемболичен инсулт и системна емболия при пациенти с предсърдно мъждене, лечение на ДВТ/РЕ и превенция на ДВТ/РЕ. Те са класифицирани в рубриците "Клас системен орган" (SOC) и честота, като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 12: Нежелани реакции.

	Честота		
SOC / Предпочитан срок.	Първична ВТС превенция след операция за смяна на тазобедрена или колянна става	Инсулт и системни превенция на емболия при пациенти с предсърдно мъждене	DVT/PE лечение и превенция на DVT/PE
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Анемия	Нечести	Чести	Нечести
Намаляване на хемоглобина	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Тромбоцитопения	Редки	Нечести	Редки
Намаляване на хематокрита	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Неутропения	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Агранулоцитоза	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система			
Свърхчувствителност към	Нечести	Нечести	Нечести
Обрив	Редки	Нечести	Нечести
Пруритус	Редки	Нечести	Нечести
Анафилактична реакция	Редки	Редки	Редки
Ангиоедем	Редки	Редки	Редки
Уртикария	Редки	Редки	Редки
Бронхоспазъм	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система			
Интракраниален кръвоизлив	Редки	Нечести	Редки
Съдови нарушения			
Хематом	Нечести	Нечести	Нечести
Кръвоизлив	Редки	Нечести	Нечести
Кръвоизлив от раната	Нечести	-	
Респираторни, гръдни и медиастинални заболявания			
Епистаксис	Нечести	Чести	Чести
Хемоптиза	Редки	Нечести	Нечести
Стомашно-чревни нарушения			
Стомашно-чревен кръвоизлив	Нечести	Чести	Чести
Коремна болка	Редки	Чести	Нечести
Диария	Нечести	Чести	Нечести
Диспепсия	Редки	Чести	Чести
Гадене	Нечести	Чести	Нечести
Ректален кръвоизлив	Нечести	Нечести	Чести

Хемороидален кръвоизлив	Нечести	Нечести	Нечести
Язва на стомашно-чревния тракт,	Редки	Нечести	Нечести
Гастрозофагит	Редки	Нечести	Нечести
Гастрозофагеален рефлукс заболяване	Редки	Нечести	Нечести
Повръщане	Нечести	Нечести	Нечести
Дисфагия	Редки	Нечести	Редки
Хепатобилиарни нарушения			
Нарушена чернодробна функция/Чернодробна функция Тестът е анормален	Чести	Нечести	Нечести
Аланин аминотрансфераза увеличен	Нечести	Нечести	Uncommon
Аспартат аминотрансфераза увеличен	Нечести	Нечести	Нечести
Повишен чернодробен ензим	Нечести	Редки	Нечести
Хипербилирубинемия	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Кръвоизлив по кожата	Нечести	Чести	Чести
Алоpecia	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Хемартроза	Нечести	Редки	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
Генитурологичен кръвоизливи, включително	Нечести	Чести	Чести
Общи разстройства и условия на мястото на приложение			
Кръвоизлив на мястото на	Редки	Редки	Редки
Кръвоизлив на мястото на	Редки	Редки	Редки
Кърваво изхвърляне	Редки	-	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			
Травматичен кръвоизлив	Нечести	Редки	Нечести
Кръвоизлив на мястото на	Редки	Редки	Редки
Постпроцедурен хематом	Нечести	-	-
След процедурата кръвоизлив	Нечести	-	
Следоперативна анемия	Редки	-	-
Постпроцедурна секреция	Нечести	-	-
Секреция на раната	Нечести	-	-
Хирургически и медицински процедури			
Дренаж на раната	Редки	-	-
Постпроцедурен дренаж	Редки	-	

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на кръвене

Поради фармакологичния начин на действие употребата на дабигатран етексилат може да бъде свързана с повишен риск от окултно или открито кръвене от всяка тъкан или орган. Признаците, симптомите и тежестта (включително летален изход) ще варират в зависимост от мястото и степента или обхвата на кръвенето и/или анемията. В клиничните проучвания кръвене от

лигавицата (напр. стомашно-чревна, пикочно-полова) е наблюдавано по-често по време на дългосрочно лечение с дабигатран етексилат в сравнение с лечението с VKA. Следователно, в допълнение към адекватното клинично наблюдение, лабораторното изследване на хемоглобин/хематокрит е от значение за откриване на окултни кръвоизливи. Рискът от кървене може да бъде повишен при определени групи пациенти, напр. при пациенти с умерено бъбречно увреждане и/или при съпътстващо лечение, повлияващо хемостазата или силни инхибитори на P-gp (вж. точка 4.4 Риск от кръвоизливи). Хеморагичните усложнения могат да се проявят като слабост, бледност, замаяност, главоболие или необясними отоци, диспнея и необясним шок.

За дабигатранов етексилат се съобщава за известни усложнения от кървене, като компартмент синдром и остра бъбречна недостатъчност поради хипоперфузия и свързана с антикоагуланти нефропатия при пациенти с предразполагащи рискови фактори. Поради това възможността за кръвоизлив трябва да се има предвид при оценката на състоянието на всеки пациент, подложен на антикоагулантна терапия. При. За възрастни пациенти е наличен специфичен реверсален агент за дабигатран - идаруцизумаб, в случай на неконтролируемо кървене (вж. точка 4.9).

Първична профилактика на ВТС в ортопедичната хирургия

В таблица 13 е показан броят (%) на пациентите, при които се наблюдава нежелана реакция кървене по време на периода на лечение при профилактика на ВТС в двете основни клинични проучвания, в зависимост от дозата.

Таблица 13: Брой (%) на пациентите, при които се наблюдава нежелана реакция кървене.

	Дабигатран етексилат 150 mg веднъж дневно N (%)	Дабигатран етексилат 220 mg веднъж дневно N (%)	Еноксапарин N (%)
Лекувани	1 866 (100,0)	1 825 (100,0)	1 848 (100,0)
Голямо кървене	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Всяко кървене	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF с един или повече рискови фактори

В таблица 14 са показани събитията с кървене, разделени на големи и всякакви кървения, в ключовото проучване, тествашо превенцията на тромбоемболичен инсулт и системен емболизъм при пациенти с предсърдно мъждене.

Таблица 14: Кръвоизливи в проучване, тествашо превенцията на тромбоемболичен инсулт и системен емболизъм при пациенти с предсърдно мъждене.

	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Субекти, подложени на рандомизация	6 015	6 076	6 022
Голямо кървене	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Интракраниално кървене	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
Кървене от стомашно- чревния тракт	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Фатално кървене	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Незначително кървене	1 566 (13,16 %)	1 787 (14,85 %)	1 931 (16,37 %)
Всяко кървене	1 759 (14,78 %)	1 997 (16,60 %)	2 169 (18,39 %)

При лицата, рандомизирани за дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно или 150 mg два

пъти дневно, рискът от животозастрашаващи кръвоизливи и вътречерепно кървене е значително по-нисък в сравнение с варфарин [$p < 0,05$]. И при двете дозови концентрации на дабигатран етексилат е имало и статистически значимо по-нисък общ брой кръвоизливи. Субектите, рандомизирани на 110 mg дабигатран етексилат два пъти дневно, са имали значително по-нисък риск от големи кръвоизливи в сравнение с варфарин (коефициент на риска 0,81 [$p = 0,0027$]). При лицата, рандомизирани на 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно, рискът от големи стомашно-чревни кръвоизливи е бил значително по-висок в сравнение с варфарин (коефициент на риска 1,48 [$p=0,0005$]). Този ефект е наблюдаван предимно при пациенти на възраст ≥ 75 години. Клиничната полза от дабигатран по отношение на превенцията на инсулт и системна емболия и намаления риск от ИБС в сравнение с варфарин се запазва в отделните подгрупи, напр. бъбречно увреждане, възраст, съпътстваща употреба на лекарствени продукти като антитромбоцити или P-гр инхибитори. Въпреки че някои подгрупи пациенти са изложени на повишен риск от голямо кървене при лечение с антикоагулант, повишеният риск от кървене при дабигатран се дължи на кървене от стомашно-чревния тракт, което обикновено се наблюдава през първите 3- 6 месеца след започване на терапията с дабигатран етексилат.

Лечение на дълбока венозна тромбоза и полиетилен и профилактика на повтарящи се дълбока венозна тромбоза и полиетилен при възрастни (лечение на DVT/PE)

Таблица 15 показва събитията с кървене в обобщените основни проучвания RE-COVER и RE-COVER II, в които се тества лечението на ДВТ и ПЕ. В обобщените проучвания първичните крайни точки за безопасност - голямо кървене, голямо или клинично значимо кървене и всякакво кървене - са значително по-ниски от варфарин при номинално ниво на алфа 5 %.

Таблица 15: Събития, свързани с кървене, в проучванията RE-COVER и RE-COVER II, в които се тества лечението на ДВТ и ПЕ.

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти ежедневно	Варфарин	Коефициент на опасност спрямо варфарин (95% доверителен интервал)
Пациенти, включени в проучването за безопасност	2 456	2 462	
Събития с голямо кървене	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36, 0,99)
Интракраниален Кървене	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09, 2,74)
Голямо кървене от	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36, 1,93)
Животозастрашаващ кървене	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19, 2,36)
Голямо кървене събития/клинично значими кръвоизливи	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45, 0,71)
Всяко кървене	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59, 0,77)
Всяко кървене от стомашно-чревния тракт	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90, 1,82)

Събитията с кървене и при двете лечения се отчитат от първия прием на дабигатран етексилат или варфарин след прекратяване на парентералната терапия (период на лечение само с перорални препарати). Това включва всички случаи на кървене, настъпили по време на терапията с дабигатран етексилат. Включени са всички събития с кървене, настъпили по време на терапията с варфарин, с изключение на тези по време на периода на припокриване между варфарин и парентералната терапия.

Таблица 16 показва събитията с кървене в ключовото проучване RE-MEDY, в което се тества превенцията на ДВТ и ПЕ. Някои събития, свързани с кървене (МБЕ/СРБЕ; всякакво кървене), са значително по-ниски при номинално ниво на алфа от 5% при пациентите, получаващи дабигатран етексилат, в сравнение с тези, получаващи варфарин.

Таблица 16: Събития, свързани с кървене, в проучването RE-MEDY, в което се тества превенцията на ДВТ и ПЕ.

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин	Съотношение на риска спрямо варфарин (95% доверителен
Лекувани пациенти	1 430	1 426	
Събития с голямо кървене	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25, 1,16)
Интракраниално	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Не може да се
Голямо кървене от стомашно-чревния тракт	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Не може да се изчисли*
Животозастрашаващ кървене	1 (0,1 %)	3 (0,2 %))	Не може да се изчисли*
Събитие с голямо кървене /клинично значими кръвоизливи	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41, 0,72)
Всяко кървене	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61, 0,83)
Всякакви кръвоизливи от ГИ	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87, 2,20)

*NR не може да се оцени, тъй като няма събитие в нито една от кохортите/лечението

Таблица 17 показва събитията с кървене в ключовото проучване RE-SONATE, в което се тества превенцията на ДВТ и ПЕ. Честотата на комбинацията от МБЕ/СРБЕ и честотата на всяко кървене е значително по-ниска при номинално ниво на алфа 5 % при пациентите, получаващи плацебо, в сравнение с тези, получаващи дабигатран етексилат.

Таблица 17: Събития, свързани с кървене, в проучването RE-SONATE, в което се тества превенцията на ДВТ и ПЕ.

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Плацебо	Съотношение на риска спрямо плацебо (95% доверителен интервал)
Лекувани пациенти	684	659	
Събития с голямо кървене	2 (0,3 %)	0	Не изчислими*
Интракраниално кървене	0	0	Не изчислими*
Голямо кървене от стомашно-чревния тракт	2 (0,3%)	0	Не изчислими*
Животозастрашаващ кърви	0	0	Не изчислими*
Голямо кървене значими събитието/клиниката кръвоизливи	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43, 5,07)
Всяко кървене	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20, 2,61)

Всякакви кръвоизливи от ГИ	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46, 12,27)
----------------------------	----------	----------	--------------------

*NR не може да се оцени, тъй като няма събитие при нито едно от лечението

Агранулоцитоза и неутропения

Агранулоцитоза и неутропения са съобщавани много рядко след разрешаване за употреба на дабигатранов етексилат. Тъй като нежеланите реакции се съобщават в условията на постмаркетингово наблюдение от популация с неустановена големина, не е възможно надеждно да се определи тяхната честота. Честотата на съобщаване е оценена като 7 събития на 1 милион пациенто години за агранулоцитоза и като 5 събития на 1 милион пациенто години за неутропения.

Педиатрична популация

Безопасността на дабигатрановия етексилат при лечение на ВТС и профилактика на рецидивираща ВТС при педиатрични пациенти е проучена в две проучвания фаза III (DIVERSITY и 1160.108). Общо 328 педиатрични пациенти са били лекувани с дабигатран етексилат. Пациентите са получавали адаптирани към възрастта и теглото дози от подходяща за възрастта им лекарствена форма на дабигатран етексилат.

Като цяло профилът на безопасност при деца се очаква да бъде същият като този при възрастни.

Общо при 26% от педиатричните пациенти, лекувани с дабигатран етексилат при ВТС и за профилактика на повтарящи се ВТС, са наблюдавани нежелани реакции.

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 18 са показани нежеланите реакции, установени от проучванията при лечение на ВТС и превенция на повтарящи се ВТС при педиатрични пациенти. Те са групирани по системно-органични класове

(SOC) и честота, като се използва следната конвенция: много често срещан ($\geq 1/10$), често срещан ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), необичаен ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), рядък ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много рядък ($< 1/10\ 000$), неизвестен (не може да бъде оценен от наличните данни).

Таблица 18: Нежелани реакции.

	Честота
SOC / Предпочитан срок.	Лечение на ВТС и превенция на повтаряща се ВТС при педиатрични пациенти
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Анемия	Чести
Намаляване на хемоглобина	Нечести
Тромбоцитопения	Чести
Намаляване на хематокрита	Нечести
Неутропения	Нечести
Агранулоцитоза	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	
Свръхчувствителност към лекарства	Нечести
Обрив	Чести
Пруритус	Нечести
Анафилактична реакция	С неизвестна честота

Ангиоедем	С неизвестна честота
Уртикария	Чести
Бронхоспазъм	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	
Интракраниален кръвоизлив	Нечести
Съдови нарушения	
Хематом	Чести
Кръвоизлив	С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални заболявания	
Епистаксис	Чести
Хемоптиза	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	
Стомашно-чревен кръвоизлив	Нечести
Коремна болка	Нечести
Диария	Чести
Диспепсия	Чести
Гадене	Чести
Ректален кръвоизлив	Нечести
Хемороидален кръвоизлив	С неизвестна честота
Язва на стомашно-чревния тракт, включително	С неизвестна честота
Гастроезофагит	Нечести
Гастроезофагеална рефлуксна болест	Чести
Повръщане	Чести
Дисфагия	Нечести
Хепатобилиарни нарушения	
Неправилна чернодробна функция/Чернодробна функция Тестът е аномален	С неизвестна честота
Повишена аланин аминотрансфераза	Нечести
Повишена аспартат аминотрансфераза	Нечести
Повишен чернодробен ензим	Чести
Хипербилирубинемия	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Кръвоизлив по кожата	Нечести
Алоpecia	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Хемартроза	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Генитурологичен кръвоизлив, включително хематурия	Нечести
Общи нарушения и ефекти на приложение	
Кръвоизлив на мястото на инжектиране	С неизвестна честота
Кръвоизлив на мястото на катетъра	С неизвестна честота

Наранявания, отравяния и процедурни усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Травматичен кръвоизлив	Нечести
Кръвоизлив на мястото на инцизия	С неизвестна честота

Реакции на кървене

В двете проучвания фаза III с показания за лечение на ВТС и профилактика на рецидивираща ВТС при педиатрични пациенти, общо 7 пациенти (2,1%) са имали събитие на голямо кървене, 5 пациенти (1,5%) - клинично значимо не-голямо кървене и 75 пациенти (22,9%) - незначително кървене. Честотата на събитията на кървене като цяло е по-висока в групата с най-възраст (от 12 до < 18 години: 28,6%), отколкото в групите с по-малка възраст (от раждането до < 2 години: 23,3%; от 2 до < 12 години: 16,2%). Голямо или тежко кървене, независимо от локализацията, може да доведе до инвалидизиране, животозастрашаващи или дори фатални последици.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаването на лекарствения продукт е важно. То позволява непрекъснато наблюдение на съотношението полза/риск на лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават за всички подозирани нежелани реакции чрез Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Дози на дабигатран етексилат над препоръчаните излагат пациента на повишен риск от кървене.

В случай на съмнение за предозиране, провеждането на коагулационните тестове може да подпомогне за определяне на риска от кървене (вж. точки 4.4 и 5.1). Калибриран количествен dTT тест или многократни dTT измервания позволяват да се предвиди времето, в което ще бъдат достигнати определени нива на дабигатран (вж. точка 5.1), също и в случай че са предприети допълнителни мерки, напр. диализа.

Прекомерната антикоагулация може да наложи прекъсване на лечението с дабигатран етексилат. Тъй като дабигатран се екскретира предимно по бъбречен път, трябва да се поддържа адекватна диуреза. Тъй като протеиновото свързване е слабо, дабигатран може да се диализира; има ограничен клиничен опит, който да докаже полезността на този подход в клинични проучвания (вж. точка 5.2).

Управление на усложненията от кървене

В случай на хеморагични усложнения, лечението с дабигатран етексилат трябва да се прекрати и да се изследва източникът на кървене. В зависимост от клиничната ситуация трябва да се предприеме подходящо поддържащо лечение, като хирургична хемостаза и заместване на кръвен обем, по преценка на предписващия лекар. При възрастни пациенти в ситуации, когато е необходимо бързо неутрализиране на антикоагулантния ефект на дабигатран, е налично специфичното обръщащо средство (идаруцизумаб), антагонизиращо фармакодинамичния ефект на дабигатран. Ефикасността и безопасността на идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти (вж. точка 4.4).

Може да се има предвид прилагане на концентрати на коагулационни фактори (активирани или неактивирани) или рекомбинантен фактор VIIa. Съществуват някои експериментални доказателства в подкрепа на ролята на тези лекарствени продукти за неутрализиране на

антикоагулантният ефект на дабигатран, но данните за тяхната полза в клинични условия, както и за възможния риск от повторен тромбоемболизъм, са много ограничени. Коагулационните тестове могат да станат ненадеждни след прилагане на предложените концентрати на коагулационни фактори. Трябва да се внимава при интерпретирането на тези тестове. Трябва също така да се обмисли прилагането на тромбоцитни концентрати в случаите, когато е налице тромбоцитопения или са използвани дългодействащи антитромбоцитни лекарствени продукти. Всяко симптоматично лечение трябва да се прилага според преценката на лекаря.

В зависимост от местните възможности, в случай на големи кръвоизливи трябва да се обмисли консултация със специалист.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антитромботични средства, директни инхибитори на тромбина,

АТС код: B01AE07. Механизъм на действие

Дабигатран етексилатът е малка молекула предлекарство, която не проявява никаква фармакологична активност. След перорално приложение дабигатран етексилатът се абсорбира бързо и се превръща в дабигатран чрез хидролиза, катализирана от естераза, в плазмата и в черния дроб. Дабигатран е мощен, конкурентен, обратим директен инхибитор на тромбина и е основното активно вещество в плазмата. Тъй като тромбинът (серинова протеаза) позволява превръщането на фибриногена във фибрин в хода на коагулационната каскада, неговото инхибиране предотвратява развитието на тромб. Дабигатран инхибира свободния тромбин, свързания с фибрин тромбин и тромбин-индуцираната тромбоцитна агрегация.

Фармакодинамични ефекти

Проучванията *in vivo* и *ex vivo* при животни показват антитромботична ефикасност и антикоагулантна активност на дабигатран след интравенозно приложение и на дабигатран етексилат след перорално приложение при различни животински модели на тромбоза.

Въз основа на проучвания фаза II съществува отчетлива корелация между плазмената концентрация на дабигатран и степента на антикоагулантният ефект. Дабигатран удължава тромбиновото време (ТТ), ЕСТ и аРТТ.

Калибрираният количествен тест на ТТ чрез разреждане (dТТ) дава оценка на плазмената концентрация на дабигатран, която може да се сравни с очакваните плазмени концентрации на дабигатран. Когато калибрираният тест dТТ дава резултат за плазмена концентрация на дабигатран на или под границата на количествено определяне, трябва да се обмисли допълнителен коагулационен тест, като ТТ, ЕСТ или аРТТ.

ЕСТ може да осигури пряка мярка за активността на директните инхибитори на тромбина.

Тестът аРТТ е широко достъпен и показва приблизително антикоагулантната интензивност, постигната с дабигатран. Въпреки това тестът аРТТ има ограничена чувствителност и не е подходящ за точно количествено определяне на антикоагулантният ефект, особено при високи плазмени концентрации на дабигатран. Въпреки че високите стойности на аРТТ трябва да се тълкуват с повишено внимание, високата стойност на аРТТ показва, че пациентът е антикоагулиран.

Като цяло може да се приеме, че тези мерки за антикоагулантна активност могат да отразяват нивата на дабигатран и могат да дадат насоки за оценка на риска от кръвене, т.е. превишаването на 90-ия персентил на най-ниските нива на дабигатран или коагулационен тест, като например най-ниски стойности на аРТТ, (за праговете на аРТТ вж. точка 4.4, таблица б), може да се

асоциира с повишен риск от кървене.

Първична профилактика на ВТС при ортопедична хирургия

Средната геометрична стойност на пиковата плазмена концентрация на дабигатран в стационарно състояние (след ден 3), измерена около 2 часа след приема на 220 mg дабигатран етексилат, е 70,8 ng/ml, с диапазон 35,2- 162 ng/ml (25-ти-75-ти перцентил). Средногеометричната най-ниска концентрация на дабигатран в коритото, измерена в края на дозовия интервал (т.е. 24 часа след приема на 220 mg дабигатран), е била средно 22,0 ng/ml, с диапазон 13,0- 35,7 ng/ml (25-ти-75-ти перцентил).

В специално проучване, проведено само при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс, CrCL 30- 50 ml/min), лекувани с дабигатран етексилат 150 mg QD, средната геометрична най-ниска концентрация на дабигатран в табуретното мляко, измерена в края на дозовия интервал, е средно 47,5 ng/ml, с диапазон 29,6- 72,2 ng/ml (25-ти-75-ти перцентил).

При пациенти, лекувани за профилактика на ВТС след операция за смяна на тазобедрена или колянна става с 220 mg дабигатран етексилат веднъж дневно,

- 90th перцентилът на най-ниските плазмени концентрации на дабигатран е 67 ng/ml, (20- 28 часа след предишната доза) (вж. точки 4.4 и 4.9),
- 90th перцентилът на най-ниските стойности на aPTT (20- 28 часа след предишната доза) е 51 секунди, което би било 1,3 пъти над горната граница на нормата.

ЕХТ не е измерена при пациенти, лекувани за профилактика на ВТС след операция за смяна на тазобедрена или колянна става с 220 mg дабигатран етексилат веднъж дневно.

Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с НВАФ с един или повече рискови фактори (SPAF)

Средната геометрична стойност на пиковата плазмена концентрация на дабигатран в стабилно състояние, измерена около 2 часа след приема на 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно, е 175 ng/ml, с диапазон 117- 275 ng/ml (25th - 75th перцентил). Средногеометричната концентрация на дабигатран в коритото, измерена в коритото сутрин, в края на дозовия интервал (т.е. 12 часа след вечерната доза от 150 mg дабигатран), е била средно 91,0 ng/ml, с диапазон 61,0- 143 ng/ml (25th - 75th перцентил).

За пациенти с NVAF, лекувани за превенция на инсулт и системен емболизъм със 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно,

- 90th перцентилът на плазмените концентрации на дабигатран, измерени при достигане на trough (10- 16 часа след предишната доза), е около 200 ng/ml,
- ЕХТ в долната част на тялото (10- 16 часа след предишната доза), повишена приблизително 3 пъти горната граница на нормата, се отнася до наблюдавания 90th перцентил на удължаване на ЕХТ от 103 секунди,
- съотношение на aPTT, надвишаващо 2 пъти горната граница на нормата (удължаване на aPTT с около 80 секунди), в точката на приток (10- 16 часа след предишната доза), отразява 90th перцентил на наблюденията.

Лечение на дълбока венозна тромбоза и полиетилен, както и профилактика на повтарящи се дълбока венозна тромбоза и полиетилен при възрастни (DVT/PE)

При пациенти, лекувани за ДВТ и ПЕ със 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно, геометричната средна концентрация на дабигатран в такт, измерена в рамките на 10- 16 часа след приема на дозата, в края на дозовия интервал (т.е. 12 часа след вечерната доза от 150 mg дабигатран), е 59,7 ng/ml, с диапазон 38,6- 94,5 ng/ml (25th- 75th перцентил). За лечение на дълбока

венозна тромбоза и полиетиленова болест, с дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно,

- 90th перцентилът на плазмените концентрации на дабигатран, измерени при достигане на trough (10- 16 часа след предишната доза), е около 146 ng/ml,
- ЕХТ в долната част на тялото (10- 16 часа след предишната доза), повишена приблизително 2,3 пъти в сравнение с изходното ниво, се отнася до наблюдавания 90th перцентил на удължаване на ЕХТ от 74 секунди,
- 90th перцентилът на aPTT при тауър (10- 16 часа след предишната доза) е 62 секунди, което би било 1,8 пъти повече в сравнение с изходното ниво.

При пациенти, лекувани за профилактика на рецидиви на ДВТ и ПЕ със 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно, няма налични фармакокинетични данни.

Клинична ефикасност и безопасност

Етнически произход

Не са наблюдавани клинично значими етнически разлики между пациентите от европеидната раса, с, афроамериканс, латиноамериканс, японски и китайс произход.

Клинични проучвания за профилактика на ВТС след протезиране на големи стави ВТС

В 2 големи рандомизирани, с паралелни групи, двойно-слепи, проучвания за потвърждаване на дозата пациентите, подложени на планова голяма ортопедична операция (едната за операция за смяна на коляното, а другата за операция за смяна на тазобедрената става), получават 75 mg или 110 mg дабигатран етексилат в рамките на 1- 4 часа след операцията, последвани от 150 mg или 220 mg веднъж дневно след това, при гарантирана хемостаза, или еноксапарин 40 mg в деня преди операцията и ежедневно след това. В проучването RE-MODEL (колянна протеза) лечението е продължило 6- 10 дни, а в проучването RE-NOVATE (тазобедрена протеза) - 28- 35 дни. Общо са лекувани съответно 2 076 пациенти (коляно) и 3 494 пациенти (тазобедрена става).

Съчетанието от общата смъртност поради ВТС (включваща ПЕ, проксимална и дистална ДВТ, независимо дали е симптоматична или асимптоматична, открита чрез рутинна венография) и смъртността по всички причини представляваше първичната крайна точка и за двете проучвания. Съчетанието от голям ВТС (включително ПЕ и проксимална ДВТ, независимо от това дали са симптоматични или асимптоматични, открита чрез рутинна венография) и свързаната с ВТС смъртност представляват вторична крайна точка и се считат за по-значими от клинична гледна точка. Резултатите и от двете проучвания показват, че антитромботичният ефект на 220 mg и 150 mg дабигатран етексилат е статистически не по-нисък от този на еноксапарина по отношение на общата ВТС и смъртността, свързана с всички причини. Точковата оценка за честотата на голямото ВТС и свързаната с ВТС смъртност за дозата от 150 mg е била малко по-лоша от тази на еноксапарина (таблица 19). По-добри резултати се наблюдават при дозата от 220 mg, при която точковата оценка на случаите на голямо ВТС е малко по-добра от тази на еноксапарин (таблица 19).

Клиничните проучвания са проведени При популация от пациенти на средна възраст > 65 години.

В клиничните проучвания от фаза 3 няма разлики в данните за ефикасност и безопасност между мъжете и жените.

В изследваната популация от пациенти на RE-MODEL и RE-NOVATE (5 539 лекувани пациенти) 51 % имат съпътстваща хипертония, 9 % - съпътстващ диабет, 9 % - съпътстващо заболяване на коронарната артерия, а 20 % са имали анамнеза за венозна недостатъчност. Нито едно от тези заболявания не е оказало влияние върху ефекта на дабигатран върху превенцията на ВТС или честотата на кървене.

Данните за голямата ВТС и свързаната с ВТС смъртност са хомогенни по отношение на първичната крайна точка на ефикасност и са показани в таблица 19.

Данните за крайната точка за обща ВТС и смъртност по всички причини са показани в таблица 20. Данните за крайните точки, свързани с големи кръвоизливи, са показани в таблица 21 по-долу.

Таблица 19: Анализ на голямата ВТС и свързаната с ВТС смъртност по време на периода на лечение в проучванията RE-MODEL и RE-NOVATE за ортопедична хирургия.

Изпитване	Дабигатран етексилат 220 mg	Дабигатран етексилат 150 mg	Еноксапарин 40 mg
RE-NOVATE (тазобедрена става)			
N	909	888	917
Честота (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Коефициент на риска спрямо еноксапарин	0,78	1,09	
95 % CI	0,48, 1,27	0,70, 1,70	
RE-MODEL (коляно)			
N	506	527	511
Случаи на заболяемост (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Съотношение на риска спрямо еноксапарин	0,73	1,08	
95 % CI	0,36, 1,47	0,58, 2,01	

Таблица 20: Анализ на общата смъртност от ВТС и смъртност по всички причини по време на периода на лечение в Проучванията RE-NOVATE и RE-MODEL в областта на ортопедичната хирургия.

Изпитване	Дабигатран етексилат 220 mg	Дабигатран етексилат 150 mg	Еноксапарин 40 mg
RE-NOVATE (тазобедрена става)			
N	880	874	897
Случаи на заболяемост (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Съотношение на риска спрямо еноксапарин	0,9	1,28	
95 % CI	(0,63, 1,29)	(0,93, 1,78)	
RE-MODEL (коляно)			
N	503	526	512
Случаи на заболяемост (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Съотношение на риска спрямо еноксапарин	0,97	1,07	
95 % CI	(0,82, 1,13)	(0,92, 1,25)	

Таблица 21: Събития с голямо кървене според лечението в отделните проучвания RE-MODEL и RE-NOVATE.

Изпитване	Дабигатран етексилат 220 mg	Дабигатран етексилат 150 mg	Еноксапарин 40 mg
RE-NOVATE (тазобедрена става)			
Лекувани пациенти N	1 146	1 163	1 154
Брой на МВЕ N(%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (коляно)			
Лекувани пациенти N	679	703	694
Брой на МВЕ N(%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF с един или повече рискови фактори

Клиничните доказателства за ефикасността на дабигатран етексилат са получени от проучването RE-LY (Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy) - многоцентрово, многонационално, рандомизирано проучване с паралелни групи на две слепи дози дабигатран етексилат (110 mg и 150 mg два пъти дневно) в сравнение с открит варфарин при пациенти с предсърдно мъждене с умерен до висок риск от инсулт и системна емболия. Основната цел на това проучване е да се определи дали дабигатран етексилатът не отстъпва на варфарина по отношение на намаляването на появата на съставната крайна точка инсулт и системен емболизъм. Анализирани са и статистическото превъзходство.

В проучването RE-LY са рандомизирани общо 18 113 пациенти на средна възраст 71,5 години и средна оценка по CHADS₂ 2,1. Популацията от пациенти е била 64 % мъже, 70 % кавказка и 16 % азиатска.

При пациентите, рандомизирани за варфарин, средният процент на времето в терапевтичен диапазон (TTR) (INR 2- 3) е 64,4 % (медиана TTR 67 %).

Проучването RE-LY показва, че дабигатран етексилатът в доза 110 mg два пъти дневно не отстъпва на варфарин по отношение на превенцията на инсулт и системна емболия при лица с предсърдно мъждене, като намалява риска от ИСН, общо кървене и голямо кървене. Дозата от 150 mg два пъти дневно намалява значително риска от исхемичен и хеморагичен инсулт, съдова смърт, ИСН и общо кървене в сравнение с варфарин. Честотата на големите кръвоизливи при тази доза е сравнима с тази на варфарин. Честотата на миокардния инфаркт е леко повишена при дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно и 150 mg два пъти дневно в сравнение с варфарин (съответно коефициент на риска 1,29; p=0,0929 и коефициент на риска 1,27; p=0,1240). С подобряване на мониторинга на INR наблюдаваните ползи от дабигатран етексилат в сравнение с варфарин намаляват.

В таблици 22- 24 са показани подробности за основните резултати за цялото население:

Таблица 22: Анализ на първата поява на инсулт или системна емболия (първична крайна точка) по време на изследвания период в RE-LY.

	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Субекти, подложени на	6 015	6 076	6 022
Инсулт и/или системен емболия			
Случаи на заболяемост (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Съотношение на риска над варфарин (95 % CI)	0,89 (0,73, 1,09)	0,65 (0,52, 0,81)	

р стойност превъзходство	p=0,2721	p=0,0001	
-----------------------------	----------	----------	--

% се отнася за годишния процент на събитията

Таблица 23: Анализ на първата поява на исхемичен или хеморагичен инсулт по време на изследвания период в RE-LY.

	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Субекти, подложени на рандомизация	6 015	6 076	6 022
Инсулт			
Случаи на заболеваемост (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Съотношение на риска спрямо, р-стойност	0,91 (0,74, 1,12) 0,3553	0,64 (0,51, 0,81) 0,0001	
Системна емболия			
Случаи на заболеваемост (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Съотношение на риска спрямо, р-стойност	0,71 (0,37, 1,38) 0,3099	0,61 (0,30, 1,21) 0,1582	
Исхемичен инсулт			
Случаи на заболеваемост (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Съотношение на риска спрямо, р-стойност	1,13 (0,89, 1,42) 0,3138	0,76 (0,59, 0,98) 0,0351	
Хеморагичен инсулт			
Случаи на заболеваемост (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Съотношение на риска спрямо, р-стойност	0,31 (0,17, 0,56) 0,0001	0,26 (0,14, 0,49) < 0,0001	

% се отнася за годишния процент на събитията

Таблица 24: Анализ на преживяемостта по всички причини и сърдечносъдовата преживяемост по време на изследвания период в RE-LY.

	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Субекти, подложени на рандомизация	6 015	6 076	6 022
Смъртност по всички причини			
Случаи на заболеваемост (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Съотношение на риска спрямо, р-стойност	0,91 (0,80, 1,03) 0,1308	0,88 (0,77, 1,00) 0,0517	

Съдова смъртност			
Случаи на заболяемост (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Съотношение на риска спрямо,	0,90 (0,77, 1,06)	0,85 (0,72, 0,99)	
p-стойност	0,2081	0,0430	

% се отнася за годишния процент на събитията

В таблици 25- 26 са показани резултатите от първичната крайна точка за ефикасност и безопасност в съответните подгрупи: За първичната крайна точка, инсулт и системна емболия, няма подгрупи (т.е. възраст, тегло, пол, бъбречна функция, етническа принадлежност и т.н.) са идентифицирани с различно съотношение на риска в сравнение с варфарин.

Таблица 25: Съотношение на риска и 95% ДИ за инсулт/системен емболизъм по подгрупи.

Крайна точка	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно срещу	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно срещу
Възраст (години)		
< 65	1,10 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
65 ≤ и < 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/min)		
30 ≤ и < 50	0,89 (0,61, 1,31)	0,48 (0,31, 0,76)
50 ≤ и < 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)

За първичната крайна точка за безопасност - голямо кървене - се наблюдава взаимодействие между ефекта на лечението и възрастта. Относителният риск от кървене при дабигатран в сравнение с варфарин се увеличава с възрастта. Относителният риск е най-висок при пациенти на възраст ≥ 75 години. Едновременната употреба на антитромбоцитни препарати ASA или клопидогрел приблизително удвоява честотата на МБЕ както при дабигатран етексилат, така и при варфарин. Не е установено значително взаимодействие на ефектите от лечението с подгрупите на бъбречната функция и CHADS₂ резултата.

Таблица 26: Съотношение на риска и 95 % ДИ за големи кръвоизливи по подгрупи.

Крайна точка	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно срещу	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно срещу
Възраст (години)		
< 65	0,32 (0,18, 0,57)	0,35 (0,20, 0,61)
65 ≤ и < 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/min)		
30 ≤ и < 50	1,02 (0,79, 1,32)	0,94 (0,73, 1,22)
50 ≤ и < 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)
Използване на ASA	0,84 (0,69, 1,03)	0,97 (0,79, 1,18)
Употреба на клопидогрел	0,89 (0,55, 1,45)	0,92 (0,57, 1,48)

RELY-ABLE (Дългосрочно многоцентрово удължаване на лечението с дабигатран при пациенти с предсърдно мъждене, които са завършили проучването RE-LY)

Продължителното проучване RE-LY (RELY-ABLE) предостави допълнителна информация за безопасността на група пациенти, които са продължили да приемат същата доза дабигатран етексилат, както в проучването RE-LY. Пациентите са отговаряли на условията за участие в проучването RELY-ABLE, ако не са преустановили окончателно приема на изследваното лекарство по време на последното посещение в рамките на проучването RE-LY. Включените пациенти са продължили да получават същата двойно сляпа доза дабигатран етексилат, разпределена на случаен принцип в проучването RE-LY, за период до 43 месеца на проследяване след RE-LY (общо средно проследяване RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 години). В проучването са участвали 5 897 пациенти, което представлява 49 % от пациентите, първоначално разпределени на случаен принцип да получават дабигатран етексилат в RE-LY, и 86 % от пациентите, отговарящи на изискванията на RELY-ABLE.

По време на допълнителните 2,5 години лечение в RELY-ABLE, с максимална експозиция от над 6 години (обща експозиция в RELY + RELY-ABLE), дългосрочният профил на безопасност на дабигатран етексилат е потвърден и за двете тестови дози 110 mg b.i.d. и 150 mg b.i.d. Не са наблюдавани нови данни за безопасността.

Честотата на изходните събития, включително големи кръвоизливи и други събития, свързани с кръвене, съответства на наблюдаваните в RE-LY.

Данни от неинтервенционални проучвания

Неинтервенционално проучване (GLORIA-AF) събира проспективно (във втората си фаза) данни за безопасността и ефективността при новодиагностицирани пациенти с NVAF, приемащи дабигатран етексилат в реални условия. В проучването са включени 4 859 пациенти на дабигатран етексилат (55% лекувани със 150 mg bid, 43% лекувани със 110 mg bid, 2% лекувани със 75 mg bid). Пациентите са били проследявани в продължение на 2 години. Средните оценки по CHADS₂ и HAS-BLED са съответно 1,9 и 1,2. Средното време на проследяване по време на терапията е

18,3 месеца. Голямо кръвене е настъпило при 0,97 на 100 пациенто-години. Животозастрашаващо кръвене е докладвано при 0,46 на 100 пациенто-години, вътречерепен кръвоизлив при 0,17 на 100 пациенто-години и стомашно-чревно кръвене при 0,60 на 100 пациенто-години. Инсулт е настъпил при 0,65 на 100 пациенто-години.

Освен това в неинтервенционално проучване [Graham DJ et al, Circulation. 2015;131:157-164] при повече от 134 000 пациенти в напреднала възраст с NVAF в Съединените щати (с принос от над 37 500 пациентски години на проследяване по време на терапията) дабигатран етексилатът (84 % от пациентите, лекувани със 150 mg bid, 16 % от пациентите, лекувани със 75 mg bid) е свързан с намален риск от исхемичен инсулт (коефициент на риска 0,80, 95 % доверителен интервал [CI] 0,67- 0,96), вътречерепен кръвоизлив (коефициент на риска 0,34, CI 0,26- 0,46), и смъртност (съотношение на риска 0,86, CI 0,77- 0,96) и повишен риск от стомашно-чревно кръвене (съотношение на риска 1,28, CI 1,14- 1,44) в сравнение с варфарин. Не е установена разлика за големи кръвоизливи (съотношение на риска 0,97, CI 0,88- 1,07).

Тези наблюдения в реални условия са в съответствие с установения профил на безопасност и ефикасност на дабигатран етексилат в проучването RE-LY при това показание.

Пациенти, претърпели перкутанна коронарна интервенция (PCI) със стентирание

Проспективно, рандомизирано, отворено, със сляпа крайна точка (PROBE) проучване (фаза IIIb) за оценка на двойната терапия с дабигатранов етексилат (110 mg или 150 mg bid) плюс клопидогрел или тикагрелор (P2Y₁₂ антагонист) спрямо. тройна терапия с варфарин (коригиран до INR 2,0- 3,0) плюс клопидогрел или тикагрелор и ASA е проведена при 2 725 пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които са претърпели PCI със стентирание (RE-DUAL PCI). Пациентите са били рандомизирани към двойна терапия с дабигатран етексилат 110 mg bid, двойна терапия с дабигатран етексилат 150 mg bid или тройна терапия с варфарин. Пациентите в напреднала възраст извън САЩ (\geq 80 години за всички страни, \geq 70 години за Япония) са разпределени на случаен принцип в групата с двойна терапия с дабигатран етексилат 110 mg или в групата с тройна терапия с варфарин. Първичната крайна точка е била комбинирана крайна

точка на големи кръвоизливи въз основа на дефиницията на ISTH или клинично значимо не-голямо кървене.

Честотата на първичната крайна точка е 15,4 % (151 пациенти) в групата с двойна терапия с дабигатран етексилат 110 mg в сравнение с 26,9 % (264 пациенти) в групата с тройна терапия с варфарин (HR 0,52; 95% CI 0,42, 0,63; P < 0,0001 за непълноценност и P < 0,0001 за превъзходство) и 20,2 % (154 пациенти) в групата с двойна терапия с дабигатран етексилат 150 mg в сравнение с 25,7 % (196 пациенти) в съответната група с тройна терапия с варфарин (HR 0,72; 95% CI 0,58, 0,88; P < 0,0001 за непълноценност и P = 0,002 за превъзходство). Като част от описателния анализ, TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) събитията с голямо кървене са по-ниски и в двете групи с двойна терапия с дабигатран етексилат, отколкото в групата с тройна терапия с варфарин: 14 събития (1,4%) в групата на двойна терапия с дабигатран етексилат 110 mg в сравнение с 37 събития (3,8%) в групата на тройна терапия с варфарин (HR 0,37; 95% CI 0,20, 0,68; P=0,002) и 16 събития (2,1%) в групата на двойна терапия с дабигатран етексилат 150 mg в сравнение с 30 събития (3,9%) в съответната група на тройна терапия с варфарин (HR 0,51; 95% CI 0,28, 0,93; P=0,03). И в двете групи с двойна терапия с дабигатран етексилат честотата на вътречерепните кръвоизливи е по-ниска от тази в съответната група с тройна терапия с варфарин: 3 събития (0,3%) в групата с двойна терапия с 110 mg дабигатран етексилат в сравнение с 10 събития (1,0%) в групата с тройна терапия с варфарин (HR 0,30; 95% CI 0,08, 1,07; P=0,06) и 1 събитие (0,0%) в групата с двойна терапия с варфарин (HR 0,30; 95% CI 0,08, 1,07; P=0,06). 1% в групата на двойна терапия със 150 mg дабигатран етексилат в сравнение с 8 събития (1,0%) в съответната група на тройна терапия с варфарин (HR 0,12; 95% CI 0,02, 0,98; P=0,047). Честотата на съставната крайна точка на ефикасност от смърт, тромбоемболични събития (инфаркт на миокарда, инсулт или системна емболия) или непланирана реваскуларизация в двете комбинирани групи с двойна терапия с дабигатран етексилат е била не по-ниска от тази на групата с тройна терапия с варфарин (13,7% срещу 13,4% съответно; HR 1,04; 95% CI: 0,84, 1,29; P=0,0047 за неинфериорност). няма статистически разлики в отделните компоненти на крайните точки за ефикасност между двете групи с двойна терапия с дабигатран етексилат и тройната терапия с варфарин.

Това проучване показва, че двойната терапия с дабигатранов етексилат и P2Y12 антагонист значително намалява риска от кървене спрямо тройната терапия с варфарин, като не е по-лоша за съставните тромбоемболични събития при пациенти с предсърдно мъждене, които са претърпели PCI със стентирание.

Лечение на ДВТ и ПЕ при възрастни (лечение на ДВТ/ ПЕ)

Ефикасността и безопасността са изследвани в две многоцентрови, рандомизирани, двойно слепи, паралелни групи, повторени проучвания RE-COVER и RE-COVER II. Тези проучвания сравняват дабигатранов етексилат (150 mg bid) с варфарин (целеве INR 2,0- 3,0) при пациенти с остра ДВТ и/или ПЕ. Основната цел на тези проучвания е да се определи дали дабигатран етексилатът не отстъпва на варфарина по отношение на намаляването на появата на първичната крайна точка, която е съставна от рецидивираща симптоматична ДВТ и/или ПЕ и свързаните с тях смъртни случаи в рамките на 6-месечния период на лечение.

В обобщените проучвания RE-COVER и RE-COVER II са рандомизирани общо 5 153 пациенти, а 5 107 са лекувани.

Продължителността на лечението с фиксирана доза дабигатран е 174,0 дни без наблюдение на коагулацията. При пациентите, рандомизирани за варфарин, медианното време в терапевтичен диапазон (INR 2,0 до 3,0) е било 60,6 %.

Проучванията показват, че лечението с дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно не е по-лошо от лечението с варфарин (граница на непълноценност за RE-COVER и RE-COVER II: 3,6 за разлика в риска и 2,75 за съотношение на риска).

Таблица 27: Анализ на първичните и вторичните крайни точки на ефикасност (BTC е

съставна част от ДВТ и/или ПЕ) до края на периода след лечението за обединените проучвания RE- COVER и RE-COVER II.

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Лекувани пациенти	2 553	2 554
Повтарящи се симптоми ВТС и смърт, свързана с ВТС	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Съотношение на риска спрямо варфарин (95% доверителен интервал)	1,09 (0,77, 1,54)	
Вторична ефикасност крайни точки		
Повтарящи се симптоми ВТС и смъртност по всички причини	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95 % достоверност интервал	3,52, 5,13	3,34, 4,91
Симптоматична ДВТ	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95 % достоверност интервал	1,29, 2,35	1,09, 2,08
Симптоматична ПЕ	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95 % достоверност интервал	0,70, 1,54	0,67, 1,49
Смъртни случаи, свързани с ВТС	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 % достоверност интервал	0,04, 0,40	0,02, 0,34
Смъртни случаи, предизвикани от всички причини	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95 % достоверност интервал	1,49, 2,62	1,52, 2,66

Профилактика на повтарящи се ДВТ и ПЕ при възрастни (профилактика на ДВТ/ПЕ)

Проведени са две рандомизирани, двойно-слепи проучвания в паралелни групи при пациенти, лекувани преди това с антикоагулационна терапия. В RE-MEDY, контролирано с варфарин проучване, са включени пациенти, които вече са лекувани от 3 до 12 месеца с необходимост от допълнително антикоагулантно лечение, а в RE-SONATE, контролирано с плацебо проучване, са включени пациенти, които вече са лекувани от 6 до 18 месеца с инхибитори на витамин К.

Целта на проучването RE-MEDY е да се сравнят безопасността и ефикасността на пероралния дабигатранов етексилат (150 mg bid) с варфарин (целеви INR 2,0- 3,0) за дългосрочно лечение и профилактика на рецидивираща, симптоматична ДВТ и/или ПЕ. Общо 2 866 пациенти са рандомизирани, а 2 856 пациенти са лекувани. Продължителността на лечението с дабигатран етексилат е варирала от 6 до 36 месеца (медиана 534,0 дни). При пациентите, рандомизирани на варфарин, медианното време в терапевтичен диапазон (INR 2,0- 3,0) е 64,9 %.

RE-MEDY показва, че лечението с дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно не отстъпва на лечението с варфарин (граница на непълноценност: 2,85 за отношението на риска и 2,8 за

разликата в риска).

Таблица 28: Анализ на първичните и вторичните крайни точки на ефикасност (ВТС е съставна част от ДВТ и/или ПЕ) до края на периода след лечението за проучването RE-MEDY.

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Лекувани пациенти	1 430	1 426
Рецидивираща симптоматична ВТС и ВТС-свързана със смърт	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Съотношение на риска спрямо варфарин	1,44 (0,78, 2,64)	
граница на непълноценност	2,85	
Пациенти със събитие на 18 месеца	22	17
Кумулативен риск при 18 месеца (%)	1,7	1,4
Разлика в риска спрямо варфарин (%)	0,4	
95% доверителен интервал		
граница на непълноценност	2,8	
Вторични крайни точки за ефикасност		
Рецидивираща симптоматична ВТС и всички-причина за смъртните случаи	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95 % доверителен интервал	2,12, 3,95	1,77, 3,48
Симптоматична ДВТ	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95 % доверителен интервал	0,69, 1,90	0,49, 1,55
Симптоматична ПЕ	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95 % доверителен интервал	0,34, 1,28	0,11, 0,82
Смъртни случаи, свързани с ВТС	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 % доверителен интервал	0,00, 0,39	0,00, 0,39
Смъртни случаи, предизвикани от всички причини	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95 % доверителен интервал	0,69, 1,90	0,80, 2,07

Целта на проучването RE-SONATE е да се оцени превъзходството на дабигатрановия етексилат спрямо плацебо за профилактика на рецидивираща симптоматична ДВТ и/или ПЕ при пациенти, които вече са преминали 6 до 18 месеца лечение с VKA. Предвидената терапия е била 6 месеца дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно без необходимост от наблюдение.

RE-SONATE показва, че дабигатрановият етексилат превъзхожда плацебо за предотвратяване на рецидивиращи симптоматични събития с ДВТ/РЕ, включително необяснени смъртни случаи, с намаляване на риска от 5,6 % на 0,4 % (относително намаляване на риска 92 % въз основа на съотношението на риска) по време на периода на лечение ($p < 0,0001$). Всички вторични анализи и анализи на чувствителността на първичната крайна точка и всички вторични крайни точки показват превъзходство на дабигатрановия етексилат над плацебо. Проучването е включвало наблюдателно проследяване в продължение на 12 месеца след приключване на лечението. След преустановяване на приема на проучваното лекарство ефектът се е запазил до края на проследяването, което показва, че първоначалният ефект от лечението с дабигатран етексилат се е запазил. Не е наблюдаван ребаунд ефект. В края на проследяването случаите на ВТС при пациентите, лекувани с дабигатран етексилат, са били 6,9 % спрямо 10,7 % сред групата на плацебо (коэффициент на риска 0,61 (95% CI 0,42, 0,88), $p=0,0082$).

Таблица 29: Анализ на първичните и вторичните крайни точки на ефикасност (ВТС е съставна част от ДВТ и/или РЕ) до края на периода след лечението за проучването RE-SONATE.

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Плацебо
Лекувани пациенти	681	662
Повтарящи се симптоми ВТС и свързани с нея смъртни случаи	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Отношение на риска спрямо плацебо (95% доверителен интервал)	0,08 (0,02, 0,25)	
p-стойност за превъзходство	< 0,0001	
Вторична ефикасност крайни точки		
Повтарящи се симптоми ВТС и смъртни случаи по 95% доверителен интервал	3 (0,4 %) 0,09, 1,28	37 (5,6 %) 3,97, 7,62
Симптоматична ДВТ	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95% доверителен интервал	0,04, 1,06	2,21, 5,17
Симптоматична РЕ	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95% доверителен интервал	0,00, 0,82	1,16, 3,52
Смъртни случаи, свързани с ВТС	0 (0)	0 (0)
95% доверителен интервал	0,00, 0,54	0,00, 0,56
Необясними смъртни случаи	0 (0)	2 (0,3 %)
95% доверителен интервал	0,00, 0,54	0,04, 1,09
Смъртни случаи, предизвикани от всички	0 (0)	2 (0,3 %)

95% доверителен интервал	0,00, 0,54	0,04, 1,09
--------------------------	------------	------------

Клинични проучвания за превенция на тромбоемболизъм при пациенти със сърдечни клапни протези

Проучване фаза II изследва дабигатранов етексилат и варфарин при общо 252 пациенти с наскоро извършена операция за поставяне на механична сърдечна клапа (т.е. в рамките на настоящия болничен престой) и при пациенти, на които е извършено поставяне на механична смяна на сърдечна клапа преди повече от три месеца. Повече тромбоемболични събития (главно инсулти и симптоматична/асимптоматична тромбоза на протезираните клапи) и повече събития, свързани с кървене, са наблюдавани при дабигатран етексилат, отколкото при варфарин. При пациентите в ранния следоперативен период голямото кървене се е проявявало предимно като хеморагични перикардни изливи, особено при пациенти, които са започнали да прилагат дабигатран етексилат рано (т.е. на 3-ия ден) след операция за смяна на сърдечна клапа (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Клинични проучвания за профилактика на ВТС след голяма операция за смяна на ставата
Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF с един или повече рискови фактори

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с дабигатранов етексилат във всички подгрупи на педиатричната популация за показанието първична профилактика на ВТС при пациенти, претърпели планова операция за тотално заместване на тазобедрена става или тотално заместване на колянна става, и за показанието профилактика на инсулт и системна емболия при пациенти с NVAF (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

Лечение на ВТС и превенция на повтаряща се ВТС при педиатрични пациенти

Проучването DIVERSITY е проведено, за да покаже ефикасността и безопасността на дабигатран етексилат в сравнение със стандартните грижи (standard of care, SOC) за лечение на ВТС при педиатрични пациенти от раждането до по-малко от 18-годишна възраст. Според дизайна проучването е отворено, рандомизирано, паралелно групово проучване, за доказване на не по-малка ефикасност. Пациентите, включени в проучването, са рандомизирани в съотношение 2:1 или към подходяща за възрастта им форма (капсули, обвити гранули или перорален разтвор) на дабигатран етексилат (доза, съобразени с възрастта и теглото), или към SOC, състояща се от нискомолекулни хепарини (LMWH) или антагонисти на витамин К (VKA), или фондапаринукс (1 пациент на 12 години). Първичната крайна точка е съставна крайна точка на пациенти с пълно разтваряне на тромба, липса на рецидивиращ ВТС и с липса на смъртност, свързана с ВТС. Критериите за изключване са включвали активен менингит, енцефалит и вътречерепен абсцес.

Общо 267 пациенти са били рандомизирани. От тях 176 пациенти са били лекувани с дабигатран етексилат, а 90 пациенти - според SOC (1 рандомизиран пациент не е бил лекуван). 168 пациенти са били на възраст от 12 до по-малко от 18 години, 64 пациенти - от 2 до по-малко от 12 години, а 35 пациенти са били на възраст под 2 години.

От 267 рандомизирани пациенти 81 пациенти (45,8%) в групата с дабигатран етексилат и 38 пациенти (42,2%) в групата със SOC отговарят на критериите за съставната първична крайна точка (пълно изчистване на тромба, свобода от повторна ВТС и свобода от ВТС, свързана със смъртност). Съответната разлика в процентите демонстрира неинфериорност на дабигатран етексилат спрямо SOC. Последователни резултати като цяло се наблюдават и при подгрупите: няма значителни разлики в ефекта от лечението за подгрупите по възраст, пол, регион и наличие на определени рискови фактори. За трите различни възрастови групи дяловете на пациентите, които са постигнали първичната крайна точка на ефикасност в групите с дабигатран етексилат и SOC, са съответно 13/22 (59,1%) и 7/13 (53,8%) за пациенти от раждането до < 2 години, 21/43

(48,8%) и 12/21 (57,1%) за пациенти на възраст от 2 до < 12 години и 47/112 (42,0%) и 19/56 (33,9%) за пациенти на възраст от 12 до < 18 години.

Съобщения за големи кръвоизливи са получени от 4 пациенти (2,3%) в групата с дабигатран етексилат и 2 пациенти (2,2%) в групата със SOC. Няма статистически значима разлика във времето до първото голямо кървене. Тридесет и осем пациенти (21,6 %) в групата с дабигатран етексилат и 22 пациенти (24,4 %) в групата със SOC са имали някакво потвърдено събитие, на кървене повечето от които са категоризирани като незначителни. Комбинираната крайна точка на преценено голямо кървене (МВЕ) или клинично значимо кървене, което не е голямо (CRNM) (на лечение), е отчетена при 6 (3,4 %) пациенти в групата на дабигатран етексилат и 3 (3,3 %) пациенти в групата на SOC.

Проведено е отворено, многоцентрово, проспективно, кохортно проучване за безопасност с едно рамо, фаза III (1160.108), за да се оцени безопасността на дабигатран етексилат за профилактика на повтарящи се ВТС при педиатрични пациенти от раждането до по-малко от 18 години. Пациенти, които са се нуждаели от допълнителна антикоагулация поради наличие на клиничен рисков фактор след приключване на първоначалното лечение на потвърдена ВТС (в продължение на най-малко 3 месеца) или след приключване на проучването DIVERSITY, са били допуснати до включване в проучването. Подходящите за включване пациенти са получавали съобразени с възрастта и теглото дози от съобразена с възрастта лекарствена форма (капсули, гранули с покритие или перорален разтвор) на дабигатран етексилат до отзвучаване на клиничния рисков фактор или до максимум 12 месеца. Първичните крайни точки на проучването включват повторна поява на ВТС, големи и малки кръвоизливи и смъртност (обща и свързана с тромботични или тромбоемболични събития) на 6 и 12 месеца. Крайните събития са били оценявани от независима, заслепена комисия за оценка.

Общо 214 пациенти са включени в проучването; от тях 162 пациенти във възрастова страта 1 (от 12 до по-малко от 18 години), 43 пациенти във възрастова страта 2 (от 2 до по-малко от 12 години) и 9 пациенти във възрастова страта 3 (от раждане до по-малко от 2 години). По време на периода на лечение 3 пациенти (1,4%) са развили, потвърден от комисията рецидив на ВТС през първите 12 месеца след началото на лечението. Потвърдени от съда случаи на кървене по време на периода на лечение са съобщени при 48 пациенти (22,5%) през първите 12 месеца. По-голямата част от случаите на кървене са били незначителни. При 3-ма пациенти (1,4%) е настъпило потвърдено от съда голямо кървене през първите 12 месеца. При 3 пациенти (1,4%) е докладвано потвърдено от съда кървене от КРНМ в рамките на първите 12 месеца. Не са настъпили смъртни случаи по време на лечението. По време на периода на лечение при 3 пациенти (1,4 %) е възникнал посттромботичен синдром (ПТС) или е имало влошаване на ПТС през първите 12 месеца.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение дабигатран етексилатът бързо и напълно се превръща в дабигатран, който е активната форма в плазмата. Преобладаващата метаболитна реакция е разцепването на пролекарството дабигатран етексилат чрез хидролиза, катализирана от естераза, до активното вещество дабигатран. Абсолютната бионаличност на дабигатран след перорално приложение на дабигатран етексилат е приблизително 6,5 %. След перорално приложение на дабигатран етексилат при здрави доброволци, фармакокинетичният профил на дабигатран в плазмата се характеризира с бързо повишаване на плазмените концентрации, като C_{max} се достига в рамките на 0,5 и 2,0 часа след приложението.

Абсорбция

Проучване, оценяващо постоперативната абсорбция на дабигатран етексилат, 1- 3 часа след операцията, показва сравнително бавна абсорбция в сравнение с тази при здрави доброволци, като показва плавен профил на плазмената концентрация във времето без високи пикови плазмени концентрации. Пиковите плазмени концентрации се достигат 6 часа след приложението в постоперативния период поради допринасящи фактори като анестезия, пареза на стомашно-чревния тракт и хирургични ефекти, независими от пероралната лекарствена

форма. В допълнително проучване е доказано, че бавната и забавена абсорбция обикновено е налице само в деня на операцията. В следващите дни абсорбцията на дабигатран е бърза, като пиковите плазмени концентрации се достигат 2 часа след приема на лекарствения продукт.

Храната не влияе върху бионаличността на дабигатран етексилат, но забавя времето за достигане на пикови плазмени концентрации с 2 часа. C_{max} и AUC са пропорционални на дозата.

Пероралната бионаличност може да се увеличи със 75 % след единична доза и с 37 % в стационарно състояние в сравнение с референтната капсулна формула, когато пелетите се приемат без капсулата от хидроксипропилметилцелулоза (HPMC). Следователно, целостта на капсулите от HPMC трябва винаги да се запазва при клинична употреба, за да се избегне неумишлено повишаване на бионаличността на дабигатран етексилат (вж. точка 4.2).

Разпределение

Наблюдава се слабо (34- 35 %) независимо от концентрацията свързване на дабигатран с човешките плазмени протеини. Обемът на разпределение на дабигатран от 60- 70 l превишава общия обем на телесните течности, което показва умерено тъканно разпределение на дабигатран.

Биотрансформация

Метаболизмът и екскрецията на дабигатран са изследвани след единична интравенозна доза радиоизотопно маркиран дабигатран при здрави мъже. След интравенозна доза радиоактивността, произхождаща от дабигатран се елиминира предимно с урината (85 %). Фекалната екскреция съставлява 6 % от приложената доза. Възстановяването на общата радиоактивност варира от 88- 94 % от приложената доза до 168 часа след приема на дозата.

Дабигатран подлежи на конюгация, при която се образуват фармакологично активни ацилглюкурониди. Съществуват четири позиционни изомера, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O- ацилглюкуронид, като всеки от тях представлява по-малко от 10 % от общото количество дабигатран в плазмата. Следи от други метаболити са откриваеми само с високочувствителни аналитични методи. Дабигатран се елиминира предимно в непроменен вид в урината със скорост приблизително 100 ml/min, съответстваща на скоростта на гломерулна филтрация.

Елиминиране

Плазмените концентрации на дабигатран показват биэкспоненциално спад със среден терминален полуживот

11 часа при здрави хора в индивиди в старческа възраст. След многократно прилагане се наблюдава краен полуживот от около 12- 14 часа. Полуживотът е независим от дозата. Полуживотът се удължава при нарушена бъбречна функция, както е показано в таблица 30.

Специални групи от населението

Бъбречна недостатъчност

При проучвания фаза I експозицията (AUC) на дабигатран след перорално приложение на дабигатран етексилат е приблизително 2,7 пъти по-висока при възрастни доброволци с умерена бъбречна недостатъчност (CrCL между 30 и 50 ml/min), отколкото при тези без бъбречна недостатъчност.

При малък брой възрастни доброволци с тежка бъбречна недостатъчност (CrCL 10- 30 ml/min) експозицията (AUC) на дабигатран е приблизително 6 пъти по-висока, а полуживотът - приблизително 2 пъти по-дълъг от този, наблюдаван при популация без бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Таблица 30: Полуживот на общия дабигатран при здрави доброволци и участници с нарушена бъбречна функция.

Скорост на гломерулната филтрация (CrCL) [ml/min]	Среден геометричен (gCV %; диапазон) полуживот [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)

Освен това, експозицията на дабигатран (най-ниска и пикова) е оценена в проспективно отворено рандомизирано фармакокинетично проучване при пациенти с тежко бъбречно увреждане (дефинирано като креатининов клирънс [CrCl] 15- 30 ml/min), получаващи дабигатран етексилат 75 mg два пъти дневно. Този режим води до най-ниска средна геометрична концентрация 155 ng/ml (gCV 76,9 %), измерена непосредствено преди приложението на следващата доза, и до средна геометрична пикова концентрация от 202 ng/ml (gCV 70,6 %), измерена два часа след прилагането на последната доза.

Клирънсът на дабигатран чрез хемодиализа е изследван при 7 възрастни пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (end-stage renal disease, ESRD) без предсърдно мъждане. Диализата е проведена с 700 ml/min диализен дебит, продължителност четири часа и дебит на кръвта 200 ml/min или 350- 390 ml/min. Това е довело до отстраняване съответно на 50 % до 60 % от концентрациите на дабигатран. Количеството вещество, изчистено чрез диализа, е пропорционално на скоростта на кръвния поток, при скорост на кръвния поток до 300 ml/min. Антикоагулантната активност на дабигатран намалява с намаляването на плазмените концентрации, а връзката ФК/ФД не се повлиява от процедурата.

Средната стойност на CrCL при RE-LY е 68,4 ml/min. Почти половината (45,8 %) от пациентите с RE-LY са имали CrCL > 50- < 80 mL/min. Пациентите с умерено бъбречно увреждане (CrCL между 30 и 50 mL/min) са имали средно 2,29 пъти и 1,81 пъти по-високи плазмени концентрации на дабигатран съответно преди и след дозата в сравнение с пациентите без бъбречно увреждане (CrCL ≥ 80 mL/min).

Средната стойност на CrCL в проучването RE-COVER е 100,4 ml/min. 21,7 % от пациентите са имали леко бъбречно увреждане (CrCL > 50- < 80 mL/min), а 4,5 % от пациентите са имали умерено бъбречно увреждане (CrCL между 30 и 50 mL/min). Пациентите с леко и умерено бъбречно увреждане са имали в стационарно състояние средно 1,8 пъти и 3,6 пъти по-високи плазмени концентрации на дабигатран преди дозата в сравнение с пациентите с CrCL > 80 mL/min, съответно. Подобни стойности за CrCL са установени в RE-COVER II.

Средната стойност на CrCL в проучванията RE-MEDY и RE-SONATE е съответно 99,0 ml/min и 99,7 ml/min. В проучванията RE-MEDY и RE-SONATE 22,9 % и 22,5 % от пациентите са имали CrCL > 50- < 80 mL/min, а 4,1 % и 4,8 % са имали CrCL между 30 и 50 mL/min.

Пациенти в старческа възраст

Специфични фармакокинетични проучвания фаза I при участници в старческа възраст показват увеличение с 40 до 60 % на AUC и с повече от 25 % на C_{max} в сравнение с млади участници. Влиянието на възрастта върху експозицията на дабигатран е потвърдено в проучването RE-LY с около 31 % по-висока концентрация в дозата при лица ≥ 75 години и с около 22 % по-ниско ниво в дозата при лица < 65 години в сравнение с лица между 65 и 75 години (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

Не е наблюдавана промяна в експозицията на дабигатран при 12 възрастни лица с умерена чернодробна недостатъчност (Child Pugh B) в сравнение с 12 контроли (вж. точки 4.2 и 4.4).

Телесно тегло

Най-ниските концентрации на дабигатран в кръвта са с около 20% по-ниски при възрастни пациенти с телесно тегло > 100 kg в сравнение с 50- 100 kg. По-голямата част (80,8 %) от изследваните лица са били в категориите ≥ 50 kg и < 100 kg, като не е установена ясна разлика (вж. точки 4.2 и 4.4). Налични са ограничени клинични данни при възрастни пациенти с тегло < 50 kg.

Пол

Експозицията на активното вещество в проучванията за първична превенция на ВТС е била с около 40 % до 50 % по-висока при пациентките и не се препоръчва коригиране на дозата. При пациенти с предсърдно мъждене жените са имали средно с 30 % по-високи концентрации в долната част и след дозата. Не се изисква коригиране на дозата (вж. точка 4.2).

Етнически произход

По отношение на фармакокинетиката и фармакодинамиката на дабигатран не са наблюдавани клинично значими междуетнически различия между пациентите от европейската, афроамериканската, латиноамериканската, японската и китайската раса.

Педиатрична популация

Пероралното приложение на дабигатран етексилат в съответствие с определения в протокола алгоритъм на дозиране води до експозиция в рамките на диапазона, наблюдаван при възрастни с DVT/PE. Въз основа на сборния анализ на фармакокинетичните данни от проучванията DIVERSITY и 1160.108, наблюдаваните средни геометрични най-ниски експозиции са 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml и 99,1 ng/ml съответно при педиатрични пациенти с ВТС на възраст от 0 до < 2 години, от 2 до < 12 години и от 12 до < 18 години.

Фармакокинетични взаимодействия

Изследванията за взаимодействие *in vitro* не показват инхибиране или индуциране на основните изоензими на цитохром P450. Това се потвърждава от *in vivo* проучвания със здрави доброволци, които не показват никакво взаимодействие между това лечение и следните активни вещества: аторвастатин (CYP3A4), дигоксин (взаимодействие с P-gp транспортера) и диклофенак (CYP2C9).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не разкриват особена опасност за хората на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Ефектите, наблюдавани при проучванията за токсичност при многократно прилагане, се дължат на засиления фармакодинамичен ефект на дабигатран.

Наблюдава се ефект върху женския фертилитет под формата на намаляване на имплантациите и увеличаване на преимплантационните загуби при 70 mg/kg (5 пъти по-високо ниво на плазмена експозиция при пациенти). При дози, които са токсични за майките (5 до 10 пъти нивото на плазмена експозиция при пациентите), при плъхове и зайци е наблюдавано намаляване на телесното тегло и жизнеспособността на плода, както и увеличаване на вариациите на плода. При пре- и постнатално проучване е наблюдавано повишаване на смъртността на плода при дози, които са токсични за майките (доза, съответстваща на ниво на плазмена експозиция, 4 пъти по-високо от наблюдаваното при пациентите).

В проучване за ювенилна токсичност при плъхове от порода Han Wistar смъртността е свързана с кървене при подобни експозиции, при които кървене се наблюдава при възрастни животни. Както при възрастните, така и при младите плъхове се счита, че смъртността е свързана със засилена фармакологична активност на дабигатран във връзка с упражняването на механични сили по време на прилагането и третирането. Данните от проучването за токсичност при млади животни не показват нито повишена чувствителност при токсичност, нито някаква токсичност, специфична за младите животни.

При токсикологични проучвания върху плъхове и мишки по време на целия им няма живот доказателства за туморогенен потенциал на дабигатран до максимални дози 200 mg/kg.

Дабигатран, активната част на дабигатран етексилат[®] esylatee, е устойчив в околната среда.

6. ЛЕКАРСТВЕНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Винена киселина
Хидроксипропилцелулоза
Талк
Хипромелоза

Състав на капсулата

Индиго кармин (E132)
Калиев хлорид
Карагенан
Титанов диоксид (E171)
Хипромелоза

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

18 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Блистер:

Да не се съхранява при температура над 30 °C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер

Блистер OPA-Alu-PVC/Alu, съдържащ 10, 30, 60 или 180 твърди капсули.

OPA-Alu-PVC/Alu перфорирани блистери с единични дози, съдържащи 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 или 180 x 1 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
Леон, ИСПАНИЯ

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1769/007
EU/1/23/1769/008
EU/1/23/1769/009
EU/1/23/1769/010
EU/1/23/1769/011
EU/1/23/1769/012
EU/1/23/1769/013
EU/1/23/1769/014
EU/1/23/1769/015

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 февруари 2024
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е достъпна на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дабигатран етексилат Leon Farma 150 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 150 mg дабигатранов етексилат (като esylatee).
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Размер 0 (приблизително 22 mm), светлосиня непрозрачна капачка и бяло непрозрачно тяло, твърда капсула, пълна с бели до жълтеникави пелети.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Профилактика на инсулт и системна емболия при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене (НПАМ), с един или повече рискови фактори, като предишен инсулт или преходна исхемична атака (ТИА); възраст ≥ 75 години; сърдечна недостатъчност (клас \geq II по NYHA); захарен диабет; хипертония.

Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ) и профилактика на повтарящи се ДВТ и БЕ при възрастни

Лечение на ВТС и превенция на рецидивиращи ВТС при педиатрични пациенти от раждането до под 18-годишна възраст. ВТС ВТС

За подходящите за възрастта дозови форми вижте точка 4.2.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дабигатран етексилат Leon Farма капсули може да се използва при възрастни и педиатрични пациенти на възраст на или над 8 години, които могат да гълтат капсулите цели. Дозата, посочена в съответната таблица за прилагане според лекарствената форма, трябва да се предпише въз основа на теглото и възрастта на детето.

Налични са и други подходящи за възрастта дозови форми за лечение на деца на възраст под 8 години:

- Други лекарствени форми могат да бъдат по-подходящи за приложение при тази популация, като например обвити гранули, които могат да се използват при деца на възраст под 12 години, веднага щом детето е в състояние да гълта мека храна.
- Другите лекарствени форми, като прах и разтворител за перорален разтвор, трябва да се използват само при деца на възраст под 1 година.

Профилактика на инсулт и системна емболия при възрастни пациенти с НВАФ с един или повече рискови фактори (SPAF) Лечение на ДВТ и ПЕ и профилактика на повтарящи се ДВТ и ПЕ при възрастни (DVT/PE)

Препоръчителните дози на дабигатран етексилат при показанията SPAF, ДВТ и ПЕ са показани в таблица 1.

Таблица 1: Препоръчителни дози за SPAF, DVT и PE.

	Препоръка за дозиране
Профилактика на инсулт и системна емболия при възрастни пациенти с NVAF с един или повече рискови фактори (SPAF)	300 mg дабигатран етексилат, приеман като една капсула от 150 mg два пъти дневно
Лечение на ДВТ и ПЕ, както и за предотвратяване на повторна ДВТ и ПЕ при възрастни (DVT/PE)	300 mg дабигатран етексилат, приеман под формата на една капсула от 150 mg два пъти дневно след лечение с парентерален антикоагулант в продължение на най-малко 5 дни
Препоръчва се намаляване на дозата	
Пациенти на възраст ≥ 80 години	дневна доза от 220 mg дабигатранов етексилат, приета като една капсула от 110 mg два пъти дневно
Пациенти, които получават паралелно верапамил	
Намаляване на дозата за разглеждане	
Пациенти на възраст между 75- 80 години	дневна доза дабигатран етексилат от 300 mg или 220 mg трябва да се избере въз основа на индивидуална оценка на тромбоемболичния риск и риска от кървене
Пациенти с умерено бъбречно увреждане (CrCL 30- 50 ml/min)	
Пациенти с гастрит, езофажит или гастроезофагеален рефлукс	
Други пациенти с повишен риск от кървене	

При ДВТ/РЕ препоръката за употреба на 220 mg дабигатран етексилат, приеман като една капсула от 110 mg два пъти дневно, се основава на фармакокинетични и фармакодинамични анализи и не е проучвана в тази клинична среда. Вижте по-надолу и точки 4.4, 4.5, 5.1 и 5.2.

В случай на непоносимост към дабигатранов етексилат пациентите трябва да бъдат инструктирани да се консултират незабавно с лекуващия си лекар, за да бъдат прехвърлени на алтернативни приемливи възможности за лечение за превенция на инсулт и системен емболизъм, свързани с предсърдно мъждене или за ДВТ/РЕ.

Оценка на бъбречната функция преди и по време на лечението с дабигатран етексилат

При всички пациенти и особено при пациенти в старческа възраст (> 75 години), тъй като в тази възрастова група може да се наблюдава често бъбречно увреждане:

- Бъбречната функция трябва да се оцени чрез изчисляване на креатининовия клирънс (CrCL) преди започване на лечението с дабигатран етексилат, за да се изключат пациенти с тежко бъбречно увреждане (т.е. CrCL < 30 ml/min) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).
- Бъбречната функция трябва да бъде оценена и при съмнение за влошаване на бъбречната функция по време на лечението (напр. хиповолемия, дехидратация и при едновременна употреба на някои лекарствени продукти).

Допълнителни изисквания при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане и при пациенти на възраст над 75 години:

- Бъбречната функция трябва да се оценява по време на лечението с дабигатранов етексилат поне веднъж годишно или по-често, ако е необходимо, в определени клинични ситуации, когато има съмнение, че бъбречната функция може да намалее или да се влоши (напр. хиповолемия, дехидратация и в случай на едновременна употреба на някои лекарствени продукти).

Методът, който трябва да се използва за оценка на бъбречната функция (CrCL в ml/min), е методът на Cockcroft-Gault.

Продължителност на използване

Продължителността на употребата на дабигатран етексилат при показанията SPAF, ДВТ и ПЕ са показани в таблица 2.

Таблица 2: Продължителност на употреба на SPAF и DVT/PE.

Индикация	Продължителност на използване
SPAF	Терапията трябва да продължи дългосрочно.
DVT/PE	Продължителността на терапията трябва да бъде индивидуализирана след внимателна оценка на полза от лечението спрямо риска от кървене (вж. точка 4.4). Кратката продължителност на терапията (най-малко 3 месеца) трябва да се основава на преходни рискови фактори (напр. скорошна операция, травма, обездвижване), а по-дългата продължителност трябва да се основава на постоянни рискови фактори или идиопатична ДВТ или ПЕ.

Пропусната доза

Забравената доза дабигатран етексилат може да бъде приета до 6 часа преди следващата планирана доза. От 6 часа преди следващата планирана доза нататък забравената доза трябва да се пропусне. Не трябва да се приема двойна доза, за да се компенсират пропуснатите отделни дози.

Преустановяване на приема на дабигатран етексилат

Лечението с дабигатран етексилат не трябва да се прекратява без лекарски съвет. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да се свържат с лекуващия лекар, ако развият стомашно-чревни симптоми като диспепсия (вж. точка 4.8).

Промяна на лечението

Преминаване от лечение с дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант:

Препоръчва се да се изчака 12 часа след последната доза, преди да се премине от дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с парентерални антикоагуланти към дабигатран етексилат

Парентералният антикоагулант трябва да бъде спряен и да се започне прием на дабигатран етексилат 0- 2 часа преди момента, в който трябва да се приеме следващата доза от алтернативното лекарство, или в момента на прекратяване на приема при в случай на продължително лечение (напр. интравенозен нефракциониран хепарин (UFH)) (вж. точка 4.5).

Лечение с дабигатранов етексилат спрямо антагонисти на витамин К (VKA):

Времето за започване на приема на VKA трябва да се коригира в зависимост от CrCL, както следва:

- CrCL \geq 50 ml/min, VKA трябва да се започне 3 дни преди прекратяване на дабигатран етексилат
- CrCL \geq 30- < 50 ml/min, VKA трябва да се започне 2 дни преди прекратяване на дабигатран етексилат

Тъй като дабигатрановият етексилат може да повлияе на международното нормализирано съотношение (INR), INR ще отразява по-добре ефекта на VKA само след като дабигатрановият етексилат е спрян за поне 2 дни. Дотогава стойностите на INR трябва да се тълкуват с повишено внимание.

VKA към дабигатран етексилат:

VKA трябва да се спре. Дабигатран етексилат може да се приложи веднага щом INR е < 2,0.

Кардиоверсия (SPAF)

Пациентите могат да продължат да приемат дабигатран етексилат, докато им се прави кардиовертация.

Катетърна аблация при предсърдно мъждене (SPAF)

Катетърна аблация може да се провежда при пациенти, лекувани със 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно. Не е необходимо да се прекъсва лечението с дабигатран етексилат (вж. точка 5.1).

Перкутанна коронарна интервенция (PCI) със стентирание (SPAF)

Пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които се подлагат на PCI със стентирание, могат да бъдат лекувани с дабигатранов етексилат в комбинация с антитромбоцити след постигане на хемостаза (вж. точка 5.1).

Специални популации

Възрастни хора

За промяна на дозата при тази популация вижте таблица 1 по-горе.

Пациенти с риск от кървене

Пациентите с повишен риск от кървене (вж. точки 4.4, 4.5, 5.1 и 5.2) трябва да бъдат внимателно клинично наблюдавани (за признаци на кървене или анемия). Коригирането на дозата трябва да се решава по преценка на лекаря, след оценка на потенциалната полза и риск за отделния пациент (вж. таблица 1 по-горе). Коагулационният тест (вж. точка 4.4) може да помогне за идентифициране на пациенти с повишен риск от кървене, причинен от прекомерна експозиция на дабигатран. Когато се установи прекомерна експозиция на дабигатран при пациенти с висок риск от кървене, се препоръчва намалена доза от 220 mg, приемана като една капсула от 110 mg два пъти дневно. При поява на клинично значимо кървене лечението трябва да се прекъсне.

При лица с гастрит, езофагит или гастроэзофагеален рефлукс може да се обмисли намаляване на дозата поради повишения риск от голямо стомашно-чревно кървене (вж. таблица 1 по-горе и точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Лечението с дабигатран етексилат при пациенти с тежко бъбречно увреждане ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) е противопоказано (вж. точка 4.3).

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане ($\text{CrCL} 50- \leq 80 \text{ ml/min}$). При пациенти с умерено бъбречно увреждане ($\text{CrCL} 30- 50 \text{ mL/min}$) препоръчителната доза дабигатран етексилат също е 300 mg, приемана като една капсула от 150 mg два пъти дневно. При пациенти с висок риск от кървене обаче трябва да се обмисли намаляване на дозата на дабигатран етексилат до 220 mg, приемана като една капсула от 110 mg два пъти дневно (вж. точки 4.4 и 5.2). При пациенти с бъбречно увреждане се препоръчва внимателно клинично наблюдение.

*Едновременна употреба на дабигатранов етексилат с леки до умерени инхибитори на P-гликопротеина (P-*gp*), т.е. амиодарон, хинидин или верапамил*

Не е необходимо коригиране на дозата при едновременна употреба на амиодарон или хинидин (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

При пациенти, които получават едновременно верапамил, се препоръчва намаляване на дозата (вж. таблица 1 по-горе и точки 4.4 и 4.5). В този случай дабигатранов етексилат и верапамил трябва да се приемат едновременно.

Тегло

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2), но се препоръчва внимателно клинично наблюдение при пациенти с телесно тегло $< 50 \text{ kg}$ (вж. точка 4.4).

Пол

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на дабигатранов етексилат в педиатричната популация при индикация превенция на инсулт и системен емболизъм при пациенти с НВАФ.

Лечение на ВТС и превенция на повтаряща се ВТС при педиатрични пациенти

За лечение на ВТС при педиатрични пациенти лечението трябва да започне след лечение с парентерален антикоагулант в продължение на поне 5 дни. За профилактика на повтарящи се ВТС лечението трябва да започне след предходно лечение.

Дабигатран етексилат капсули трябва да се приемат два пъти дневно, една доза сутрин и една доза вечер, приблизително по едно и също време всеки ден. Интервалът между дозите трябва да бъде възможно най- близо до 12 часа.

Препоръчителната доза дабигатран етексилат капсули се определя от възрастта и теглото на пациента, както е показано в таблица 3. В таблицата са посочени еднократните дози, които трябва да се прилагат два пъти дневно. Дозата трябва да се коригира в зависимост от теглото и възрастта с напредване на лечението.

За комбинациите от тегло и възраст, които не са посочени в таблицата за дозиране, не може да се даде препоръка за дозиране.

Таблица 3: Единична и обща дневна доза дабигатран етексилат в милиграми (mg) според теглото в килограми (kg) и възрастта на пациента в години.

Комбинации тегло/възраст		Еднократна доза в mg	Обща дневна доза в mg
Тегло в кг	Възраст в години		
11 до < 13	8 до < 9	75	150
13 до < 16	8 до < 11	110	220
16 до < 21	8 до < 14	110	220
21 до < 26	8 до < 16	150	300
26 до < 31	8 до < 18	150	300
31 до < 41	8 до < 18	185	370
41 до < 51	8 до < 18	220	440
51 до < 61	8 до < 18	260	520
61 до < 71	8 до < 18	300	600
71 до < 81	8 до < 18	300	600
> 81	10 до < 18	300	600

Единични дози, изискващи комбинации от повече от една капсула:

- 300 mg: две капсули от
150 mg или четири капсули от 75 mg
- 260 mg: една капсула от 110 mg плюс една капсула от 150 mg или
една капсула от 110 mg и две капсули от 75 mg
- 220 mg: като две капсули от 110 mg
- 185 mg: като една капсула от 75 mg и една капсула от 110 mg
- 150 mg: като една капсула от
150 mg или две капсули от 75 mg

Оценка на бъбречната функция преди и по време на лечението

Преди започване на лечението трябва да се оцени приблизителната скорост на гломерулна филтрация (eGFR) по формулата на Schwartz (методът, използван за оценка на креатинина, трябва да бъде потвърден от местната лаборатория).

Лечението с дабигатран етексилат при педиатрични пациенти с eGFR < 50 ml/min/1,73m² е противопоказано (вж. точка 4.3).

Пациентите с eGFR ≥ 50 ml/min/1,73m² трябва да се лекуват с дозата съгласно таблица 3.

По време на лечението бъбречната функция трябва да бъде оценявана в определени клинични ситуации, когато има съмнение, че бъбречната функция може да се влоши (като хиповолемия, дехидратация, при някои съпътстващи лекарства и др.).

Продължителност на употреба

Продължителността на терапията трябва да бъде индивидуализирана въз основа на оценката на полза/риск..

Пропусната доза

Забравената доза дабигатран етексилат може да бъде приета до 6 часа преди следващата планирана доза. От 6 часа преди следващата планирана доза нататък, пропусната доза не трябва да се приема.

Никога не трябва да се приема двойна доза, за да се компенсират пропуснатите отделни дози.

Преустановяване на приема на дабигатран етексилат

Лечението с дабигатранов етексилат не трябва да се прекратява без лекарски съвет. Пациентите или лицата, които се грижат за тях, трябва да бъдат инструктирани да се свържат с лекуващия лекар, ако пациентът развие стомашно-чревни симптоми като диспепсия (вж. точка 4.8).

Превключване

Лечение с дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант:

Препоръчва се да се изчака 12 часа след последната доза, преди да се премине от дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант (вж. точка 4.5).

Парентерални антикоагуланти към дабигатран етексилат:

Парентералният антикоагулант трябва да бъде спряен и да се започне приема на дабигатран етексилат 0- 2 часа преди времето, когато трябва да се приеме следващата доза от алтернативната терапия, или в момента на прекратяване на лечението в случай на продължително лечение (напр. интравенозен нефракциониран хепарин (UFH)) (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с дабигатран етексилат към антагонисти на витамин К (Vitamin K antagonists, VKA):

Пациентите трябва да започнат да приемат VKA 3 дни преди прекратяване на приема на дабигатран етексилат.

Тъй като дабигатран етексилат може да повлияе на международното нормализирано съотношение (INR), INR ще отразява по-добре ефекта на VKA само след като дабигатран етексилат е спряен за поне 2 дни. Дотогава стойностите на INR трябва да се тълкуват с повишено внимание.

Преминаване от лечение с VKA към дабигатран етексилат:

VKA трябва да се спре. Дабигатран етексилат може да се приложи веднага щом INR е < 2,0.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт е за перорално приложение.

Капсулите могат да се приемат със или без храна. Капсулите трябва да се гълтат цели с чаша вода, за да се улесни достигането им до стомаха. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не отварят капсулата, тъй като това може да увеличи риска от кървене (вж. точки 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Тежко бъбречно увреждане (CrCL < 30 ml/min) при възрастни пациенти
- eGFR < 50 ml/min/1,73m² при педиатрични пациенти
- Активно клинично значимо кървене
- Лезия или състояние, ако се счита за значителен рисков фактор за голямо кървене. Това може да включва настояща или скорошна гастроинтестинална язва, наличие на злокачествени новообразувания с висок риск от кървене, скорошна мозъчна или гръбначна травма, скорошна мозъчна, гръбначна или офталмологична операция, скорошен вътречерепен кръвоизлив, известни или предполагаеми варици на хранопровода, артериовенозни малформации, съдови аневризми или големи интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии.
- Едновременно лечение с други антикоагуланти, напр. нефракциониран хепарин (UFH), нискомолекулни хепарини (еноксапарин, далтепарин и др.), производни на хепарина (фондапаринукс и др.), перорални антикоагуланти (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), освен при специфични обстоятелства. Това са случаите на промяна на антикоагулантната терапия (вж. точка 4.2), когато UFH се прилага в дози, необходими за поддържане на отворен централен венозен или артериален катетър, или когато UFH се прилага по време на катетърна аблация при предсърдно мъждене (вж. точка 4.5)
- Чернодробно увреждане или чернодробно заболяване, което се очаква да окаже влияние върху преживяемостта

- Едновременно лечение със следните мощни инхибитори на P-gp: системен кетоконазол, циклоспорин, итраконазол, дронедарон и комбинацията с фиксирани дози глекапревир/пибрентасвир (вж. точка 4.5)
- Сърдечни клапни протези, изискващи антикоагулантно лечение (вж. точка 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Риск от кръвоизливи

Дабигатран етексилатът трябва да се използва с повишено внимание при състояния с повишен риск от кървене или при едновременна употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата чрез инхибиране на тромбоцитната агрегация. По време на лечението може да се появи кървене навсякъде. Необяснимо понижаване на хемоглобина и/или хематокрита или кръвното налягане налага да се извърши преглед за установяване на мястото на кървене.

При възрастни пациенти в ситуации на животозастрашаващо или неконтролируемо кървене, когато е необходимо бързо неутрализиране на антикоагулантния ефект на дабигатран, е налично специфичното неутрализиращо средство идаруцизумаб. Ефикасността и безопасността на идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти. Хемодиализата може да отстрани дабигатран. При възрастни пациенти други възможни варианти са използване на прясна цяла кръв или прясно замразена плазма, концентрат на коагулационни фактори (активиран или неактивиран), рекомбинантен фактор VIIa или тромбоцитна маса (вж. също точка 4.9).

В клинични проучвания дабигатрановият етексилат се свързва с по-висока честота на големи стомашно-чревни кръвоизливи (СЧК). Повишен риск е наблюдаван при пациенти в старческа възраст (≥ 75 години) за дозовия режим от 150 mg два пъти дневно. Допълнителни рискови фактори (вж. също таблица 4) включват съвместно лечение с инхибитори на тромбоцитната агрегация като клопидогрел и ацетилсалицилова киселина (ASA) или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), както и наличие на езофагит, гастрит или гастроезофагеален рефлукс.

Рискови фактори

В таблица 4 са обобщени факторите, които могат да увеличат риска от хеморагия.

Таблица 4: Фактори, които могат да увеличат риска от кръвоизливи.

	Рисков фактор
Фармакодинамични и кинетични фактори	Възраст ≥ 75 години
Фактори, повишаващи плазмените нива на дабигатран	<u>Специалност:</u>
	· Умерено бъбречно увреждане при възрастни пациенти (30- 50 ml/min CrCL)
	· Силни инхибитори на P-gp (вж. точки 4.3 и 4.5)
	– Лек до умерен инхибитор на P-gp съпътстващо лечение (напр. амиодарон, верапамил, хинидин и тикагрелор; вж. точка 4.5)
	<u>Незначителен:</u>
	· Ниско телесно тегло (< 50 kg) при възрастни пациенти

Фармакодинамични взаимодействия (вж. точка 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> · ASA и други инхибитори на тромбоцитната агрегация като клопидогрел · НСПВС · SSRIIs или SNRIIs · Други лекарствени продукти, които могат да нарушат хемостазата
Заболявания/процедури с особен риск от хеморагия	<ul style="list-style-type: none"> · Вродени или придобити нарушения на кръвосъсирването · Тромбоцитопения или функционални дефекти на тромбоцитите · Скорозна биопсия, голяма травма · Бактериален ендокардит · Езофагит, гастрит или гастроезофагеален рефлукс

Налични са ограничени данни при възрастни пациенти с тегло < 50 kg (вж. точка 5.2).

Едновременната употреба на дабигатран етексилат с P-gp-инхибитори не е проучвана при педиатрични пациенти, но може да увеличи риска от кървене (вж. точка 4.5).

Предпазни мерки и управление на риска от хеморагия

За лечението на усложненията, свързани с кървене, вижте също точка 4.9.

Оценка на съотношението полза/риск

Наличието на лезии, състояния, процедури и/или фармакологично лечение (като НСПВС, антитромбоцитни средства, SSRI и SNRI, вж. точка 4.5), които значително увеличават риска от голямо кървене, изисква внимателна оценка на съотношението полза/риск. Дабигатран етексилат трябва да се прилага само ако ползата надвишава риска от кървене.

Налични са ограничени клинични данни за педиатрични пациенти с рискови фактори, включително пациенти с активен менингит, енцефалит и вътречерепен абсцес (вж. точка 5.1). При тези пациенти дабигатранов етексилат трябва да се прилага само ако очакваната полза надхвърля рисковете от кървене.

Внимателно клинично наблюдение

Препоръчва се внимателно наблюдение за признаци на кървене или анемия през целия период на лечение, особено ако рисковите фактори са комбинирани (вж. таблица 4 по-горе). Особено внимание трябва да се проявява, когато

Дабигатран етексилат се прилага едновременно с верапамил, амиодарон, хинидин или кларитромицин (инхибитори на P-gp) и особено при поява на кървене, особено при пациенти с намалена бъбречна функция (вж. точка 4.5).

При пациенти, лекувани едновременно с НСПВС, се препоръчва внимателно наблюдение за признаци на кървене (вж. точка 4.5).

Преустановяване на приема на дабигатран етексилат

Пациентите, при които се развие остра бъбречна недостатъчност, трябва да преустановят приема на дабигатран етексилат (вж. също точка 4.3).

При поява на тежко кървене лечението трябва да се прекрати, да се установи причината на кървене и да се обмисли употребата на специфичното неутрализиращо средство (идаруцизумаб) при възрастни пациенти. Ефикасността и безопасността на идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти. Хемодиализата може да отстрани дабигатран.

Използване на инхибитори на протонната помпа

Може да се обмисли прилагането на инхибитор на протонната помпа (ИПП), за да се предотврати кървене от стомашно-чревния тракт. При педиатрични пациенти трябва да се спазват съответните препоръки, описани в кратката характеристика на съответния инхибитор на протонната помпа.

Лабораторни коагулационни параметри

Въпреки че този лекарствен продукт по принцип не изисква рутинно мониториране на антикоагулацията, определянето на свързаната с дабигатран антикоагулация може да бъде полезно за откриване на прекомерно висока експозиция на дабигатран при наличие на допълнителни рискови фактори. Разреденото тромбиново време (dTT), екариновото време на съсирване (ECT) и активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT) могат да предоставят полезна информация, но резултатите трябва да се тълкуват с повишено внимание поради вариабилността между тестовете (вж. точка 5.1). Тестът за международно нормализирано съотношение (INR) е ненадежден при пациенти, приемащи дабигатран етексилат, и са докладвани фалшиво положителни повишения на INR. Поради това не трябва да се извършват тестове за INR.

В таблица 5 са показани най-ниските прагове на коагулационните тестове при възрастни пациенти, които могат да бъдат свързани с повишен риск от кървене. Съответните прагове при педиатрични пациенти не са известни (вж. точка 5.1).

Таблица 5: Най-ниски прагове на коагулационните тестове при долна граница за възрастни пациенти, които могат да бъдат свързани с повишен риск от кървене.

Изпитване (стойност на дъното)	Индикация
	SPAF и DVT/PE
dTT [ng/ml]	> 200
ECT [x-пъти над горната граница на нормата]	> 3
aPTT [x-пъти над горната граница на нормата]	> 2
INR	Не трябва да се извършва

Употреба на фибринолитични лекарствени продукти за лечение на остър исхемичен инсулт

Употреба на фибринолитични лекарствени продукти за лечение на остър исхемичен инсулт може да се обмисли, ако пациентът има dTT, ECT или aPTT, които не надвишават горната граница на нормата (ULN) според местните референтни граници.

Хирургични операции и интервенции

Пациентите, приемащи дабигатран етексилат, които се подлагат на хирургични или инвазивни процедури, са изложени на повишен риск от кървене. Поради това хирургичните интервенции могат да наложат временно преустановяване на приема на дабигатран етексилат.

Пациентите могат да продължат да приемат дабигатран етексилат, докато им се прави кардиовертация. Лечението с дабигатран етексилат (150 mg два пъти дневно) не е необходимо да се прекъсва при пациенти, подложени на катетърна аблация за предсърдно мъждене (вж. точка

4.2).

Трябва да се внимава, когато лечението е временно преустановено за интервенции и се препоръчва мониториране на антикоагулацията. Клирънсът на дабигатран при пациенти с бъбречна недостатъчност може да отнеме повече време (вж. точка 5.2). Това трябва да се има предвид преди всяка процедура. В такива случаи коагулационен тест (вж. точки 4.4 и 5.1) може да помогне да се определи дали хемостазата все още е нарушена.

Спешни хирургични операции или неотложни процедури

Приемът на дабигатранов етексилат трябва временно да бъде преустановен. Когато е необходимо бързо неутрализиране на антикоагулантния ефект, за възрастни пациенти е налично специфичното обръщащо средство (идаруцизумаб) към дабигатран. Ефикасността и безопасността на идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти. Хемодиализата може да отстрани дабигатран.

Прекратяването на терапията с дабигатран излага пациентите на тромботичния риск, свързан с основното им заболяване. Лечението с дабигатранов етексилат може да бъде възобновено 24 часа след приложението на идаруцизумаб, ако пациентът е клинично стабилен и е постигната адекватна хемостаза.

Хирургични операции/интервенции при подостри състояния

Приемът на дабигатранов етексилат трябва временно да бъде преустановен. Операцията/интервенцията трябва да се отложи, ако е възможно, до поне 12 часа след последната доза. Ако операцията не може да се отложи, рискът от кървене може да се увеличи. Този риск от кървене трябва да се прецени спрямо спешността на интервенцията.

Елективна хирургия

Ако е възможно, приемът на дабигатран етексилат трябва да се преустанови поне 24 часа преди инвазивни или хирургични процедури. При пациенти с по-висок риск от кървене или при големи хирургични операции, при които може да се наложи пълна хемостаза, се обмисля спиране на дабигатран етексилат 2- 4 дни преди операцията.

В Таблица 6 са обобщени правилата за прекратяване на лечението преди инвазивни или хирургични процедури при възрастни пациенти.

Таблица 6:Правила за преустановяване на приема на лекарства преди инвазивни или хирургични процедури при възрастни пациенти.

Бъбречна функция (CrCL в mL/min)	Определен полуживот (часове)	Дабигатран етексилат трябва да се спре преди планова операция	
		Висок риск от кървене или голяма операция	Стандартен риск
≥ 80	~ 13	2 дни предварително	24 часа предварително
≥ 50- < 80	~ 15	2- 3 дни предварително	1- 2 дни предварително
≥ 30- < 50	~ 18	4 дни предварително	2- 3 дни предварително (> 48 часа)

Правилата за прекратяване на лечението преди инвазивни или хирургични процедури при педиатрични пациенти са обобщени в таблица 7.

Таблица 7:Правила за преустановяване на приема на лекарства преди инвазивни или хирургични процедури при педиатрични пациенти.

Бъбречна функция (eGFR в ml/min/1.73m ²)	Спрете дабигатран преди планова операция
> 80	24 часа преди
50- 80	2 дни преди
< 50	Тези пациенти не са изследвани (вж. точка 4.3).

Спинална анестезия/епидурална анестезия/лумбална пункция

Процедури като спиналната анестезия могат да изискват пълна хемостатична функция.

Рискът от спинален или епидурален хематом може да се увеличи в случаите на травматични или многократни пункции и при продължителна употреба на епидурални катетри. След отстраняване на катетъра трябва да измине интервал от поне 2 часа преди приложението на първата доза дабигатран етексилат. Тези пациенти изискват често наблюдение за неврологични признаци и симптоми на спинален или епидурален хематом.

Постоперативна фаза

Лечението с дабигатранов етексилат трябва да бъде възобновено/започнато след инвазивна процедура или хирургична интервенция възможно най-скоро, при условие че клиничната ситуация го позволява и е установена адекватна хемостаза.

Пациенти с риск от кървене или пациенти с риск от свръхекспозиция, особено пациенти с намалена бъбречна функция (вж. също таблица 4), трябва да се лекуват с повишено внимание (вж. точки 4.4 и 5.1).

Пациенти с висок оперативен риск от смъртност и с вътрешни рискови фактори за тромбоемболични събития

Данните за ефикасността и безопасността на дабигатрановия етексилат при тези пациенти са ограничени и затова те трябва да се лекуват с повишено внимание.

Чернодробно увреждане

Пациентите с повишени чернодробни ензими > 2 ULN бяха изключени от основните проучвания. При тази субпопулация пациенти няма опит в лечението, поради което употребата на дабигатранов етексилат не се препоръчва при тази популация. Чернодробно увреждане или чернодробно заболяване, за което се очаква да окаже някакво влияние върху преживяемостта, е противопоказано (вж. точка 4.3).

Взаимодействие с индуктори на P-gp

Очаква се едновременното приложение на индуктори на P-gp да доведе до намаляване на плазмените концентрации на дабигатран и трябва да се избягва (вж. точки 4.5 и 5.2).

Пациенти с антифосфолипиден синдром

Директно действащите перорални антикоагуланти (DOACs), включително дабигатран етексилат, не се препоръчват при пациенти с анамнеза за тромбоза, при които е диагностициран антифосфолипиден синдром. По-специално при пациенти, които са тройно положителни (за лупусен антикоагулант, антикардиолипинови антитела и антитела срещу бета 2-гликопротеин I), лечението с DOACs може да бъде свързано с повишена честота на рецидивиращи тромботични

събития в сравнение с терапията с антагонисти на витамин К.

Инфаркт на миокарда (МИ)

В проучването RE-LY от фаза III (SPAF, вж. раздел 5.1) общата честота на инфаркт е 0,82, 0,81 и 0,64 %/година за дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно, дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно и варфарин, съответно увеличение на относителния риск за дабигатран с 29 % и 27 % в сравнение с варфарин. Независимо от терапията, най-висок абсолютен риск от МИ се наблюдава при следните подгрупи, с подобен относителен риск: пациенти с предишен МИ, пациенти на възраст ≥ 65 години с диабет или коронарна болест на сърцето, пациенти с фракция на изтласкване на лявата камера < 40 % и пациенти с умерена бъбречна дисфункция. Освен това по-висок риск от МИ е наблюдаван при пациенти, приемащи едновременно ASA плюс клопидогрел или само клопидогрел.

В трите активни контролирани проучвания на фаза III на DVT/PE е отчетена по-висока честота на инфаркт на миокарда при пациентите, получавали дабигатран етексилат, отколкото при тези, получавали варфарин: 0,4 % спрямо 0,2 % в краткосрочните проучвания RE-COVER и RE-COVER II; и 0,8 % спрямо 0,1 % в дългосрочното проучване RE-MEDY. Увеличението е статистически значимо в това проучване ($p=0,022$).

В проучването RE-SONATE, което сравнява дабигатран етексилат с плацебо, честотата на инфаркт на миокарда е 0,1 % за пациентите, които са получавали дабигатран етексилат, и 0,2% за пациентите, които са получавали плацебо.

Активни пациенти с онкологични заболявания (ДВТ/РЕ, педиатрична ВТС)

Ефикасността и безопасността не са установени при пациенти с активен рак, страдащи от DVT/PE. Има ограничени данни за ефикасността и безопасността при педиатрични пациенти с активен рак.

Педиатрична популация

При някои много специфични педиатрични пациенти, напр. пациенти със заболявания на тънките черва, при които абсорбцията може да бъде засегната, трябва да се обмисли използването на антикоагулант с парентерален път на приложение.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия с транспортери

Дабигатран етексилатът е субстрат за ефлуксияния транспортер P-гр. Очаква се едновременното приложение на инхибитори на P-гр (вж. таблица 8) да доведе до повишаване на плазмените концентрации на дабигатран.

Ако не е изрично описано друго, е необходимо внимателно клинично наблюдение (за признаци на кървене или анемия), когато дабигатран се прилага едновременно със силни инхибитори на P-гр. Може да се наложи намаляване на дозата в комбинация с някои P-гр инхибитори (вж. точки 4.2, 4.3, 4.4 и 5.1).

Таблица 8: Взаимодействия с транспортери.

<u>Инхибитори на P-гр</u>
<i>Съпътстваща употреба е противопоказана (вж. точка 4.3)</i>

Кетоконазол	Кетоконазол увеличава общите стойности на $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} на дабигатран с 2,38 пъти и 2,35 пъти, съответно, след единична перорална доза 400 mg, и с 2,53 пъти и 2,49 пъти, съответно, след многократно перорално приложение на 400 mg кетоконазол веднъж дневно.
Дронедарон	Когато дабигатранов етексилат и дронедарон се прилагат едновременно, тоталните $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} стойности на дабигатран се увеличават съответно около 2,4 пъти и 2,3 пъти след многократен прием на 400 mg дронедарон два пъти дневно и съответно около 2,1 пъти и 1,9 пъти след единична доза 400 mg.
Итраконазол, Циклоспорин	Въз основа на резултатите <i>in vitro</i> може да се очаква подобен ефект като при кетоконазол.
Глекапревир / пибрентасвир	Едновременната употреба на дабигатран етексилат с фиксираната комбинация от Установено е, че P-гр инхибиторите глекапревир/пибрентасвир увеличават експозицията на дабигатран и могат да повишат риска от кървене.
<u>Не се препоръчва съпътстваща употреба</u>	
Такролимус	Установено е, че <i>in vitro</i> такролимус има подобно ниво на инхибиращ ефект върху P-като тази, наблюдавана при итраконазол и циклоспорин. Дабигатранов етексилат не е клинично проучван заедно с такролимус. Въпреки това, ограничени клинични данни с друг субстрат на P-гр (еверолимус) предполага, че инхибирането на P-гр с такролимус е по-слабо от това, което се наблюдава при силните инхибитори на P-гр.
<u>Предпазни мерки в случай на едновременна употреба (вж. точки 4.2 и 4.4)</u>	
Верапамил	<p>Когато дабигатранов етексилат (150 mg) е прилаган едновременно с перорален верапамил. C_{max} и AUC на дабигатран са се увеличили, но степента на тази промяна се различава в зависимост от времето на приложение и състава на верапамил (вж. точки 4.2 и 4.4).</p> <p>Най-голямо повишаване на експозицията на дабигатран е наблюдавано при първата доза верапамил с незабавно освобождаване, приложена един час преди приема на дабигатран етексилат (повишаване на C_{max} с около 2,8 пъти и AUC с около 2,5 пъти). Ефектът прогресивно намалява при прилагане на лекарствена форма с удължено освобождаване (увеличение на C_{max} с около 1,9 пъти и на AUC с около 1,7 пъти) или многократно прилагане на дози верапамил (увеличение на C_{max} с около 1,6 пъти, а AUC - около 1,5 пъти).</p> <p>Не е наблюдавано значимо взаимодействие, когато верапамил е приложен 2 часа след дабигатран етексилат (увеличение на C_{max} с около 1,1 пъти и AUC с около 1,2 пъти). Това се обяснява с пълната абсорбция на дабигатран след 2 часа.</p>

Амиодарон	Когато дабигатранов етексилат се прилага едновременно с единична перорална доза 600 mg амиодарон, степента и скоростта на абсорбция на амиодарон и неговия активен метаболит ДЕА остават по същество непроменени. AUC и C_{max} на дабигатран са се увеличили съответно с около 1,6 пъти и 1,5 пъти. С оглед на дългия полуживот на амиодарон потенциалът за взаимодействие може да съществува седмици след преустановяване на приема на амиодарон (вж. точки 4.2 и 4.4).
Хинидин	Хинидин е прилаган в доза 200 mg на всеки два часа до обща доза от 1 000 mg. Дабигатран етексилат е бил прилаган два пъти дневно в продължение на 3 последователни дни, като на 3-ия ден е бил прилаган със или без хинидин. $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран са се увеличили средно с 1,53 пъти и 1,56 пъти съответно при едновременното приложение на хинидин (вж. точки 4.2 и 4.4).
Кларитромицин	Когато кларитромицин (500 mg два пъти дневно) е прилаган заедно с дабигатран етексилат при здрави доброволци, увеличаване на AUC с около 1,19 пъти и C_{max} с около 1,15 пъти.
Тикагрелор	<p>При едновременното прилагане на единична доза 75 mg дабигатран етексилат едновременно с натоварваща доза от 180 mg тикагрелор, AUC и C_{max} на дабигатран се увеличават съответно 1,73 пъти и 1,95 пъти. След многократни дози тикагрелор 90 mg два пъти дневноувеличението на експозицията на дабигатран е 1,56-кратно и 1,46-кратно съответно за C_{max} и AUC.</p> <p>Едновременното прилагане на натоварваща доза от 180 mg тикагрелор и 110 mg дабигатран етексилат (в стационарно състояние) увеличава $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран с 1,49 пъти и 1,65 пъти, съответно, в сравнение с дабигатран етексилат, приложен самостоятелно. Когато натоварващата доза от 180 mg тикагрелор е била приложена 2 часа след 110 mg дабигатран етексилат (в стабилно състояние), увеличението на $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран е било намалено съответно до 1,27 пъти и 1,23 пъти в сравнение с дабигатран етексилат, приложен самостоятелно. Този поетапен прием е препоръчителното приложение за начало на приема на тикагрелор с натоварваща доза.</p> <p>Едновременното прилагане на 90 mg тикагрелор b.i.d. (поддържаща доза) с 110 mg дабигатранов етексилат увеличава коригираните стойности на дабигатрановата $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ 1,26 пъти и 1,29 пъти, съответно, в сравнение с дабигатран етексилат, приложен самостоятелно.</p>
Позаконазол	Позаконазол също инхибира P-gp до известна степен, но не е клинично проучен. Трябва да се внимава, когато дабигатран етексилат се прилага едновременно с позаконазол.
Индуктори на P-gp	
<i>Едновременната употреба трябва да се избягва.</i>	

напр. рифампицин, Жълт кантарион (Hypericum perforatum), карбамазепин или фенитоин	Очаква се едновременното приложение да доведе до намаляване на дабигатран концентрацията на концентрации. Предварително дозиране на изследвания индуктор рифампицин в доза 600 mg веднъж дневно за 7 дни намалява общата пикова и общата експозиция на дабигатран съответно с 65,5 % и 67 %. Индуциращият ефект е намалял, което е довело до експозиция на дабигатран, близка до референтната, на 7-ия ден след прекратяване на лечението с рифампицин. След още 7 дни не е наблюдавано по-нататъшно повишаване на бионаличността.
<u>Протеазни инхибитори като ритонавир</u>	
<i>Не се препоръчва съпътстваща употреба</i>	
напр. ритонавир и неговите комбинации с други протеази инхибитори	Те влияят на P-gp (като инхибитор или индуктор). Те не са изследвани и поради това не се препоръчва едновременното лечение с дабигатран етексилат.
<u>P-gp субстрат</u>	
Дигоксин	В проучване, проведено с 24 здрави доброволци, при едновременното приложение на дабигатран етексилат с дигоксин не са наблюдавани промени в експозицията на дигоксин и клинично значими промени в експозицията на дабигатран.

Антикоагуланти и тромбоцитни антиагреганти

Липсва или има ограничен опит със следните лечения, които могат да повишат риска от кървене при едновременна употреба с дабигатран етексилат: антикоагуланти като нефракциониран хепарин (UFH), нискомолекулни хепарини (LMWH) и хепаринови производни (фондапаринукс, дезирудин), тромболитични лекарствени продукти и антагонисти на витамин К, ривароксабан или други перорални антикоагуланти (вж. точка 4.3), и лекарствени продукти против тромбоцитна агрегация, като GPIIb/IIIa рецепторни антагонисти, тиклопидин, прасугрел, тикагрелор, декстран и сулфинпирозон (вж. точка 4.4).

От данните, събрани в проучването фаза III RE-LY (вж. точка 5.1), е установено, че едновременната употреба на други перорални или парентерални антикоагуланти увеличава честотата на големи кръвоизливи както при дабигатран етексилат, така и при варфарин приблизително 2,5 пъти, което е свързано главно със ситуации при преминаване от един антикоагулант към друг (вж. точка 4.3). Освен това едновременната употреба на антитромбоцитни средства, ASA или клопидогрел приблизително удвоява честотата на големи кръвоизливи както при дабигатран етексилат, така и при варфарин (вж. точка 4.4).

UFH може да се прилага в дози, необходими за поддържане на проходим централен венозен или артериален катетър или по време на катетърна аблация за предсърдно мъждене (вж. точка 4.3).

Таблица 9: Взаимодействия с антикоагуланти и лекарствени продукти против тромбоцитна агрегация.

НСПВС	Доказано е, че НСПВС, прилагани за краткосрочна аналгезия, не са свързани с повишен риск от кървене, когато се прилага заедно с дабигатранов етексилат. При хронична употреба в проучването RE-LY НСПВС са увеличили риска от кървене с приблизително 50 % както при дабигатран етексилат, така и при варфарин.
Клопидогрел	При млади здрави доброволци от мъжки пол едновременното приложение на дабигатран етексилат и клопидогрел не води до допълнително удължаване на времето на капилярно кървене в сравнение с монотерапията с клопидогрел. Освен това $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран и измерителите коагулацията за ефекта на дабигатран или инхибирането на тромбоцитната агрегация като мярка за ефекта на клопидогрел остават по същество непроменени при сравняване на комбинираното лечение и съответните монотерапии. С натоварваща доза от 300 mg или 600 mg клопидогрел, $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран са се увеличили с около 30- 40 % (вж. точка 4.4).
ASA	Едновременното приложение на ASA и 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно може да увеличи риск от кървене от 12 % до 18 % и 24 % съответно с 81 mg и 325 mg ASA (вж. точка 4.4).
LMWH	Едновременната употреба на LMWHs, като еноксапарин и дабигатранов етексилат, не е специално изследвана. След преминаване от 3-дневно лечение с единична дневна доза 40 mg еноксапарин s.c., 24 часа след последната доза еноксапарин експозицията на дабигатран е била малко по-ниска от тази след прилагане само на дабигатран етексилат (единична доза 220 mg). По-висока анти-FXa/FIIa активност е наблюдавана след прилагане на дабигатран етексилат с предварително лечение с еноксапарин в сравнение с тази след лечение само с дабигатран етексилат. Смята се, че това се дължи на ефекта на пренасяне на лечението с еноксапарин и не се счита за клинично значимо. Други антикоагулационни тестове, свързани с дабигатран, не са се променили значително от предварителното лечение с еноксапарин.

Други взаимодействия

Таблица 10: Други взаимодействия.

<u>Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRI) или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин и норадреналин (SNRI)</u>	
SSRIs, SNRIs	SSRI и SNRI повишават риска от кървене при RE-LY във всички групи на лечение
<u>Вещества, влияещи върху стомашното pH</u>	
Пантопразол	Когато дабигатранов етексилат се прилага едновременно с пантопразол, се наблюдава намаляване на AUC на дабигатрана с приблизително 30 %. Пантопразол и други инхибитори на протонната помпа (ИПП) са били прилагани едновременно с дабигатран етексилат в клинични проучвания и изглежда, че едновременното лечение с ИПП не намалява ефикасността на дабигатран етексилат.
Ранитидин	Прилагането на ранитидин заедно с дабигатранов етексилат няма клинично значим ефект върху степента на абсорбция на дабигатрана.

Взаимодействия, свързани с метаболитния профил на дабигатран етексилат и дабигатран

Дабигатран етексилат и дабигатран не се метаболлизират от системата на цитохром P450 и нямат

in vitro ефекти върху човешките цитохром Р450 ензими. Поради това не се очакват свързани взаимодействия на лекарствените продукти с дабигатран.

Педиатрична популация

Проучванията за взаимодействие са проведени само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени в детеродна възраст

Жените в детеродна възраст трябва да избягват забременяване по време на лечението с дабигатран етексилат.

Бременност

Данните за употребата на дабигатран етексилат при бременни жени са ограничени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хора е неизвестен.

Дабигатран етексилат не трябва да се използва по време на бременност, освен ако това не е категорично необходимо.

Кърмене

Няма клинични данни за ефекта на дабигатран върху кърмачетата по време на кърмене. Кърменето трябва да бъде преустановено по време на лечението с дабигатран етексилат.

Плодовитост

Липсват данни при хора.

При проучвания върху животни е наблюдаван ефект върху женския фертилитет изразяващ се в намаляване на имплантациите и увеличаване на преимплантационните загуби при 70 mg/kg (което представлява 5 пъти по-високо ниво на плазмена експозиция в сравнение с пациентите). Не са наблюдавани други ефекти върху женския фертилитет. Не е наблюдавано влияние върху мъжкия фертилитет. При дози, които са били токсични за майките (представляващи 5 до 10 пъти по-високо ниво на плазмена експозиция в сравнение с пациентите), при плъхове и зайци е наблюдавано намаляване на телесното тегло на плода и ембриофеталната жизнеспособност, заедно с увеличаване на вариациите на плода. В пре- и постнатално проучване е наблюдавано повишаване на смъртността на плода при дози, които са били токсични за майките (доза, съответстваща на плазмено ниво на експозиция, 4 пъти по-високо от наблюдаваното при пациентите).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дабигатран етексилат не повлиява или повлиява пренебрежително способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Дабигатран етексилат е оценен в клинични проучвания общо при около 64 000 пациенти; от тях приблизително 35 000 пациенти са лекувани с дабигатран етексилат. Общо при 22% от пациентите с предсърдно мъждене, лекувани за превенция на инсулт и системен емболизъм (дългосрочно лечение до 3 години), при 14% от пациентите, лекувани за профилактика на ДВТ/РЕ, и при 15% от пациентите, лекувани за профилактика на ДВТ/РЕ, са наблюдавани

нежелани реакции.

Най-често съобщаваните събития са кръвоизливи, които се появяват в приблизително 16,6 % при пациенти с предсърдно мъждене, лекувани дългосрочно за превенция на инсулт и системен емболизъм, и в 14,4 % от възрастните пациенти, лекувани за ДВТ/ПЕ. Освен това кървене е настъпило при 19,4% от пациентите в проучването за превенция на DVT/PE RE-MEDY (възрастни пациенти) и при 10,5% от пациентите в проучването за превенция на DVT/PE RE-SONATE (възрастни пациенти).

Тъй като популациите от пациенти, лекувани в трите показания, не са сравними и събитията с кървене са разпределени в няколко системни органи класа (СОК), обобщеното описание на голямото и всяко кървене е разделено по показания и е представено в таблици 12- 15 по-долу.

Макар и с ниска честота в клиничните проучвания, може да възникне голямо или тежко кървене, което независимо от местоположението може да доведе до инвалидизиране, животозастрашаващи или дори летални последици.

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 11 са показани идентифицираните нежелани реакции от проучвания и постмаркетингови данни в показанията за превенция на тромбоемболичен инсулт и системна емболия при пациенти с предсърдно мъждене, лечение на ДВТ/ПЕ и превенция на ДВТ/ПЕ. Те са подредени в рубриците "Клас на системните органи" (СОК) и честота, като е използвана следната конвенция. много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 11: Нежелани реакции.

	Честота	
СОК / Предпочитан срок.	Профилактика на инсулта и системната емболия при пациенти с предсърдно мъждене	Лечение на DVT/PE и превенция на DVT/PE
Нарушения на кръвта и лимфната система		
Анемия	Чести	Нечести
Намаляване на хемоглобина	Нечести	С неизвестна честота
Тромбоцитопения	Нечести	Редки
Намаляване на хематокрита	Редки	С неизвестна честота
Неутропения	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Агранулоцитоза	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система		
Свръхчувствителност към	Нечести	Нечести
Обрив	Нечести	Нечести
Пруритус	Нечести	Нечести
Анафилактична реакция	Редки	Редки
Ангиоедем	Редки	Редки
Уртикария	Редки	Редки
Бронхоспазъм	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система		

Интракраниален кръвоизлив	Нечести	Редки
Съдови нарушения		
Хематом	Нечести	Нечести
Кръвоизлив	Нечести	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални заболявания		
Епистаксис	Чести	Чести
Хемоптиза	Нечести	Нечести
Стомашно-чревни нарушения		
Стомашно-чревен кръвоизлив	Чести	Чести
Коремна болка	Чести	Нечести
Диария	Чести	Нечести
Диспепсия	Чести	Чести
Гадене	Чести	Нечести
Ректален кръвоизлив	Нечести	Чести
Хемороидален кръвоизлив	Нечести	Нечести
Язва на стомашно-чревния тракт, включително	Нечести	Нечести
Гастрозофагит	Нечести	Нечести
Гастрозофагеална рефлуксна	Нечести	Нечести
Повръщане	Нечести	Нечести
Дисфагия	Нечести	Редки
Хепатобилиарни нарушения		
Нарушена чернодробна функция/ Чернодробна функция Тестът е	Нечести	Нечести
Аланин аминотрансфераза увеличен	Нечести	Нечести
Аспартат аминотрансфераза увеличен	Нечести	Нечести
Повишен чернодробен ензим	Редки	Нечести
Хипербилирубинемия	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Кръвоизлив по кожата	Чести	Чести
Алопеция	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		
Хемартроза	Редки	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		
Генитурологичен кръвоизлив, включително хематурия	Чести	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Кръвоизлив на мястото на	Редки	Редки
Кръвоизлив на мястото на	Редки	Редки
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		
Травматичен кръвоизлив	Редки	Нечести
Кръвоизлив на мястото на инцизия	Редки	Редки

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на кървене

Поради фармакологичния начин на действие употребата на дабигатран етексилат може да бъде свързана с повишен риск от окултно или открито кървене от всяка тъкан или орган. Признаците, симптомите и тежестта (включително летален изход) ще варират в зависимост от мястото и степента или обхвата на кървенето и/или анемията. В клиничните проучвания кървене от лигавицата (напр. стомашно-чревно, пикочно-полово) е наблюдавано по-често по време на дългосрочно лечение с дабигатран етексилат в сравнение с лечението с VKA. Следователно, в допълнение към адекватното клинично наблюдение, лабораторното изследване на хемоглобин/хематокрит е от значение за откриване на окултни кръвоизливи. Рискът от кървене може да бъде повишен при определени групи пациенти, напр. при пациенти с умерено бъбречно увреждане и/или при съпътстващо лечение, повлияващо хемостазата или силни инхибитори на P-gp (вж. точка 4.4 Риск от кръвоизливи). Хеморагичните усложнения могат да се проявят като слабост, бледност, замаяност, главоболие или необясними отоци, диспнея и необясним шок.

За дабигатранов етексилат се съобщава за известни усложнения от кървене, като компартмент синдром и остра бъбречна недостатъчност поради хипоперфузия и свързана с антикоагуланти нефропатия при пациенти с предразполагащи рискови фактори. Поради това възможността за кръвоизлив трябва да се има предвид при оценката на състоянието на всеки пациент, подложен на антикоагулантна терапия. При възрастни пациенти е наличен специфичен реверсален агент за дабигатран - идаруцизумаб, в случай на неконтролируемо кървене (вж. точка 4.9).

Профилактика на инсулта и системната емболия при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене с един или повече рискови фактори (SPAF)

В таблица 12 са показани събитията с кървене, разделени на големи и всякакви кървения, в основното проучване, тествашо превенцията на тромбоемболичен инсулт и системен емболизъм при пациенти с предсърдно мъждене.

Таблица 12: Кръвоизливи в проучване, тествашо превенцията на тромбоемболичен инсулт и системен емболизъм при пациенти с предсърдно мъждене.

	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Субекти, подложени на рандомизация	6 015	6 076	6 022
Голямо кървене	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Интракраниално кървене	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
Кървене от стомашно-чревния тракт	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Фатално кървене	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Незначително кървене	1 566 (13,16 %)	1 787 (14,85 %)	1 931 (16,37 %)
Всяко кървене	1 759 (14,78 %)	1 997 (16,60 %)	2 169 (18,39 %)

При лицата, рандомизирани за дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно или 150 mg два пъти дневно, рискът от животозастрашаващи кръвоизливи и вътречерепно кървене е значително по-нисък в сравнение с варфарин [$p < 0,05$]. И при двете дозови концентрации на дабигатран етексилат е имало и статистически значимо по-нисък общ брой кръвоизливи. Субектите, рандомизирани на 110 mg дабигатран етексилат два пъти дневно, са имали значително по-нисък риск от големи кръвоизливи в сравнение с варфарин (коефициент на риска 0,81 [$p = 0,0027$]). При лицата, рандомизирани на 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно, рискът от големи стомашно-чревни кръвоизливи е бил значително по-висок в сравнение с варфарин (коефициент на риска 1,48 [$p=0,0005$]). Този ефект е наблюдаван предимно при пациенти на възраст ≥ 75 години. Клиничната полза от дабигатран по отношение на превенцията на инсулт и системна емболия и намаления риск от ИБС в сравнение с варфарин се запазва в отделните подгрупи, напр. бъбречно увреждане, възраст, съпътстваща употреба на лекарствени продукти като

антитромбоцити или P-гр инхибитори. Въпреки че някои подгрупи пациенти са изложени на повишен риск от голямо кървене при лечение с антикоагулант, повишеният риск от кървене при дабигатран се дължи на кървене от стомашно-чревния тракт, което обикновено се наблюдава през първите 3-6 месеца след започване на терапията с дабигатран етексилат.

Лечение на дълбока венозна тромбоза и полиетилен, както и профилактика на повтарящи се дълбока венозна тромбоза и полиетилен при възрастни (лечение на DVT/PE)

Таблица 13 показва събитията с кървене в обобщените основни проучвания RE-COVER и RE-COVER II, в които се тества лечението на ДВТ и ПЕ. В обобщените проучвания първичните крайни точки за безопасност - голямо кървене, голямо или клинично значимо кървене и всякакво кървене - са значително по-ниски от варфарин при номинално ниво на алфа 5 %.

Таблица 13: Събития, свързани с кървене, в проучванията RE-COVER и RE-COVER II, в които се тества лечението на ДВТ и ПЕ.

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти ежедневно	Варфарин	Съотношение на риска спрямо, варфарин (95% доверителен интервал)
Пациенти, включени в проучването за безопасност	2 456	2 462	
Събития с голямо кървене	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36, 0,99)
Интракраниален Кървене	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09, 2,74)
Голямо кървене от стомашно-чревния тракт	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36, 1,93)
Животозастрашаващ кървене	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19, 2,36)
Голямо кървене събития/клинично значими кръвоизливи	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45, 0,71)
Всяко кървене	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59, 0,77)
Всяко кървене от стомашно-чревния тракт	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90, 1,82)

Събитията с кървене и при двете лечения се отчитат от първия прием на дабигатран етексилат или варфарин след прекратяване на парентералната терапия (период на лечение само с перорални препарати). Това включва всички случаи на кървене, настъпили по време на терапията с дабигатран етексилат. Включени са всички събития с кървене, настъпили по време на терапията с варфарин, с изключение на тези по време на периода на припокриване между варфарин и парентералната терапия.

Таблица 14 показва събитията с кървене в основното проучване RE-MEDY, в което се тества превенцията на ДВТ и ПЕ. Някои събития, свързани с кървене (MBEs/CRBEs; всякакво кървене), са значително по-ниски при номинално ниво на алфа от 5% при пациентите, получаващи дабигатран етексилат, в сравнение с тези, получаващи варфарин.

Таблица 14: Събития, свързани с кървене, в проучването RE-MEDY, в което се тества профилактиката на ДВТ и ПЕ.

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин	Съотношение на риска спрямо варфарин (95% доверителен интервал)
Лекувани пациенти	1 430	1 426	
Събития, свързани с кървене от майори	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25, 1,16)
Интракраниално кървене	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Не може да се
Голямо кървене от стомашно-чревния тракт	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Не може да се изчисли*
Животозастрашаващ кървене	1 (0,1 %)	3 (0,2 %))	Не може да се изчисли*
Събитие с голямо кървене /клинично значими	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41, 0,72)
Всяко кървене	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61, 0,83)
Всякакви кръвоизливи от ГИ	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87, 2,20)

*NR не може да се оцени, тъй като няма събитие в нито една от кохортите/лечението

Таблица 15 показва събитията с кървене в ключовото проучване RE-SONATE, в което се тества превенцията на ДВТ и ПЕ. Честотата на комбинацията от МБЕ/ЦРБЕ и честотата на всяко кървене е значително по-ниска при номинално ниво на алфа 5 % при пациентите, получаващи плацебо, в сравнение с тези, получаващи дабигатран етексилат.

Таблица 15: Събития, свързани с кървене, в проучването RE-SONATE за профилактика на ДВТ и ПЕ.

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Плацебо	Съотношение на риска спрямо плацебо (95% доверителен интервал)
Лекувани пациенти	684	659	
Събития с голямо кървене	2 (0,3 %)	0	Не изчислими*
Интракраниално кървене	0	0	Не изчислими*
Голямо кървене от стомашно-чревния тракт	2 (0,3%)	0	Не изчислими*
Животозастрашаващ кърви	0	0	Не изчислими*
Голямо кървене/клинично събитие	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43, 5,07)
Всяко кървене	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20, 2,61)
Всякакви кръвоизливи от ГИ	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46, 12,27)

*NR не може да се оцени, тъй като няма събитие при нито едно от лечението

Агранулоцитоза и неутропения

Агранулоцитоза и неутропения са съобщавани много рядко след разрешаване за употреба на дабигатранов етексилат. Тъй като нежеланите реакции се съобщават в условията на постмаркетингово наблюдение от популация с неустановена големина, не е възможно надеждно да се определи тяхната честота. Честотата на съобщаване е оценена като 7 събития на 1 милион

пациенто години за агранулоцитоза и като 5 събития на 1 милион пациенто години за неутропения.

Педиатрична популация

Безопасността на дабигатрановия етексилат при лечение на ВТС и профилактика на рецидивираща ВТС при педиатрични пациенти е проучена в две проучвания фаза III (DIVERSITY и 1160.108). Общо 328 педиатрични пациенти са били лекувани с дабигатран етексилат. Пациентите са получавали адаптирани към възрастта и теглото дози от подходяща за възрастта им лекарствена форма на дабигатран етексилат.

Като цяло профилът на безопасност при деца се очаква да бъде същият като този при възрастни.

Общо при 26% от педиатричните пациенти, лекувани с дабигатран етексилат при ВТС и за профилактика на повтарящи се ВТС, са наблюдавани нежелани реакции.

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 16 са показани нежеланите реакции, установени от проучванията при лечение на ВТС и превенция на повтарящи се ВТС при педиатрични пациенти. Те са групирани по системно-органни класове (SOC) и честота, като се използва следната конвенция: много често срещан ($\geq 1/10$), често срещан ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), необичаен ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), рядък ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много рядък ($< 1/10\ 000$), неизвестен (не може да бъде оценен от наличните данни).

Таблица 16: Нежелани реакции.

	Честота
SOC / Предпочитан срок.	Лечение на ВТС и превенция на повтаряща се ВТС при педиатрични пациенти
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Анемия	Чести
Намаляване на хемоглобина	Нечести
Тромбоцитопения	Чести
Намаляване на хематокрита	Нечести
Неутропения	Нечести
Агранулоцитоза	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	
Свръхчувствителност към лекарства	Нечести
Обрив	Чести
Пруритус	Нечести
Анафилактична реакция	С неизвестна честота
Ангиоедем	С неизвестна честота
Уртикария	Чести
Бронхоспазъм	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	
Интракраниален кръвоизлив	Нечести
Съдови нарушения	
Хематом	Чести

Кървоизлив	С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Епистаксис	Чести
Хемоптиза	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	
Стомашно-чревен кървоизлив	Нечести
Коремна болка	Нечести
Диария	Чести
Диспепсия	Чести
Гадене	Чести
Ректален кървоизлив	Нечести
Хемороидален кървоизлив	С неизвестна честота
Язва на стомашно-чревния тракт, включително	С неизвестна честота
Гастроезофагит	Нечести
Гастроезофагеална рефлуксна болест	Чести
Повръщане	Чести
Дисфагия	Нечести
Хепатобилиарни нарушения	
Неправилна чернодробна функция/Чернодробна функция Тестът е анормален	С неизвестна честота
Повишена аланин аминотрансфераза	Нечести
Повишена аспартат аминотрансфераза	Нечести
Повишен чернодробен ензим	Чести
Хипербилирубинемия	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Кървоизлив по кожата	Нечести
Алоpecia	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Хемартроза	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Генитурологичен кървоизлив, включително хематурия	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Кървоизлив на мястото на инжектиране	С неизвестна честота
Кървоизлив на мястото на катетъра	С неизвестна честота
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Травматичен кървоизлив	Нечести
Кървоизлив на мястото на инцизия	С неизвестна честота

Реакции на кървене

В двете проучвания фаза III с показания за лечение на ВТС и профилактика на рецидивираща ВТС при педиатрични пациенти, общо 7 пациенти (2,1%) са имали събитие на голямо кървене, 5 пациенти (1,5%) - клинично значимо неголямо кървене и 75 пациенти (22,9%) - незначително кървене.. Честотата на събитията на кървене като цяло е по-висока в групата с най-възраст група (от 12 до < 18 години: 28,6%), отколкото в групите с по- малка възраст (от раждането до < 2

години: 23,3%; от 2 до < 12 години: 16,2%). Голямо или тежко кървене, независимо от локализацията, може да доведе до инвалидизиране, животозастрашаващи или дори фатални последици.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаването на лекарствения продукт е важно. То позволява непрекъснато наблюдение на съотношението полза/риск на лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават за всички подозирани нежелани реакции чрез Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Презодиране

Дози на дабигатран етексилат над препоръчаните излагат пациента на повишен риск от кървене.

В случай на съмнение за презодиране, провеждането на коагулационни тестове може да подпомогне за определяне на риска от кървене (вж. точки 4.4 и 5.1). Калибриран количествен dTT тест или многократни dTTизмервания позволяват да се предвиди времето, в което ще бъдат достигнати определени нива на дабигатран (вж. точка 5.1), също и в случай че са предприети допълнителни мерки, напр. диализа.

Прекомерната антикоагулация може да наложи прекъсване на лечението с дабигатран етексилат. Тъй като дабигатран се екскретира предимно по бъбречен път, трябва да се поддържа адекватна диуреза. Тъй като протеиновото свързване е слабо, дабигатран може да се диализира; има ограничен клиничен опит, който да докаже полезността на този подход в клинични проучвания (вж. точка 5.2).

Управление на усложненията от кървене

В случай на хеморагични усложнения, лечението с дабигатран етексилат трябва да се прекрати и да се изследва източникът на кървене. В зависимост от клиничната ситуация трябва да се предприеме подходящо поддържащо лечение, като хирургична хемостаза и заместване на кръвния обем, по преценка на предписващия лекар.

При възрастни пациенти в случаите, когато е необходимо бързо неутрализиране на антикоагулантния ефект на дабигатран, е наличен специфичен реверсален агент (идаруцизумаб), антагонизиращ фармакодинамичния ефект на дабигатран. Ефикасността и безопасността на идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти (вж. точка 4.4).

Може да се има предвид прилагане на концентрати на коагулационни фактори (активирани или неактивирани) или рекомбинантен фактор VIIa. Съществуват някои експериментални доказателства в подкрепа на ролята на тези лекарствени продукти за неутрализиране на антикоагулантния ефект на дабигатран, но данните за тяхната полза в клинични условия, както и за възможния риск от повторен тромбоемболизъм, са много ограничени. Коагулационните тестове могат да станат ненадеждни след прилагане на предложените концентрати на коагулационни фактори. Трябва да се внимава при интерпретирането на тези тестове. Трябва също така да се обмисли прилагането на тромбоцитни концентрати в случаите, когато е налице тромбоцитопения или са използвани дългодействащи антитромбоцитни лекарствени продукти. Всяко симптоматично лечение трябва да се прилага според преценката на лекаря.

В зависимост от местните възможности, в случай на големи кръвоизливи трябва да се обмисли консултация със специалист..

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антитромботични средства, директни инхибитори на тромбина,

АТС код: B01AE07. Механизъм на действие

Дабигатран етексилатът е малка молекула предлекарство, която не проявява никаква фармакологична активност. След перорално приложение дабигатран етексилатът се абсорбира бързо и се превръща в дабигатран чрез хидролиза, катализирана от естераза, в плазмата и в черния дроб. Дабигатран е мощен, конкурентен, обратим директен инхибитор на тромбина и е основното активно вещество в плазмата.

Тъй като тромбинът (серинова протеаза) позволява превръщането на фибриногена във фибрин хода на коагулационната каскада, неговото инхибиране предотвратява образуването на тромб. Дабигатран инхибира свободните тромбин, свързан с фибрин тромбин и тромбин-индуцирана тромбоцитна агрегация.

Фармакодинамични ефекти

Проучванията *in vivo* и *ex vivo* при животни показват антитромботична ефикасност и антикоагулантна активност на дабигатран след интравенозно приложение и на дабигатран етексилат след перорално приложение при различни животински модели на тромбоза.

Въз основа на проучвания фаза II съществува отчетлива корелация между плазмената концентрация на дабигатран и степента на антикоагулантния ефект. Дабигатран удължава тромбиновото време (ТТ), ЕСТ и аРТТ.

Калибрираният количествен тест на ТТ чрез разреждане (dTT) дава оценка на плазмената концентрация на дабигатран, която може да се сравни с очакваните плазмени концентрации на дабигатран. Когато калибрираният тест dTT дава резултат за плазмена концентрация на дабигатран на или под границата на количествено определяне, трябва да се обмисли допълнителен коагулационен тест, като ТТ, ЕСТ или аРТТ.

ЕСТ може да осигури пряка мярка за активността на директните инхибитори на тромбина.

Тестът аРТТ е широко достъпен и показва дава приблизително антикоагулантната интензивност, постигната с дабигатран. Въпреки това тестът аРТТ има ограничена чувствителност и не е подходящ за точно количествено определяне на антикоагулантния ефект, особено при високи плазмени концентрации на дабигатран. Въпреки че високите стойности на аРТТ трябва да се тълкуват с повишено внимание, високата стойност на аРТТ показва, че пациентът е антикоагулиран.

Като цяло може да се приеме, че тези мерки за антикоагулантна активност могат да отразяват нивата на дабигатран и могат да дадат насоки за оценка на риска от кървене, т.е. счита се, че превишаването на 90-ия перцентил на най-ниските нива на дабигатран или коагулационен тест, като например най-ниски стойности на аРТТ, (за праговете на аРТТ вж. точка 4.4, таблица 5), може да се асоциира с повишен риск от кървене.

Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с НВАФ с един или повече рискови фактори (SPAF)

Средната геометрична стойност на пиковата плазмена концентрация на дабигатран в стационарно състояние, измерена около 2 часа след приема на 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно, е 175 ng/ml, с диапазон 117- 275 ng/ml (25-ти-75-ти перцентил). Средногеометричната концентрация на дабигатран в коритото, измерена в коритото сутрин, в

края на дозовия интервал (т.е. 12 часа след вечерната доза от 150 mg дабигатран), е била средно 91,0 ng/ml, с диапазон 61,0- 143 ng/ml (25-ти-75-ти перцентил).

За пациенти с NVAF, лекувани за превенция на инсулт и системен емболизъм със 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно,

- 90-ият перцентил на най-ниските плазмени концентрации на дабигатран, измерени при достигане на нивата (10- 16 часа след предишната доза), е около 200 ng/ml,
- ЕХТ в долната част на тялото (10- 16 часа след предишната доза), повишена приблизително 3 пъти горната граница на нормата, се отнася до наблюдавания 90-и перцентил на удължаване на ЕХТ от 103 секунди,
- съотношение на аРТТ, надвишаващо 2 пъти горната граница на нормата (удължаване на аРТТ с около 80 секунди), при достигане на пиковия период (10- 16 часа след предишната доза), отразява 90-ия перцентил на наблюденията.

Лечение на дълбока венозна тромбоза и полиетилен, както и профилактика на повтарящи се дълбока венозна тромбоза и полиетилен при възрастни (DVT/PE)

При пациенти, лекувани за ДВТ и ПЕ със 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно, геометричната средна концентрация на дабигатран в такт, измерена в рамките на 10-16 часа след дозата, в края на дозовия интервал (т.е. 12 часа след вечерната доза от 150 mg дабигатран) е 59,7 ng/ml, с диапазон 38,6- 94,5 ng/ml (25th- 75th перцентил). За лечение на дълбока венозна тромбоза и полиетиленова болест, с дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно,

- 90th перцентилът на най-ниските плазмени концентрации на дабигатран, измерени при достигане на тауър (10- 16 часа след предишната доза), е около 146 ng/ml,
- ЕХТ в долната част на тялото (10- 16 часа след предишната доза), повишена приблизително 2,3 пъти в сравнение с изходното ниво, се отнася до наблюдавания 90th перцентил на удължаване на ЕХТ от 74 секунди,
- 90th перцентилът на аРТТ при тауър (10- 16 часа след предишната доза) е 62 секунди, което би било 1,8 пъти повече в сравнение с изходното ниво.

При пациенти, лекувани за профилактика на рецидиви на ДВТ и ПЕ със 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно, няма налични фармакокинетични данни.

Клинична ефикасност и безопасност

Етнически произход

Не са наблюдавани клинично значими етнически разлики между пациентите от европейската, раса, с афроамерикански, латиноамерикански, японски или китайски произход.

Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF с един или повече рискови фактори

Клиничните доказателства за ефикасността на дабигатран етексилат са получени от проучването RE-LY (Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy) - многоцентрово, многонационално, рандомизирано проучване с паралелни групи на две слепи дози дабигатран етексилат (110 mg и 150 mg два пъти дневно) в сравнение с открит варфарин при пациенти с предсърдно мъждене с умерен до висок риск от инсулт и системна емболия. Основната цел на това проучване е да се определи дали дабигатран етексилатът не отстъпва на варфарина по отношение на намаляването на появата на съставната крайна точка инсулт и системен емболизъм. Анализирани са и статистическото превъзходство.

В проучването RE-LY са рандомизирани общо 18 113 пациенти на средна възраст 71,5 години и средна оценка по CHADS₂ 2,1. Популацията от пациенти е била 64 % мъже, 70 % кавказка и 16 %

азиатска. При пациентите, рандомизирани за варфарин, средният процент на времето в терапевтичен диапазон (TTR) (INR 2-3) е 64,4 % (медиана TTR 67 %).

Проучването RE-LY показва, че дабигатран етексилатът в доза 110 mg два пъти дневно не отстъпва на варфарин по отношение на превенцията на инсулт и системна емболия при лица с предсърдно мъждене, като намалява риска от ICH, общо кървене и голямо кървене. Дозата от 150 mg два пъти дневно намалява значително риска от исхемичен и хеморагичен инсулт, съдова смърт, ICH и общо кървене в сравнение с варфарин. Честотата на големите кръвоизливи при тази доза е сравнима с тази на варфарин. Честотата на миокардния инфаркт е леко повишена при дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно и 150 mg два пъти дневно в сравнение с варфарин (съответно коефициент на риска 1,29; $p=0,0929$ и коефициент на риска 1,27; $p=0,1240$). С подобряване на мониторинга на INR наблюдаваните ползи от дабигатран етексилат в сравнение с варфарин намаляват.

В таблици 17- 19 са показани подробности за основните резултати за цялото население:

Таблица 17: Анализ на първата поява на инсулт или системен емболизъм (първична крайна точка) през периода на проучването в RE-LY.

	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти ежедневно	Варфарин
Субекти, подложени на рандомизация	6 015	6 076	6 022
Инсулт и/или системен емболия			
Случаи на заболяемост (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Съотношение на риска над варфарин (95 % CI)	0,89 (0,73, 1,09)	0,65 (0,52, 0,81)	
p стойност превъзходство	$p=0,2721$	$p=0,0001$	

% се отнася за годишния процент на събитията

Таблица 18: Анализ на първата поява на исхемичен или хеморагичен инсулт по време на изследвания период в RE-LY.

	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Субекти, подложени на рандомизация	6 015	6 076	6 022
Инсулт			
Случаи на заболяемост (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Съотношение на риска спрямо, варфарин (95 % CI)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
p-стойност	0,3553	0,0001	
Системна емболия			

Случаи на заболяемост (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Съотношение на риска спрямо, р-стойност	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
Исхемичен инсулт			
Случаи на заболяемост (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Съотношение на риска спрямо, варфарин (95 % CI)	1,13 (0,89, 1,42)	0,76 (0,59, 0,98)	
р-стойност	0,3138	0,0351	
Хеморагичен инсулт			
Случаи на заболяемост (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Съотношение на риска спрямо, варфарин (95 % CI)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
р-стойност	0,0001	< 0,0001	

% се отнася за годишния процент на събитията

Таблица 19: Анализ на преживяемостта по всички причини и сърдечносъдовата преживяемост през изследвания период в RE-LY.

	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Субекти, подложени на рандомизация	6 015	6 076	6 022
Смъртност по всички причини			
Случаи на заболяемост (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Съотношение на риска спрямо, варфарин (95 % CI)	0,91 (0,80, 1,03)	0,88 (0,77, 1,00)	
р-стойност	0,1308	0,0517	
Съдова смъртност			
Случаи на заболяемост (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Съотношение на риска спрямо, варфарин (95 % CI)	0,90 (0,77, 1,06)	0,85 (0,72, 0,99)	
р-стойност	0,2081	0,0430	

% се отнася за годишния процент на събитията

Таблицы 20- 21 показват резултатите от първичната крайна точка за ефикасност и безопасност в съответните подгрупи: За първичната крайна точка, инсулт и системна емболия, не са идентифицирани подгрупи (т.е. възраст, тегло, пол, бъбречна функция, етническа принадлежност и т.н.) с различно съотношение на риска в сравнение с варфарин.

Таблица 20: Отношение на риска и 95 % ДИ за инсулт/системен емболизъм по подгрупи.

Крайна точка	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно спрямо варфарин	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно срещу варфарин
Възраст (години)		
< 65	1,10 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
65 ≤ и < 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/min)		
30 ≤ и < 50	0,89 (0,61, 1,31)	0,48 (0,31, 0,76)
50 ≤ и < 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)

За първичната крайна точка за безопасност - голямо кървене - се наблюдава взаимодействие между ефекта на лечението и възрастта. Относителният риск от кървене при дабигатран в сравнение с варфарин се увеличава с възрастта. Относителният риск е най-висок при пациенти на възраст ≥ 75 години. Едновременната употреба на антитромбоцитни препарати ASA или клопидогрел приблизително удвоява честотата на МБЕ както при дабигатран етексилат, така и при варфарин. Не е установено значително взаимодействие на ефектите от лечението с подгрупите на бъбречната функция и CHADS₂ резултата.

Таблица 21: Отношение на риска и 95% CI за големи кръвоизливи по подгрупи.

Крайна точка	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно спрямо варфарин	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно срещу варфарин
Възраст (години)		
< 65	0,32 (0,18, 0,57)	0,35 (0,20, 0,61)
65 ≤ и < 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/min)		
30 ≤ и < 50	1,02 (0,79, 1,32)	0,94 (0,73, 1,22)
50 ≤ и < 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)
Използване на ASA	0,84 (0,69, 1,03)	0,97 (0,79, 1,18)
Употреба на клопидогрел	0,89 (0,55, 1,45)	0,92 (0,57, 1,48)

RELY-ABLE (Дългосрочно многоцентрово удължаване на лечението с дабигатран при пациенти с предсърдно мъждене, които са завършили проучването RE-LY)

Продължителното проучване RE-LY (RELY-ABLE) предостави допълнителна информация за безопасността на група пациенти, които са продължили да приемат същата доза дабигатран етексилат, както в проучването RE-LY. Пациентите са отговаряли на условията за участие в проучването RELY-ABLE, ако не са преустановили окончателно приема на изследваното лекарство по време на последното посещение в рамките на проучването RE-LY. Включените пациенти са продължили да получават същата двойно сляпа доза дабигатран етексилат, разпределена на случаен принцип в проучването RE-LY, за период до 43 месеца на проследяване след RE-LY (общо средно проследяване RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 години). В проучването са участвали 5 897 пациенти, което представлява 49 % от пациентите, първоначално разпределени на случаен принцип да получават дабигатран етексилат в RE-LY, и 86 % от пациентите, отговарящи на изискванията на RELY-ABLE.

По време на допълнителните 2,5 години лечение в RELY-ABLE, с максимална експозиция от над 6 години (обща експозиция в RELY + RELY-ABLE), дългосрочният профил на безопасност на дабигатран етексилат е потвърден и за двете тестови дози 110 mg b.i.d. и 150 mg b.i.d. Не са наблюдавани нови данни за безопасността.

Честотата на изходните събития, включително голямо кървене и други кървящи събития, съответства на наблюдаваните в RE-LY.

Данни от неинтервенционални проучвания

Неинтервенционално проучване (GLORIA-AF) събира проспективно (във втората си фаза) данни за безопасността и ефективността при новодиагностицирани пациенти с NVAF, приемащи дабигатран етексилат в реални условия. В проучването са включени 4 859 пациенти на дабигатран етексилат (55% лекувани със 150 mg bid, 43% лекувани със 110 mg bid, 2% лекувани със 75 mg bid). Пациентите са били проследявани в продължение на 2 години. Средните оценки по CHADS₂ и HAS-BLED са съответно 1,9 и 1,2. Средното време на проследяване по време на терапията е

18,3 месеца. Голямо кървене е настъпило при 0,97 на 100 пациенто-години. Животозастрашаващо кървене е

при 0,46 на 100 пациенто-години, вътречерепен кръвоизлив при 0,17 на 100 пациенто-години и стомашно-чревно кървене при 0,60 на 100 пациенто-години. Инсулт е настъпил при 0,65 на 100 пациенто-години.

Освен това в неинтервенционално проучване [Graham DJ et al, Circulation. 2015;131:157-164] при повече от 134 000 пациенти в напреднала възраст с NVAF в Съединените щати (с принос от над 37 500 пациентски години на проследяване на терапията) дабигатран етексилатът (84 % от пациентите, лекувани със 150 mg bid, 16 % от пациентите, лекувани със 75 mg bid) е свързан с намален риск от исхемичен инсулт (коефициент на риска 0,80, 95 % доверителен интервал [CI] 0,67- 0,96), интракраниален кръвоизлив (съотношение на риска 0,34, CI 0,26- 0,46) и смъртност (съотношение на риска 0,86, CI 0,77- 0,96) и повишен риск от стомашно-чревно кървене (съотношение на риска 1,28, CI 1,14- 1,44) в сравнение с варфарин. Не е установена разлика за големи кръвоизливи (съотношение на риска 0,97, CI 0,88- 1,07).

Тези наблюдения в реални условия са в съответствие с установения профил на безопасност и ефикасност на дабигатран етексилат в проучването RE-LY при това показание.

Пациенти, подложени на катетърна аблация за предсърдно мъждене

Проспективно, рандомизирано, отворено, многоцентрово, проучвателно проучване със сляпа, централно определена оценка на крайната точка (RE-CIRCUIT) е проведено при 704 пациенти, които са били на стабилно антикоагулантно лечение. Проучването сравнява 150 mg два пъти дневно непрекъсваем дабигатранов етексилат с непрекъсваем варфарин, коригиран според INR, при катетърна аблация на пароксизмално или персистиращо предсърдно мъждене. От включените 704 пациенти 317 са претърпели аблация на предсърдно мъждене с непрекъснатата терапия с дабигатран, а 318 - с аблация на предсърдно мъждене с непрекъснатата терапия с варфарин. Всички пациенти са подложени на трансофагеална ехокардиография (ТЕР) преди катетърната аблация. Първичният резултат (преценено голямо кървене според критериите на ISTH) е настъпил при 5 (1,6 %) пациенти в групата на дабигатран етексилат и 22 (6,9 %) пациенти в групата на варфарин (разлика в риска -5,3 %; 95 % CI -8,4, -2,2; P=0,0009). От момента на аблацията и до 8 седмици след аблацията не е имало нито едно събитие от типа инсулт/системна емболия/ТИА (съставно) в рамото с дабигатран етексилат и едно събитие (ТИА) в рамото с варфарин. Това проучвателно проучване показва, че дабигатранов етексилат е свързан със значително намаляване на честотата на МБА в сравнение с варфарин, коригиран спрямо INR, в условията на аблация.

Пациенти, претърпели перкутанна коронарна интервенция (PCI) със стентирание

Проспективно, рандомизирано, отворено, със заслепена крайна точка (PROBE) проучване (фаза

IIIb) за оценка на двойната терапия с дабигатранов етексилат (110 mg или 150 mg bid) плюс клопидогрел или тикагрелор (P2Y12 антагонист) спрямо. тройна терапия с варфарин (коригиран до INR 2,0- 3,0) плюс клопидогрел или тикагрелор и ASA е проведена при 2 725 пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които са претърпели PCI със стентирание (RE-DUAL PCI). Пациентите са били рандомизирани към двойна терапия с дабигатран етексилат 110 mg bid, двойна терапия с дабигатран етексилат 150 mg bid или тройна терапия с варфарин. Пациентите в напреднала възраст извън САЩ (≥ 80 години за всички страни, ≥ 70 години за Япония) са разпределени на случаен принцип в групата с двойна терапия с дабигатран етексилат 110 mg или в групата с тройна терапия с варфарин. Първичната крайна точка е била комбинирана крайна точка на големи кръвоизливи въз основа на дефиницията на ISTH или клинично значимо не-голямо кървене.

Честотата на първичната крайна точка е 15,4 % (151 пациенти) в групата с двойна терапия с дабигатран етексилат 110 mg в сравнение с 26,9 % (264 пациенти) в групата с тройна терапия с варфарин (HR 0,52; 95% CI 0,42, 0,63; $P < 0,0001$ за непълноценност и $P < 0,0001$ за превъзходство) и 20,2 % (154 пациенти) в групата с двойна терапия с дабигатран етексилат 150 mg в сравнение с 25,7 % (196 пациенти) в съответната група с тройна терапия с варфарин (HR 0,72; 95% CI 0,58, 0,88; $P < 0,0001$ за непълноценност и $P=0,002$ за превъзходство). Като част от описателния анализ, TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) събитията с голямо кървене са по-ниски и в двете групи с двойна терапия с дабигатран етексилат, отколкото в групата с тройна терапия с варфарин: 14 събития (1,4%) в групата на двойна терапия с дабигатран етексилат 110 mg в сравнение с 37 събития (3,8%) в групата на тройна терапия с варфарин (HR 0,37; 95% CI 0,20, 0,68; $P=0,002$) и 16 събития (2,1%) в групата на двойна терапия с дабигатран етексилат 150 mg в сравнение с 30 събития (3,9%) в съответната група на тройна терапия с варфарин (HR 0,51; 95% CI 0,28, 0,93; $P=0,03$). И в двете групи с двойна терапия с дабигатран етексилат честотата на вътречерепните кръвоизливи е по-ниска от тази в съответната група с тройна терапия с варфарин: 3 събития (0,3%) в групата с двойна терапия с 110 mg дабигатран етексилат в сравнение с 10 събития (1,0%) в групата с тройна терапия с варфарин (HR 0,30; 95% CI 0,08, 1,07; $P=0,06$) и 1 събитие (0,0%) в групата с двойна терапия с варфарин. 1%) в групата на двойна терапия със 150 mg дабигатран етексилат в сравнение с 8 събития (1,0%) в съответната група на тройна терапия с варфарин (HR 0,12; 95% CI 0,02, 0,98; $P=0,047$). Честотата на съставната крайна точка на ефикасност от смърт, тромбоемболични събития (инфаркт на миокарда, инсулт или системна емболия) или непланирана реваскуларизация в двете комбинирани групи с двойна терапия с дабигатран етексилат е била не по-ниска от тази на групата с тройна терапия с варфарин (13,7% срещу 13,4% съответно; HR 1,04; 95% CI: 0,84, 1,29; $P=0,0047$ за неинфериорност). няма статистически разлики в отделните компоненти на крайните точки на ефикасност между двете групи за двойна терапия с дабигатран етексилат групи и тройна терапия с варфарин.

Това проучване показва, че двойната терапия с дабигатранов етексилат и P2Y12 антагонист значително намалява риска от кървене спрямо тройната терапия с варфарин, като не е по-лоша за съставните тромбоемболични събития при пациенти с предсърдно мъждене, които са претърпели PCI със стентирание.

Лечение на дълбока венозна тромбоза и полиетилен при възрастни (лечение на DVT/PE)

Ефикасността и безопасността са изследвани в две многоцентрови, рандомизирани, двойно слепи, паралелни групи, повторени проучвания RE-COVER и RE-COVER II. Тези проучвания сравняват дабигатранов етексилат (150 mg bid) с варфарин (цели INR 2,0- 3,0) при пациенти с остра ДВТ и/или ПЕ. Основната цел на тези проучвания е да се определи дали дабигатран етексилатът не отстъпва на варфарина по отношение на намаляването на появата на първичната крайна точка, която е съставна от рецидивираща симптоматична ДВТ и/или ПЕ и свързаните с тях смъртни случаи в рамките на 6-месечния период на лечение.

В обобщените проучвания RE-COVER и RE-COVER II са рандомизирани общо 5 153 пациенти, а 5 107 са лекувани.

Продължителността на лечението с фиксирана доза дабигатран е 174,0 дни без наблюдение на коагулацията. При пациентите, рандомизирани за варфарин, медианното време в терапевтичен диапазон (INR 2,0 до 3,0) е било 60,6 %.

Проучванията показват, че лечението с дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно не отстъпва на спрямо лечението с варфарин (граница на непълноценност за RE-COVER и RE-COVER II: 3,6 за разликата в риска и 2,75 за съотношението на риска).

Таблица 22: Анализ на първичните и вторичните крайни точки за ефикасност (ВТС е съставна част от ДВТ и/или ПЕ) до края на периода след лечението за обединените проучвания RE- COVER и RE-COVER II.

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Лекувани пациенти	2 553	2 554
Повтарящи се симптоми ВТС и смърт, свързана с ВТС	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Съотношение на риска спрямо варфарин (95% доверителен интервал)	1,09 (0,77, 1,54)	
Вторична ефикасност крайни точки		
Повтарящи се симптоми ВТС и смъртни случаи по всички причини	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95 % достоверност интервал	3,52, 5,13	3,34, 4,91
Симптоматична ДВТ	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95 % достоверност интервал	1,29, 2,35	1,09, 2,08
Симптоматична ПЕ	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95 % достоверност интервал	0,70, 1,54	0,67, 1,49
Смъртни случаи, свързани с ВТС	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 % достоверност интервал	0,04, 0,40	0,02, 0,34
Смъртни случаи, предизвикани от всички причини	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95 % достоверност интервал	1,49, 2,62	1,52, 2,66

Профилактика на повтарящи се ДВТ и ПЕ при възрастни (профилактика на ДВТ/ПЕ)

Проведени са две рандомизирани, двойно-слепи проучвания в паралелни групи при пациенти, лекувани преди това с антикоагулационна терапия. В RE-MEDY, контролирано с варфарин

проучване, са включени пациенти, които вече са лекувани от 3 до 12 месеца с необходимост от допълнително антикоагулантно лечение, а в RE-SONATE, контролирано с плацебо проучване, са включени пациенти, които вече са лекувани от 6 до 18 месеца с инхибитори на витамин К.

Целта на проучването RE-MEDY е да се сравнят безопасността и ефикасността на пероралния дабигатранов етексилат (150 mg bid) с варфарин (целеви INR 2,0- 3,0) за дългосрочно лечение и профилактика на рецидивираща, симптоматична ДВТ и/или ПЕ. Общо 2 866 пациенти са рандомизирани, а 2 856 пациенти са лекувани. Продължителността на лечението с дабигатран етексилат е вариала от 6 до 36 месеца (медиана 534,0 дни). При пациентите, рандомизирани на варфарин, медианното време в терапевтичен диапазон (INR 2,0- 3,0) е 64,9 %.

RE-MEDY показва, че лечението с дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно не отстъпва на лечението с варфарин (граница на непълноценност: 2,85 за отношението на риска и 2,8 за разликата в риска).

Таблица 23: Анализ на първичните и вторичните крайни точки на ефикасност (ВТС е съставна част от ДВТ и/или ПЕ) до края на периода след лечението за проучването RE-MEDY.

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Лекувани пациенти	1 430	1 426
Рецидивираща симптоматична ВТС и ВТС-свързана със смърт	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Съотношение на риска спрямо варфарин (95% доверителен интервал)	1,44 (0,78, 2,64)	
граница на непълноценност	2,85	
Пациенти със събитие на 18 месеца	22	17
Кумулативен риск при 18 месеца (%)	1,7	1,4
Разлика в риска спрямо варфарин (%)	0,4	
95% доверителен интервал		
граница на непълноценност	2,8	
Вторични крайни точки за ефикасност		
Рецидивираща симптоматична ВТС и всички-причина за смъртните случаи	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95 % доверителен интервал	2,12, 3,95	1,77, 3,48
Симптоматична ДВТ	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95 % доверителен интервал	0,69, 1,90	0,49, 1,55
Симптоматична ПЕ	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95 % доверителен интервал	0,34, 1,28	0,11, 0,82
Смъртни случаи, свързани с ВТС	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 % доверителен интервал	0,00, 0,39	0,00, 0,39
Смъртни случаи, предизвикани от всички причини	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95 % доверителен интервал	0,69, 1,90	0,80, 2,07

Целта на проучването RE-SONATE е да се оцени превъзходството на дабигатрановия етексилат спрямо плацебо за профилактика на рецидивираща симптоматична ДВТ и/или ПЕ при пациенти, които вече са преминали 6 до 18 месеца лечение с VKA. Предвидената терапия е била 6 месеца дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно без необходимост от наблюдение.

RE-SONATE демонстрира, че дабигатран етексилатът превъзхожда плацебо за предотвратяване на рецидивиращи симптоматични събития, свързани с ДВТ/ПЕ, включително необясними смъртни случаи, с намаляване на риска от 5,6 %.

до 0,4 % (намаляване на относителния риск с 92 % въз основа на съотношението на риска) по време на периода на лечение ($p < 0,0001$). Всички вторични анализи и анализи на чувствителността на първичната крайна точка и всички вторични крайни точки показват превъзходство на дабигатранов етексилат над плацебо.

Проучването включва наблюдение в продължение на 12 месеца след приключване на лечението. След прекратяване на приема на проучваното лекарство ефектът се е запазил до края на проследяването, което показва, че първоначалният ефект от лечението с дабигатран етексилат се е запазил. Не е наблюдаван ребаунд ефект. В края на проследяването случаите на ВТС при пациентите, лекувани с дабигатран етексилат, са били 6,9 % спрямо 10,7 % сред групата на плацебо (коefficient на риска 0,61 (95% CI 0,42, 0,88), $p=0,0082$).

Таблица 24: Анализ на първичните и вторичните крайни точки на ефикасност (ВТС е съставна част от ДВТ и/или ПЕ) до края на периода след лечението за проучването RE-SONATE.

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Плацебо
Лекувани пациенти	681	662
Повтарящи се симптоми ВТС и свързани с нея смъртни случаи	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Отношение на риска спрямо плацебо (95% доверителен интервал)	0,08 (0,02, 0,25)	
p-стойност за превъзходство	< 0,0001	
Вторична ефикасност крайни точки		
Повтарящи се симптоми ВТС и смъртни случаи по всички причини	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95% доверителен интервал	0,09, 1,28	3,97, 7,62
Симптоматична ДВТ	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95% доверителен интервал	0,04, 1,06	2,21, 5,17
Симптоматична ПЕ	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95% доверителен интервал	0,00, 0,82	1,16, 3,52
Смъртни случаи, свързани с ВТС	0 (0)	0 (0)

95% доверителен интервал	0,00, 0,54	0,00, 0,56
Необясними смъртни случаи	0 (0)	2 (0,3 %)
95% доверителен интервал	0,00, 0,54	0,04, 1,09
Смъртни случаи, предизвикани от всички	0 (0)	2 (0,3 %)
95% доверителен интервал	0,00, 0,54	0,04, 1,09

Клинични проучвания за превенция на тромбоемболизъм при пациенти със сърдечни клапни протези

Проучване фаза II изследва дабигатранов етексилат и варфарин при общо 252 пациенти с наскоро извършена операция за поставяне на механична сърдечна клапа (т.е. в рамките на настоящия болничен престой) и при пациенти, на които е извършено поставяне на механична смяна на сърдечна клапа преди повече от три месеца. Повече тромбоемболични събития (главно инсулти и симптоматична/асимптоматична тромбоза на протезираните клапи) и повече събития, свързани с кървене, са наблюдавани при дабигатран етексилат, отколкото при варфарин. При пациентите в ранния следоперативен период голямото кървене се е проявявало предимно като хеморагични перикардни изливи, особено при пациенти, които са започнали да прилагат дабигатран етексилат рано (т.е. на 3-ия ден) след операция за смяна на сърдечна клапа (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF с един или повече рискови фактори

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с дабигатран етексилат във всички подгрупи на педиатричната популация за показанието превенция на инсулт и системна емболия при пациенти с NVAF (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

Лечение на ВТС и превенция на повтаряща се ВТС при педиатрични пациенти

Проучването DIVERSITY е проведено, за да покаже ефикасността и безопасността на дабигатран етексилат в сравнение със стандартните грижи (standard of care, SOC) за лечение на ВТС при педиатрични пациенти от раждането до по-малко от 18-годишна възраст. Според дизайна проучването е отворено, рандомизирано, паралелно групово, неинфериорно проучване. Записаните пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1 или към подходяща за възрастта им форма (капсули, обвити гранули или перорален разтвор) на дабигатран етексилат (доза, коригирани според възрастта и теглото), или към SOC, състояща се от нискомолекулни хепарини (LMWH) или антагонисти на витамин К (VKA), или фондапаринукс (1 пациент на 12 години). Първичната крайна точка е съставна крайна точка на пациенти с пълно разтваряне на тромба, липса на рецидивиращ ВТС и с липса на смъртност, свързана с ВТС. Критериите за изключване са включвали активен менингит, енцефалит и вътречерепен абсцес.

Общо 267 пациенти са били рандомизирани. От тях 176 пациенти са били лекувани с дабигатран етексилат, а 90 пациенти - според SOC (1 рандомизиран пациент не е бил лекуван). 168 пациенти са били на възраст от 12 до по-малко от 18 години, 64 пациенти - от 2 до по-малко от 12 години, а 35 пациенти са били на възраст под 2 години.

От 267 рандомизирани пациенти 81 пациенти (45,8%) в групата с дабигатран етексилат и 38

пациенти (42,2%) в групата със SOC отговарят на критериите за съставната първична крайна точка (пълно изчистване на тромба, свобода от повторна ВТС и свобода от ВТС, свързана със смъртност). Съответната разлика в процентите демонстрира неинфериорност на дабигатран етексилат спрямо SOC. Последователни резултати като цяло се наблюдават и при подгрупите: няма значителни разлики в ефекта от лечението за подгрупите по възраст, пол, регион и наличие на определени рискови фактори. За трите различни възрастови групи дяловете на пациентите, които са постигнали първичната крайна точка на ефикасност в групите с дабигатран етексилат и SOC, са съответно 13/22 (59,1%) и 7/13 (53,8%) за пациенти от раждането до < 2 години, 21/43 (48,8%) и 12/21 (57,1%) за пациенти на възраст от 2 до < 12 години и 47/112 (42,0%) и 19/56 (33,9%) за пациенти на възраст от 12 до < 18 години.

Съобщения за големи кръвоизливи са получени от 4 пациенти (2,3%) в групата с дабигатран етексилат и 2 пациенти (2,2%) в групата със SOC. Няма статистически значима разлика във времето до първото голямо кървене. Тридесет и осем пациенти (21,6 %) в групата с дабигатран етексилат и 22 пациенти (24,4 %) в групата със SOC са имали някакво потвърдено събитие на кървене, повечето от които са категоризирани като незначителни. Комбинираната крайна точка на преценено голямо кървене (МВЕ) или клинично значимо кървене, което не е голямо (CRNM) (на лечение), е отчетена при 6 (3,4 %) пациенти в групата на дабигатран етексилат и 3 (3,3 %) пациенти в групата на SOC.

Проведено е отворено, многоцентрово, проспективно, кохортно проучване за безопасност с едно рамо с един ръкав, фаза III (1160.108), за да се оцени безопасността на дабигатран етексилат за профилактика на повтарящи се ВТС при педиатрични пациенти от раждането до по-малко от 18 години. Пациенти, които са се нуждаели от допълнителна антикоагулация поради наличие на клиничен рисков фактор след приключване на първоначалното лечение на потвърдена ВТС (в продължение на най-малко 3 месеца) или след приключване на проучването DIVERSITY, са били допуснати до включване в проучването. Подходящите за включване пациенти са получавали съобразени с възрастта и теглото дози от съобразена с възрастта лекарствена форма (капсули, гранули с покритие или перорален разтвор) на дабигатран етексилат до отзвучаване на клиничния рисков фактор или до максимум 12 месеца. Първичните крайни точки на проучването включват повторна поява на ВТС, големи и малки кръвоизливи и смъртност (обща и свързана с тромботични или тромбоемболични събития) на 6 и 12 месеца. Крайните събития са били оценявани от независима, заслепена комисия за оценка.

Общо 214 пациенти са включени в проучването; от тях 162 пациенти във възрастова страта 1 (от 12 до по-малко от 18 години), 43 пациенти във възрастова страта 2 (от 2 до по-малко от 12 години) и 9 пациенти във възрастова страта 3 (от раждане до по-малко от 2 години). По време на периода на лечение 3 пациенти (1,4%) са развили, потвърден от комисията рецидив на ВТС през първите 12 месеца след началото на лечението. Потвърдени от комисията случаи на кървене по време на периода на лечение са съобщени при 48 пациенти (22,5%) през първите 12 месеца. По-голямата част от случаите на кървене са били незначителни. При 3-ма пациенти (1,4%) е настъпило потвърдено от съда голямо кървене през първите 12 месеца. При 3 пациенти (1,4%) е докладвано потвърдено от съда кървене от КРНМ в рамките на първите 12 месеца. Не са настъпили смъртни случаи по време на лечението. По време на периода на лечение при 3 пациенти (1,4 %) се е развил посттромботичен синдром (ПТС) или е имало влошаване на ПТС през първите 12 месеца.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение дабигатран етексилатът бързо и напълно се превръща в дабигатран, който е активната форма в плазмата. Преобладаващата метаболитна реакция е разцепването на пролекарството дабигатран етексилат чрез хидролиза, катализирана от естераза, до активното вещество дабигатран. Абсолютната бионаличност на дабигатран след перорално приложение на дабигатран етексилат е приблизително 6,5 %. След перорално приложение на дабигатран етексилат при здрави доброволци, фармакокинетичният профил на дабигатран в плазмата се характеризира с бързо повишаване на плазмените концентрации, като C_{max} се достига в рамките на 0,5 и 2,0 часа след приложението.

Абсорбция

Проучване, оценяващо постоперативната абсорбция на дабигатран етексилат, 1- 3 часа след операцията, показва сравнително бавна абсорбция в сравнение с тази при здрави доброволци, като показва плавен профил на плазмената концентрация във времето без високи пикови плазмени концентрации. Пиковите плазмени концентрации се достигат 6 часа след приложението в постоперативния период поради допринасящи фактори като анестезия, пареза на стомашно-чревния тракт и хирургични ефекти, независими пероралната лекарствена форма. В допълнително проучване е доказано, че бавната и забавена абсорбция обикновено е налице само в деня на операцията. В следващите дни абсорбцията на дабигатран е бърза, като пиковите плазмени концентрации се достигат 2 часа след приема на лекарствения продукт.

Храната не влияе върху бионаличността на дабигатран етексилат, но забавя времето за достигане на пикови плазмени концентрации с 2 часа. C_{max} и AUC са пропорционални на дозата.

Пероралната бионаличност може да се увеличи със 75 % след единична доза и с 37 % в стационарно състояние в сравнение с референтната капсулна формула, когато пелетите се приемат без капсулата от хидроксипропилметилцелулоза (HPMC). Следователно, целостта на капсулите от HPMC трябва винаги да се запазва при клинична употреба, за да се избегне неумишлено повишаване на бионаличността на дабигатран етексилат (вж. точка 4.2).

Разпределение

Наблюдава се слабо (34- 35 %) независимо от концентрацията свързване на дабигатран с човешките плазмени протеини. Обемът на разпределение на дабигатран от 60- 70 l превишава общия обем на телесните течности, което показва умерено тъканно разпределение на дабигатран.

Биотрансформация

Метаболизмът и екскрецията на дабигатран са изследвани след единична интравенозна доза радиоизотопно маркиран дабигатран при здрави мъже. След интравенозна доза радиоактивността, произхождаща от дабигатран се елиминира предимно с урината (85 %). Фекалната екскреция съставлява 6 % от приложената доза. Възстановяването на общата радиоактивност варира от 88- 94 % от приложената доза до 168 часа след приема на дозата.

Дабигатран подлежи на конюгация, при която се образуват фармакологично активни ацилглюкурониди. Съществуват четири позиционни изомера, 1-О, 2-О, 3-О, 4-О-ацилглюкуронид, като всеки от тях представлява по-малко от 10 % от общото количество дабигатран в плазмата. Следи от други метаболити са откриваеми само с високочувствителни аналитични методи. Дабигатран се елиминира предимно в непроменена вид в урината със скорост приблизително 100 ml/min, съответстваща на скоростта на гломерулна филтрация.

Елиминиране

Плазмените концентрации на дабигатран показват биекспоненциално спад със среден терминален полуживот 11 часа при здрави индивиди в старческа възраст. След многократно прилагане е наблюдаван терминален полуживот от около 12- 14 часа. Полуживотът е независим от дозата. Времето на полуживот се удължава, ако бъбречната функция е нарушена, както е показано в таблица 25.

Специални групи от населението

Бъбречна недостатъчност

При проучвания фаза I експозицията (AUC) на дабигатран след перорално приложение на дабигатран етексилат е приблизително 2,7 пъти по-висока при възрастни доброволци с умерена бъбречна недостатъчност (CrCL между 30 и 50 ml/min), отколкото при тези без бъбречна недостатъчност.

При малък брой възрастни доброволци с тежка бъбречна недостатъчност (CrCL 10- 30 ml/min) експозицията (AUC) на дабигатран е приблизително 6 пъти по-висока, а полуживотът - приблизително 2 пъти по-дълъг от този, наблюдаван при популация без бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Таблица 25: Полуживот на общия дабигатран при здрави доброволци и участници с нарушена бъбречна функция.

Скорост на гломерулна филтрация (CrCL,) [мл/мин]	Среден геометричен (gCV %; диапазон) полуживот [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)

Освен това, експозицията на дабигатран (най-ниска и пикова) е оценена в проспективно отворено рандомизирано фармакокинетично проучване при пациенти с тежко бъбречно увреждане (дефинирано като креатининов клирънс [CrCL] 15- 30 ml/min), получаващи дабигатран етексилат 75 mg два пъти дневно. Този режим води до най-ниска средна геометрична концентрация 155 ng/ml (gCV 76,9 %), измерена непосредствено преди приложението на следващата доза, и до средна геометрична пикова концентрация от 202 ng/ml (gCV 70,6 %), измерена два часа след прилагането на последната доза.

Клирънсът на дабигатран чрез хемодиализа е изследван при 7 възрастни пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (end-stage renal disease, ESRD) без предсърдно мъждане. Диализата е проведена с 700 ml/min диализен дебит, продължителност четири часа и дебит на кръвта 200 ml/min или 350- 390 ml/min. Това е довело до отстраняване съответно на 50 % до 60 % от концентрациите на дабигатран. Количеството вещество, изчистено чрез диализа, е пропорционално на скоростта на кръвния поток, при скорост на кръвния поток до 300 ml /min. Антикоагулантната активност на дабигатран намалява с намаляването на плазмените концентрации, а връзката ФК/ФД не се повлиява от процедурата.

Средната стойност на CrCL при RE-LY е 68,4 ml/min. Почти половината (45,8 %) от пациентите с RE-LY са имали CrCL > 50- < 80 mL/min. Пациентите с умерено бъбречно увреждане (CrCL между 30 и 50 mL/min) са имали средно 2,29 пъти и 1,81 пъти по-високи плазмени концентрации на дабигатран съответно преди и след дозата в сравнение с пациентите без бъбречно увреждане (CrCL ≥ 80 mL/min).

Средната стойност на CrCL в проучването RE-COVER е 100,4 ml/min. 21,7 % от пациентите са имали леко бъбречно увреждане (CrCL > 50- < 80 mL/min), а 4,5 % от пациентите са имали умерено бъбречно увреждане (CrCL между 30 и 50 mL/min). Пациентите с леко и умерено бъбречно увреждане са имали в стационарно състояние средно 1,8 пъти и 3,6 пъти по-високи плазмени концентрации на дабигатран преди дозата в сравнение с пациентите с CrCL > 80 mL/min, съответно. Подобни стойности за CrCL са установени в RE-COVER II.

Средната стойност на CrCL в проучванията RE-MEDY и RE-SONATE е съответно 99,0 ml/min и 99,7 ml/min. В проучванията RE-MEDY и RE-SONATE 22,9 % и 22,5 % от пациентите са имали CrCL > 50- < 80 mL/min, а 4,1 % и 4,8 % са имали CrCL между 30 и 50 mL/min.

Пациенти в старческа възраст

Специфични фармакокинетични проучвания фаза I при участници в старческа възраст показват увеличение с 40 до 60 % на AUC и с повече от 25 % на C_{max} в сравнение с млади участници.

Влиянието на възрастта върху експозицията на дабигатран е потвърдено в проучването RE-LY с около 31 % по-висока концентрация в дозата при лица ≥ 75 години и с около 22 % по-ниско ниво в дозата при лица < 65 години в сравнение с лица между 65 и 75 години (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

Не е наблюдавана промяна в експозицията на дабигатран при 12 възрастни лица с умерена чернодробна недостатъчност (Child Pugh B) в сравнение с 12 контроли (вж. точки 4.2 и 4.4).

Телесно тегло

Най-ниските концентрации на дабигатран в кръвта са с около 20% по-ниски при възрастни пациенти с телесно тегло > 100 kg в сравнение с 50- 100 kg. По-голямата част (80,8 %) от изследваните лица са били в категориите ≥ 50 kg и < 100 kg, като не е установена ясна разлика (вж. точки 4.2 и 4.4). Налични са ограничени клинични данни при възрастни пациенти с тегло < 50 kg.

Пол

При пациентите с предсърдно мъждене жените са имали средно с 30 % по-високи концентрации в долната част и след дозата. Не се налага коригиране на дозата (вж. точка 4.2).

Етнически произход

По отношение на фармакокинетиката и фармакодинамиката на дабигатран не са наблюдавани клинично значими междуетнически различия между пациентите от европейската, афроамериканската, латиноамериканската, японската и китайската раса.

Педиатрична популация

Пероралното приложение на дабигатранов етексилат в съответствие с определения в протокола алгоритъм на дозиране води до експозиция в рамките на диапазона, наблюдаван при възрастни с DVT/PE. Въз основа на сборния анализ на фармакокинетичните данни от проучванията DIVERSITY и 1160.108, наблюдаваните средни геометрични най-ниски експозиции са 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml и 99,1 ng/ml съответно при педиатрични пациенти с ВТС на възраст от 0 до < 2 години, от 2 до < 12 години и от 12 до < 18 години.

Фармакокинетични взаимодействия

Изследванията за взаимодействие *in vitro* не показват инхибиране или индуциране на основните изоензими на цитохром P450. Това се потвърждава от *in vivo* проучвания със здрави доброволци, които не показват никакво взаимодействие между това лечение и следните активни вещества: аторвастатин (CYP3A4), дигоксин (взаимодействие с P-гр транспортера) и диклофенак (CYP2C9).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не разкриват особена опасност за хората на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Ефектите, наблюдавани при проучванията за токсичност при многократно прилагане, се дължат на засиления фармакодинамичен ефект на дабигатран.

Наблюдавано е въздействие върху женския фертилитет под формата на намаляване на имплантациите и увеличаване на преимплантационните загуби при 70 mg/kg (5 пъти по-високо ниво на плазмена експозиция при пациенти). При дози, които са токсични за майките (5 до 10 пъти нивото на плазмена експозиция при пациентите), при плъхове и зайци е наблюдавано намаляване на телесното тегло и жизнеспособността на плода, както и увеличаване на вариациите на плода. При пре- и постнатално проучване е наблюдавано повишаване на смъртността на плода при дози, които са токсични за майките (доза, съответстваща на ниво на плазмена експозиция, 4 пъти по-високо от наблюдаваното при пациентите).

В проучване за ювенилна токсичност при плъхове от порода Han Wistar смъртността е свързана с кървене при подобни експозиции, при които кървене се наблюдава при възрастни животни. Както при възрастните, така и при младите плъхове се счита, че смъртността е свързана със засилена фармакологична активност на дабигатран във връзка с упражняването на механични сили по време на дозирането и работата с него. Данните от проучването за токсичност при млади животни не показват нито повишена чувствителност при токсичност, нито някаква токсичност, специфична за младите животни.

При токсикологични проучвания върху плъхове и мишки по време на целия им живот няма доказателства за туморогенния потенциал на дабигатран до максимални дози от 200 mg/kg.

Дабигатран, активната част на дабигатран етексилат мезилат, е устойчив в околната среда.

6. ЛЕКАРСТВЕНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Винена киселина
Хидроксипропилщелулоза
Талк
Хипромелоза

Състав на капсулата

Индиго кармин (E132)
Калиев хлорид
Карагенан
Титанов диоксид (E171)
Хипромелоза

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

18 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Блистер:
Да не се съхранява при температура над 30 °C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер

Блистер OPA-Alu-PVC/Alu, съдържащ 30, 60 или 180 твърди капсули.

OPA-Alu-PVC/Alu перфорирани блистери с единични дози, съдържащи 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 или 180 x 1 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
Леон, ИСПАНИЯ

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1769/016
EU/1/23/1769/017
EU/1/23/1769/018
EU/1/23/1769/019
EU/1/23/1769/020
EU/1/23/1769/021
EU/1/23/1769/022
EU/1/23/1769/023

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 февруари 2024

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е достъпна на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, Nº 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
ИСПАНИЯ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

С. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за минимизиране на риска**

ПРУ трябва да предостави обучителен пакет за всяко терапевтично показание, предназначен за всички лекари, които се очаква да предписват/използват Дабигатран етексилат Leon Farma. Този образователен пакет има за цел да повиши осведомеността относно потенциалния риск от кървене по време на лечението с Dabigatran Etexilate Leon Farma и да предостави насоки как да се управлява този риск.

Преди разпространението на образователния пакет ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителните материали, заедно с плана за разпространение, с националния компетентен орган. Образователният пакет трябва да бъде на разположение за разпространение за всички терапевтични показания преди пускането на пазара) в държавата членка.

Образователният пакет за лекари трябва да съдържа:

- Кратка характеристика на продукта
- Ръководства за предписващи
- Сигнални карти на пациентите

Ръководството за предписващия трябва да съдържа следните ключови съобщения за безопасност:

- Подробна информация за популациите с потенциален по-висок риск от кървене
- Информация за лекарствени продукти, които са противопоказани или които трябва да се използват с повишено внимание поради повишен риск от кървене и/или повишена експозиция на дабигатран
- Противопоказания за пациенти с протезирани сърдечни клапи, при които се изисква антикоагулантно лечение
- Таблицы за дозиране за различните дозови форми (само за педиатрична ВТС)
- Препоръка за измерване на бъбречната функция
- Препоръки за намаляване на дозата при рисковни групи от населението (само за показания при възрастни)
- Управление в случаи на предозиране
- Използване на коагулационни тестове и тяхното тълкуване
- Всички пациенти/грижещи се трябва да получат сигнална карта на пациента и да бъдат информирани за следното:
 - Признаци или симптоми на кървене и кога да потърсят помощ от медицински специалист.
 - Значение на спазването на лечението
 - Необходимост да носят винаги със себе си картата за предупреждение за пациенти
 - Необходимостта да информират медицинските специалисти за всички лекарства, които пациентът приема в момента.
 - Необходимостта да информират медицинските специалисти, че приемат Дабигатран етексилат Leon Farma, ако се налага да се подложат на хирургическа или инвазивна процедура.
 - Инструкция как да приемат Dabigatran EteXilate Leon Farma

ПРУ трябва също да предостави и сигнална карта на пациента, чийто текст е включен в приложение III към EPAR и в опаковката с листовката.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ (БЛИСТЕРИ)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дабигатран етексилат Leon Farma 75 mg твърди капсули

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg твърди капсули

Дабигатран етексилат Leon Farma 150 mg твърди капсули

дабигатран етексилат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 75 mg дабигатран етексилат (като мезилат).

Всяка твърда капсула съдържа 110 mg дабигатран етексилат (като мезилат).

Всяка твърда капсула съдържа 150 mg дабигатран етексилат (като мезилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

10 твърди капсули

30 твърди капсули

60 твърди капсули

180 твърди капсули

10 x 1 твърди капсули

30 x 1 твърди капсули

60 x 1 твърди капсули

100 x 1 твърди капсули

180 x 1 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Гълтайте капсулата цяла, да не се дъвче или разчупва.

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

Опаковката съдържа сигнална карта на пациента.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява при температура над 30 °С.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, ИСПАНИЯ

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

75 mg твърди капсули

EU/1/23/1769/001 10 капсули
EU/1/23/1769/002 10 x 1 капсули (единична доза)
EU/1/23/1769/003 30 капсули
EU/1/23/1769/004 30 x 1 капсули (единична доза)
EU/1/23/1769/005 60 капсули
EU/1/23/1769/006 60 x 1 капсули (единична доза)

110 mg твърди капсули

EU/1/23/1769/007 10 капсули
EU/1/23/1769/008 10 x 1 капсула (единична доза)
EU/1/23/1769/009 30 капсули
EU/1/23/1769/010 30 x 1 капсула (единична доза)
EU/1/23/1769/011 60 капсули
EU/1/23/1769/012 60 x 1 капсула (единична доза)
EU/1/23/1769/013 100 x 1 капсула (единична доза)
EU/1/23/1769/014 180 капсули
EU/1/23/1769/015 180 x 1 капсула (единична доза)

150 mg твърди капсули

EU/1/23/1769/016 10 x 1 капсула (единична доза)

EU/1/23/1769/017 30 капсули
EU/1/23/1769/018 30 x 1 капсула (единична доза)
EU/1/23/1769/019 60 капсули
EU/1/23/1769/020 60 x 1 капсула (единична доза)
EU/1/23/1769/021 100 x 1 капсула (единична доза)
EU/1/23/1769/022 180 капсули
EU/1/23/1769/023 180 x 1 капсула (единична доза)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Дабигатран етексилат Leon Farma 75 mg

Дабигатран етексилат Leon Farma 110 mg

Дабигатран етексилат Leon Farma 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дабигатран етексилат Leon Farma 75 mg твърди капсули

Дабигатран етексилат Leon Farma 110 mg твърди капсули

Дабигатран етексилат Leon Farma 150 mg твърди капсули

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Лаборатории León Farma
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
Леон, ИСПАНИЯ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Дабигатран етексилат Leon Farma 75 mg твърди капсули дабигатран етексилат (dabigatran etexilate)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Дабигатран етексилат Leon Farma и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Дабигатран етексилат Leon Farma
3. Как да приемате Дабигатран етексилат Leon Farma
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Дабигатран етексилат Leon Farma
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Дабигатран етексилат Leon Farma и за какво се използва

Дабигатран етексилат Leon Farma съдържа активното вещество дабигатран етексилат и принадлежи към група лекарства, наречени антикоагуланти. То действа, като блокира вещество в организма, което участва в образуването на кръвни съсиреци.

Дабигатран етексилат Leon Farma се използва при възрастни за:

- предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци във вените след протезиране на колянна или тазобедрената става.

Дабигатран етексилат Leon Farma се използва при деца за:

- разтваряне на вече образували се кръвни съсиреци и за предотвратяване на повторното им образуване.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Дабигатран етексилат Leon Farma

Не приемайте Дабигатран етексилат Leon Farma

- ако сте алергични към дабигатран етексилат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате силно намалена бъбречна функция.
- ако в момента имате кървене.
- ако имате заболяване на орган в тялото, което увеличава риска от сериозно кървене (напр. язва на стомаха, нараняване или кървене в мозъка, скорошна операция на мозъка или очите).
- ако имате повишена склонност към кървене. Това може да е вродено, с неизвестна причина или да се дължи на други лекарства.
- ако приемате лекарства за предотвратяване на съсирването на кръвта (напр. варфарин, ривароксабан, аписабан или хепарин), освен при промяна на антикоагулантното лечение, докато Ви е поставен катетър във вена или артерия, който се промива с хепарин, за да го поддържа отворен, или в случай когато, за да се възстанови сърдечният Ви ритъм до нормален, се прилага една процедура, наречена катетърна аблация на предсърдно мъждене.

- ако имате силно намалена чернодробна функция или чернодробно заболяване, което може да доведе до смърт.
- ако приемате перорално кетоконазол или итраконазол - лекарства за лечение на гъбични инфекции.
- ако приемате перорално циклоспорин, лекарство за предотвратяване на отхвърлянето на органи след трансплантация.
- ако приемате дронедарон, лекарство, което се използва за лечение на неправилен сърдечен ритъм.
- ако приемате комбиниран продукт от глекапревир и пибрентасвир, противовирусно лекарство, използвано за лечение на хепатит С.
- ако Ви е поставена изкуствена сърдечна клапа, при което се налага непрекъснато разреждане на кръвта.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Dabigatran etexilate Leon Farma. Може да се наложи да говорите с Вашия лекар и по време на лечението с това лекарство, ако имате симптоми или ако Ви предстои хирургична операция.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате или сте имали някакви болестни състояния или заболявания, по-специално някои от тези, включени в следния списък:

- ако имате повишен риск от кървене, като например:
 - ако наскоро сте имали кървене.
 - ако през последния месец хирургично Ви е взета проба от телесна тъкан за изследване (биопсия).
 - ако сте имали сериозно нараняване (напр. ступване на кост, нараняване на главата или друго нараняване, изискващо хирургично лечение).
 - ако страдате от възпаление на хранопровода или стомаха.
 - ако имате проблеми с рефлукс на стомашен сок в хранопровода.
 - ако приемате лекарства, които могат да увеличат риска от кървене. Вижте "Други лекарства и дабигатранов етексилат Leon Farma" по-долу.
 - ако приемате противовъзпалителни лекарства като диклофенак, ибупрофен, пироксикам.
 - ако имате инфекция на сърцето (бактериален ендокардит).
 - ако знаете, че имате намалена функция на бъбреците или страдате от дехидратация (симптомите включват чувство на жажда и отделяне на намалено количество тъмно оцветена (концентрирана) урина / урина, в която има пяна).
 - ако сте на възраст над 75 години.
 - ако сте възрастен пациент и тежите 50 kg или по-малко.
 - само ако се използва при деца: ако детето има инфекция около или в мозъка
- ако сте имали инфаркт или ако сте диагностицирани със състояния, които увеличават риска от инфаркт.
- ако имате чернодробно заболяване, което е свързано с промени в кръвните изследвания. Употребата на това лекарство не се препоръчва в този случай.

Внимавайте особено много при употребата на дабигатран етексилат Leon Farma

- ако Ви предстои операция:
В този случай дабигатран етексилат Leon Farma ще трябва да бъде спряно временно поради повишен риск от кървене по време на и малко след операцията. Много е важно да приемате Дабигатран етексилат Leon Farma преди и след операцията точно по времето, което Ви е казал Вашият лекар.

- ако операцията включва поставяне на катетър или инжекция в гръбначния стълб (напр. за епидурална или спинална анестезия или за облекчаване на болката):
 - много е важно да приемате Дабигатран етексилат Leon Farma преди и след операцията точно по времето, което Ви е казал Вашият лекар.
 - уведомете незабавно Вашия лекар, ако получите изтръпване или слабост на краката или проблеми с червата или пикочния мехур след края на анестезията, тъй като е необходима спешна помощ.
- ако паднете или се нараните по време на лечението, особено ако си ударите главата. Моля, потърсете спешно медицинска помощ. Може да се наложи да бъдете прегледани от лекар, тъй като може да сте с повишен риск от кървене.
- ако знаете, че страдате от заболяване, наречено антифосфолипиден синдром (нарушение на имунната система, което води до повишен риск от образуване на кръвни съсиреци), кажете на Вашия лекар, който ще вземе решение дали е необходима промяна в лечението.

Други лекарства и дабигатран етексилат Leon Farma

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. По-специално **трябва да уведомите Вашия лекар преди да приемете Дабигатран етексилат Leon Farma, ако приемате някое от изброените по-долу лекарства:**

- Лекарства за намаляване на съсирването на кръвта (напр. варфарин, фенпрокумон, аценокумарол, хепарин, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор, ривароксабан, ацетилсалицилова киселина)
- Лекарства за лечение на гъбични инфекции (напр. кетоконазол, итраконазол), освен ако не се прилагат само върху кожата.
- Лекарства за лечение на необичайни сърдечни удари (напр. амиодарон, дронедарон, хинидин, верапамил). Ако приемате лекарства, съдържащи амиодарон, хинидин или верапамил, Вашият лекар може да Ви каже да използвате намалена доза Дабигатран етексилат Leon Farma в зависимост от състоянието, за което Ви е предписан. Вижте също точка 3.
- Лекарства за предотвратяване на отхвърлянето на органа след трансплантация (напр. такролимус, циклоспорин)
- Комбиниран продукт от глекапревир и пибрентасвир (антивирусно лекарство, използвано за лечение на хепатит С)
- Противовъзпалителни и болкоуспокояващи лекарства (напр. ацетилсалицилова киселина, ибупрофен, диклофенак)
- Жълт кантарион, растително лекарство за депресия
- Антидепресанти, наречени селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина или инхибитори на обратното захващане на серотонин и норепинефрин
- Рифампицин или кларитромицин (два антибиотика)
- Антивирусни лекарства за СПИН (напр. ритонавир)
- Някои лекарства за лечение на епилепсия (напр. карбамазепин, фенитоин)

Бременност и кърмене

Не са известни ефектите на Дабигатран етексилат Leon Farma върху бременността и нероденото дете. Не трябва да приемате това лекарство, ако сте бременна, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва, че това е безопасно. Ако сте жена в детеродна възраст, трябва да избягвате забременяване, докато приемате Дабигатран етексилат Leon Farma.

Не трябва да кърмите, докато приемате дабигатран етексилат Leon Farma.

Шофиране и работа с машини

Не са известни ефекти на дабигатранов етексилат Leon Farma върху способността за шофиране или работа с машини.

3. Как да приемате Дабигатран етексилат Leon Farma

Капсулите дабигатран етексилат Leon Farma могат да се използват при възрастни и деца на възраст 8 години или повече, които могат да гълтат капсулите цели. Съществуват и други, подходящи за възрастта, дозови форми за лечение на деца под 8 години:

- Други лекарствени форми могат да бъдат по-подходящи за приложение при тази популация, като например обвити гранули, които могат да се използват при деца на възраст под 12 години, веднага щом детето е в състояние да поглъща мека храна.
- Други лекарствени форми, като прах и разтворител за перорален разтвор, трябва да се използват само при деца на възраст под 1 година.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Консултирайте се с Вашия лекар, ако не сте сигурни.

Приемайте дабигатран етексилат Leon Farma, както е препоръчано при следните заболявания:

Предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци след протезиране на колянна или тазобедрената става

Препоръчителната доза е **220 mg веднъж дневно** (приема се като 2 капсули от 110 mg).

Ако **бъбречната Ви функция е намалена** повече от половината или ако сте на **75 години или повече**, препоръчителната доза е **150 mg веднъж дневно** (приема се като 2 капсули от 75 mg).

Ако приемате лекарства, съдържащи **амиодарон, хинидин или верапамил**, препоръчителната доза е **150 mg веднъж дневно** (приема се като 2 капсули от 75 mg).

Ако приемате лекарства, съдържащи **верапамил**, и **бъбречната Ви функция е намалена** повече от половината, трябва да бъдете лекувани с намалена доза от **75 mg** дабигатран етексилат Leon Farma, тъй като рискът от кървене може да се увеличи.

И при двата вида протезиране лечението не трябва да започва, ако има кървене от мястото на операцията. Ако лечението не може да започне в деня след операцията, приемът трябва да започне с 2 капсули веднъж дневно.

След протезиране на колянната става

Трябва да започнете лечението с Дабигатран етексилат Leon Farma в рамките на 1- 4 часа след приключване на операцията, като приемате една капсула. След това трябва да се приемат по две капсули веднъж дневно в продължение на общо 10 дни.

След протезиране на тазобедрената става

Трябва да започнете лечението с Дабигатран етексилат Leon Farma в рамките на 1- 4 часа след приключване на операцията, като приемате една капсула. След това трябва да се приемат по две капсули веднъж дневно в продължение на общо 28- 35 дни.

Лечение на кръвни съсиреци и предотвратяване на повторната им поява при деца

Дабигатран етексилат Leon Farma трябва да се приема два пъти дневно, една доза сутрин и една доза вечер, приблизително по едно и също време всеки ден. Интервалът между дозите трябва да бъде възможно най-близък до 12 часа.

Препоръчителната доза зависи от теглото и възрастта. Вашият лекар ще определи правилната доза. Вашият лекар може да коригира дозата с напредване на лечението. Продължавайте да използвате всички други лекарства, освен ако Вашият лекар не Ви каже да спрете употребата на някои от тях.

Таблица 1 показва единичните и общите дневни дози на дабигатран етексилат Leon Farma в милиграми (mg). Дозите зависят от теглото в килограми (kg) и възрастта в години на пациента.

Таблица 1: Таблица за дозиране на дабигатран етексилат Leon Farma капсули.

Комбинации тегло/възраст		Единична доза в mg	Обща дневна доза в mg
Тегло в kg	Възраст в години		
11 до по-малко от 13 kg	8 до по-малко от 9 години	75	150
13 до по-малко от 16 kg	от 8 до по-малко от 11 години	110	220
16 до по-малко от 21 kg	от 8 до по-малко от 14 години	110	220
21 до по-малко от 26 kg	от 8 до по-малко от 16 години	150	300
26 до по-малко от 31 kg	от 8 до по-малко от 18 години	150	300
31 до по-малко от 41 kg	от 8 до по-малко от 18 години	185	370
41 до по-малко от 51 kg	от 8 до по-малко от 18 години	220	440
51 до по-малко от 61 kg	от 8 до по-малко от 18 години	260	520
61 до по-малко от 71 kg	от 8 до по-малко от 18 години	300	600
71 до по-малко от 81 kg	от 8 до по-малко от 18 години	300	600
81 kg или повече	от 10 до по-малко от 18 години	300	600

Единични дози, изискващи комбинации от повече от една капсула:

300 mg: две капсули от 150 mg или четири капсули от 75 mg

260 mg: една капсула от 110 mg плюс една капсула от 150 mg или една капсула от 110 mg и две капсули от 75 mg

220 mg: като две капсули от 110 mg

185 mg: като една капсула от 75 mg и една капсула от 110 mg

150 mg: като една капсула от 150 mg или две капсули от 75 mg

Как да приемате Dabigatran etexilate Leon Farma

Дабигатран етексилат Leon Farma може да се приема със или без храна. Капсулата трябва да се гълта цяла с чаша вода, за да се осигури достигането до стомаха. Не чупете, не дъвчете и не вадете пелетитеточка от капсулата, тъй като това може да увеличи риска от кръвене.

Промяна на антикоагулантното лечение

Без конкретни указания от Вашия лекар не променяйте антикоагулантното си лечение.

Ако сте приели повече от необходимата доза дабигатран етексилат Leon Farma

Приемът на прекалено голяма доза от това лекарство увеличава риска от кървене. Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако сте приели твърде много капсули. Налице са възможности за специфично лечение.

Ако сте пропуснали да приемете дабигатранов етексилат Leon Farma

Предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци след операция за смяна на коляното или тазобедрената става

Продължете с останалите дневни дози дабигатран етексилат Leon Farma по същото време на следващия ден.

Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Лечение на кръвни съсиреци и предотвратяване на повторната им поява при деца

Пропуснатата доза може да се приеме до 6 часа преди следващата доза.

Пропуснатата доза не трябва да се приема, ако оставащото време е по-малко от 6 часа до следващата доза.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате забравена доза.

Ако сте спрели приема на дабигатран етексилат Leon Farma

Приемайте Дабигатран етексилат Leon Farma точно както е предписано. Не спирайте приема на това лекарство, без да сте се посъветвали с Вашия лекар, тъй като рискът от образуване на кръвен съсирек може да бъде по-висок, ако спрете лечението твърде рано. Свържете се с Вашия лекар, ако имате лошо храносмилане след прием на Дабигатран етексилат Leon Farma.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Дабигатран етексилат Leon Farma влияе върху съсирването на кръвта, така че повечето нежелани реакции са свързани с признаци като синини или кървене. Възможно е да се появи голямо или тежко кървене, те представляват най-сериозните нежелани реакции и независимо от мястото на възникване могат да доведат до инвалидизиране, животозастрашаващо състояние или дори до смърт. В някои случаи това кървене може да не е видимо.

Ако получите кървене, което не спира само или ако имате признаци на прекомерно кървене (изключителна слабост, умора, бледност, замаяност, главоболие или необяснимо подуване), незабавно се консултирайте с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да Ви проследява по-строго или да промени Вашето лечение.

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако получите сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замаяност.

Възможните нежелани реакции са изброени по-долу, групирани по това колко често се появяват.

Предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци след операция за смяна на коляното или тазобедрената става

Чести (може да засегне до 1 на 10 души):

- Намаляване на количеството на хемоглобина в кръвта (веществото в червените кръвни клетки).
- Отклонения в резултатите от лабораторни изследвания на чернодробната функция

Нечести (може да засегне до 1 на 100 души):

- Кървене може да възникне от носа, от стомаха или червата, от пениса/влагалището или пикочните пътища (включително кръв в урината, която оцветява урината в розово или червено), от хемороиди, от ректума, под кожата, в ставата, от или след нараняване или след операция.
- Образуване на кръвонасядане или синини след операция
- Кръв, открита в изпражненията чрез лабораторен тест
- Намаляване на броя на червените кръвни клетки в кръвта
- Намаляване на процента на кръвните клетки
- Алергична реакция
- Повръщане
- Често изхождане на кашави или воднисти изпражнения
- Гадене
- Секреция от раната (отделяне на течност от оперативна рана)
- Повишаване на чернодробни ензими
- Пожълтяване на кожата или бялото на очите, причинено от проблеми с черния дроб или кръвта.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Кървене
- Кървенето може да се случи в мозъка, от хирургичен разрез, от мястото на поставяне на инжекция или от мястото на въвеждане на катетър във вена.
- Кръв от мястото на въвеждане на катетъра във вената
- Изкашляне на кръв или кървава храчка
- Намаляване на броя на тромбоцитите в кръвта
- Намаляване на броя на червените кръвни клетки в кръвта след операция
- Сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замайване
- Сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето или гърлото
- Кожен обрив с тъмночервени, повдигнати, сърбящи пъпки, в резултат на алергична реакция
- Внезапна промяна в цвета и вида на кожата
- Сърбеж
- Язва на стомаха или червата (включително язва на хранопровода)
- Възпаление на хранопровода и стомаха
- Връщане на стомашни сокове в хранопровода
- Болка в корема или стомаха
- Лошо храносмилане
- Затруднения при преглъщане
- Отделяне на течност от раната
- Отделяне на течност от раната след операция

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- Затруднено дишане или хрипове
- Намаляване на броя или дори липса на бели кръвни клетки (които помагат в борбата с инфекциите).
- Косопад

Лечение на кръвни съсиреци и предотвратяване на повторната им поява при деца

Чести (може да засегне до 1 на 10 души):

- Спад в броя на червените кръвни клетки
 - Спад в броя на тромбоцитите в кръвта
 - Кожен обрив, който се отличава с тъмночервени, повдигнати, сърбящи подутини, причинени от алергична реакция
 - Внезапна промяна на кожата, която засяга нейния цвят и външен вид
 - Образуване на хематом
 - Кървене от носа
 - Рефлукс на стомашен сок в хранопровода
 - Повръщане
 - Чувствате се болни
- Чести свободни или течни движения на червата
- Лошо храносмилане
 - Косопад
 - Повишени чернодробни ензими

Нечести (може да засегне до 1 на 100 души):

- Намаляване на броя на белите кръвни клетки (които помагат в борбата с инфекциите)
- Кървенето може да е в стомаха или червата, от мозъка, от ректума, от пениса/вагината или пикочните пътища (вкл. кръв в урината, която оцветява урината в розово или червено), или под кожата
- намаляване на количеството на хемоглобина в кръвта (веществото в червените кръвни клетки).
- Намаляване на процента на кръвните клетки
- Сърбеж
- Кашлица с кръв или оцветена с кръв хракча
- Болки в корема или стомаха
- Възпаление на хранопровода и стомаха
- Алергична реакция
- Затруднено преглъщане
- пожълтяване на кожата или бялото на очите, причинено от проблеми с черния дроб или кръвта

С неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни):

- Недостиг на бели кръвни клетки (които помагат в борбата с инфекциите)
- Сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замайване
- Сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето или гърлото
- Затруднено дишане или хрипове
- Кървене
- Кървенето може да настъпи в ставата или от нараняване, от хирургичен разрез или от мястото на въвеждане на инжекция или от мястото на въвеждане на катетър във вена
- Кървенето може да бъде от хемороиди
- Язва на стомаха или червата (включително язва на хранопровода)
- Необичайни резултати от лабораторни изследвания на чернодробната функция

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също така да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V***. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Дабигатран етексилат Leon Farma

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка или блистера след „Годен до:“ или „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец .

За блистерите: Да не се съхранява над 30° C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Dabigatran etexilate Leon Farma

- Активно вещество: дабигатран етексилат. Всяка твърда капсула съдържа 75 mg дабигатран етексилат (като мезилат).
- Други съставки: винена киселина, хидроксипропилцелулоза, талк и хипромелоза.
- Състав на капсулата: калиев хлорид, карагенан, титанов диоксид (E171) и хипромелоза.

Как изглежда Dabigatran etexilate Leon Farma и какво съдържа опаковката

Дабигатран етексилат Leon Farma 75 mg са капсули (приблизително 18 mm) с бяло непрозрачно капаче и бяло непрозрачно тяло, пълни със светложълти до жълтеникави пелети.

Дабигатран етексилат Leon Farma се предлага в опаковки, съдържащи 10, 30 или 60 твърди капсули в алуминиево-алуминиеви блистери.

Дабигатран етексилат Leon Farma се предлага в опаковки, съдържащи 10 x 1, 30 x 1 или 60 x 1 твърди капсули в алуминиеви перфорирани блистери с единични дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, ИСПАНИЯ

Производител

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, Nº 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
ИСПАНИЯ

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Литва
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

България
Лаборатории León Farma

Люксембург/Люксембург
Laboratorios León Farma S.A

Тел: +34 949 34 97 00

Česká republika

Laboratorios León Farma S.A
Тел/Тел: +34 949 34 97 00

Danmark

Medical Valley Invest AB
Тел/Тел: +46 40 122131

Deutschland

Medical Valley Invest AB
Тел/Тел: +46 40 122131

Eesti

Laboratorios León Farma S.A
Тел/Тел: +34 949 34 97 00

Ελλάδα

Laboratorios León Farma S.A
Тел/Тел: +34 949 34 97 00

España

Laboratorios León Farma S.A
Тел/Тел: +34 949 34 97 00

France

Laboratorios León Farma S.A
Тел/Тел: +34 949 34 97 00

Hrvatska

Laboratorios León Farma S.A
Тел/Тел: +34 949 34 97 00

Ireland

Laboratorios León Farma S.A
Тел/Тел: +34 949 34 97 00

Ísland

Medical Valley Invest AB
Тел/Тел: +46 40 122131

Italia

Laboratorios León Farma S.A
Тел/Тел: +34 949 34 97 00

Κύπρος

Laboratorios León Farma S.A
Тел/Тел: +34 949 34 97 00

Latvija

Laboratorios León Farma S.A
Тел/Тел: +34 949 34 97 00

Тел/Тел: +34 949 34 97 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Laboratorios León Farma S.A
Тел/Тел: +34 949 34 97 00

Malta

Laboratorios León Farma S.A
Тел/Тел: +34 949 34 97 00

Nederland

Medical Valley Invest AB
Тел/Тел: +46 40 122131

Norge

Medical Valley Invest AB
Тел/Тел: +46 40 122131

Österreich

Laboratorios León Farma S.A
Тел/Тел: +34 949 34 97 00

Polska

Medical Valley Invest AB
Тел/Тел: +46 40 122131

Portugal

Laboratorios León Farma S.A
Тел/Тел: +34 949 34 97 00

România

Laboratorios León Farma S.A
Тел/Тел: +34 949 34 97 00

Slovenija

Laboratorios León Farma S.A
Тел/Тел: +34 949 34 97 00

Slovenská republika

Laboratorios León Farma S.A
Тел/Тел: +34 949 34 97 00

Suomi/Finland

Laboratorios León Farma S.A
Тел/Тел: +34 949 34 97 00

Sverige

Medical Valley Invest AB
Тел/Тел: +46 40 122131

United Kingdom (Northern Ireland)

Laboratorios León Farma S.A
Тел/Тел: +34 949 34 97 00

Дата на последно преразглеждане на листовката февруари 2024

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Листовка: Информация за пациента

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg твърди капсули дабигатран етексилат (dabigatran etexilate)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да ви се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Дабигатран етексилат Leon Farma и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Дабигатран етексилат Leon Farma
3. Как да приемате Дабигатран етексилат Leon Farma
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Дабигатран етексилат Leon Farma
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Дабигатран етексилат Leon Farma и за какво се използва

Дабигатран етексилат Leon Farma съдържа активното вещество дабигатран етексилат и принадлежи към група лекарства, наречени антикоагуланти. То действа, като блокира вещество в организма, което участва в образуването на кръвни съсиреци.

Дабигатран етексилат Leon Farma се използва при възрастни за:

- предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци във вените след протезиране на колянна или тазобедрената става.
- предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци в мозъка (инсулт) и други кръвоносни съдове в тялото, ако имате форма на неправилен сърдечен ритъм, наречена неклапно предсърдно мъждене, и поне един допълнителен рисков фактор.
- лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове и за предотвратяване на повторната поява на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове.

Дабигатран етексилат Leon Farma се използва при деца за:

- разтваряне на вече образували се кръвни съсиреци и за предотвратяване на повторното им образуване.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Дабигатран етексилат Leon Farma

Не приемайте Дабигатран етексилат Leon Farma

- ако сте алергични към дабигатран етексилат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате силно намалена бъбречна функция.
- ако в момента имате кръвене.

- ако имате заболяване на орган в тялото, което увеличава риска от сериозно кървене (напр. язва на стомаха, нараняване или кървене в мозъка, скорошна операция на мозъка или очите).
- ако имате повишена склонност към кървене. Това може да е вродено, с неизвестна причина или да се дължи на други лекарства.
- ако приемате лекарства за предотвратяване на съсирването на кръвта (напр. варфарин, ривароксабан, апиксабан или хепарин), освен при промяна на антикоагулантното лечение, докато Ви е поставен катетър във вена или артерия, който се промива с хепарин, за да го поддържа отворен, или в случай когато, за да се възстанови сърдечният Ви ритъм до нормален, се прилага една процедура, наречена катетърна аблация на предсърдно мъждене.
- ако имате силно намалена чернодробна функция или чернодробно заболяване, което може да доведе до смърт.
- ако приемате перорално кетоконазол или итраконазол - лекарства за лечение на гъбични инфекции.
- ако приемате перорално циклоспорин, лекарство за предотвратяване на отхвърлянето на органи след трансплантация.
- ако приемате дронедарон, лекарство, което се използва за лечение на неправилен сърдечен ритъм.
- ако приемате комбиниран продукт от глекапревир и пибрентасвир, противовирусно лекарство, използвано за лечение на хепатит С.
- ако Ви е поставена изкуствена сърдечна клапа, при което се налага непрекъснато разреждане на кръвта.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Dabigatran etexilate Leon Farma. Може да се наложи да говорите с Вашия лекар и по време на лечението с това лекарство, ако имате симптоми или ако Ви предстои хирургична операция.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате или сте имали някакви болестни състояния или заболявания, по-специално някои от тези, включени в следния списък:

- ако имате повишен риск от кървене, като например:
 - ако наскоро сте имали кървене.
 - ако през последния месец хирургично Ви е взета проба от телесна тъкан за изследване (биопсия).
 - ако сте имали сериозно нараняване (напр. счупване на кост, нараняване на главата или друго нараняване, изискващо хирургично лечение).
 - ако страдате от възпаление на хранопровода или стомаха.
 - ако имате проблеми с рефлукс на стомашен сок в хранопровода.
 - ако приемате лекарства, които могат да увеличат риска от кървене. Вижте "Други лекарства и дабигатранов етексилат Leon Farma" по-долу.
 - ако приемате противовъзпалителни лекарства като диклофенак, ибупрофен, пироксикам.
 - ако имате инфекция на сърцето (бактериален ендокардит).
 - ако знаете, че имате намалена бъбречна функция или страдате от дехидратация (симптомите включват чувство на жажда и отделяне на намалено количество тъмно оцветена (концентрирана)/ урина, в която има пяна).
 - ако сте на възраст над 75 години.
 - ако сте възрастен пациент и тежите 50 kg или по-малко.
 - само ако се използва при деца: ако детето има инфекция около или в мозъка.
- ако сте имали инфаркт или ако сте диагностицирани със състояния, които увеличават риска от инфаркт.

- ако имате чернодробно заболяване, което е свързано с промени в кръвните изследвания. Употребата на това лекарство не се препоръчва в този случай.

Внимавайте особено много при употребата на дабигатран етексилат Leon Farma

- ако Ви предстои операция:

В този случай дабигатран етексилат Leon Farma ще трябва да бъде спряно временно поради повишен риск от кървене по време на и малко след операцията. Много е важно да приемате Дабигатран етексилат Leon Farma преди и след операцията точно по времето, което Ви е казал Вашият лекар.

- ако операцията включва поставяне на катетър или инжекция в гръбначния стълб (напр. за епидурална или спинална анестезия или за облекчаване на болката):

- много е важно да приемате Дабигатран етексилат Leon Farma преди и след операцията точно по времето, което Ви е казал Вашият лекар.
- незабавно уведомете Вашия лекар, ако получите изтръпване или слабост на краката или проблеми с червата или пикочния мехур след края на анестезията, тъй като е необходима спешна помощ.

- ако паднете или се нараните по време на лечението, особено ако си ударите главата. Моля, потърсете спешно медицинска помощ. Може да се наложи да бъдете прегледани от лекар, тъй като може да сте с повишен риск от кървене.

- ако знаете, че страдате от заболяване, наречено антифосфолипиден синдром (нарушение на имунната система, което води до повишен риск от образуване на кръвни съсиреци), кажете на Вашия лекар, който ще вземе решение дали е необходима промяна в лечението.

Други лекарства и дабигатран етексилат Leon Farma

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. По-специално **трябва да уведомите Вашия лекар преди да приемете дабигатран етексилат Leon Farma, ако приемате някое от изброените по-долу лекарства:**

- Лекарства за намаляване на съсирването на кръвта (напр. варфарин, фенпрокумон, аценокумарол, хепарин, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор, ривароксабан, ацетилсалицилова киселина)

- Лекарства за лечение на гъбични инфекции (напр. кетоконазол, итраконазол), освен ако не се прилагат само върху кожата.

- Лекарства за лечение на необичайни сърдечни удари (напр. амиодарон, дронедарон, хинидин, верапамил). Ако приемате лекарства, съдържащи амиодарон, хинидин или верапамил, Вашият лекар може да Ви каже да използвате намалена доза Дабигатран етексилат Leon Farma в зависимост от състоянието, за което Ви е предписан. Вижте точка 3.

- Лекарства за предотвратяване на отхвърлянето на органа след трансплантация (напр. такролимус, циклоспорин)

- Комбиниран продукт от глекапревир и пибрентасвир (антивирусно лекарство, използвано за лечение на хепатит С)

- Противовъзпалителни и болкоуспокояващи лекарства (напр. ацетилсалицилова киселина, ибупрофен, диклофенак)

- Жълт кантарион, растително лекарство за депресия

- Антидепресанти, наречени селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина или инхибитори на обратното захващане на серотонин и норепинефрин

- Рифампицин или кларитромицин (два антибиотика)

- Антивирусни лекарства за СПИН (напр. ритонавир)

- Някои лекарства за лечение на епилепсия (напр. карбамазепин, фенитоин)

Бременност и кърмене

Не са известни ефектите на Дабигатран етексилат Leon Farma върху бременността и нероденото дете. Не трябва да приемате това лекарство, ако сте бременна, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва, че това е безопасно. Ако сте жена в детеродна възраст, трябва да избягвате забременяване, докато приемате Дабигатран етексилат Leon Farma.

Не трябва да кърмите, докато приемате дабигатран етексилат Leon Farma.

Шофиране и работа машини

Не са известни ефекти на дабигатранов етексилат Leon Farma върху способността за шофиране или работа с машини.

3. Как да приемате Дабигатран етексилат Leon Farma

Капсулите дабигатран етексилат Leon Farma могат да се използват при възрастни и деца на възраст 8 години или повече, които могат да гълтат капсулите цели. Съществуват и други подходящи за възрастта дозови форми за лечение на деца под 8 години:

- Други лекарствени форми могат да бъдат по-подходящи за приложение при тази популация, като например обвити гранули, които могат да се използват при деца на възраст под 12 години, веднага щом детето е в състояние да поглъща мека храна.
- Други лекарствени форми, като прах и разтворител за перорален разтвор, трябва да се използват само при деца на възраст под 1 година.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Консултирайте се с Вашия лекар, ако не сте сигурни.

Приемайте дабигатран етексилат Leon Farma, както е препоръчано при следните заболявания:

Предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци след протезиране на колянна или тазобедрената става

Препоръчителната доза е **220 mg веднъж дневно** (приема се като 2 капсули от 110 mg).

Ако **бъбречната Ви функция е намалена** повече от половината или ако сте на **75 години или повече**, препоръчителната доза е **150 mg веднъж дневно** (приема се като 2 капсули от 75 mg).

Ако приемате лекарства, съдържащи **амиодарон, хинидин или верапамил**, препоръчителната доза е **150 mg веднъж дневно** (приема се като 2 капсули от 75 mg).

Ако приемате лекарства, съдържащи **верапамил**, и **бъбречната Ви функция е намалена повече от** половината, трябва да бъдете лекувани с намалена доза от **75 mg** дабигатран етексилат Leon Farma, тъй като рискът от кървене може да се увеличи.

И при двата вида протезиране лечението не трябва да започва, ако има кървене от мястото на операцията. Ако лечението не може да започне в до деня след операцията, приемът трябва да започне с 2 капсули веднъж дневно.

След протезиране на колянната става

Трябва да започнете лечението с Дабигатран етексилат Leon Farma в рамките на 1- 4 часа след приключване на операцията, като приемате една капсула. След това трябва да се приемат по две капсули веднъж дневно в продължение на общо 10 дни.

След протезиране на тазобедрената става

Трябва да започнете лечението с Дабигатран етексилат Leon Farma в рамките на 1- 4 часа след приключване на операцията, като приемате една капсула. След това трябва да се приемат по две капсули веднъж дневно в продължение на общо 28- 35 дни.

Предотвратяване на запушването на мозъка или телесните съдове от образуването на кръвни съсиреци, които се развиват след необичайни сърдечни удари и Лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове, включително предотвратяване на повторната поява на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове.

Препоръчителната доза е 300 mg, приемана като **една капсула от 150 mg два пъти дневно**.

Ако сте **на 80 или повече години**, препоръчителната доза е 220 mg, приемана като **една капсула от 110 mg два пъти дневно**.

Ако приемате **лекарства, съдържащи верапамил**, трябва да се лекувате с намалена доза Dabigatran etexilate Leon Farma от 220 mg, приемана като **една капсула от 110 mg два пъти дневно**, тъй като рискът от кървене може да се повиши.

Ако имате **потенциално по-висок риск от кървене**, Вашият лекар може да реши да Ви предпише доза от 220 mg, приемана като **една капсула от 110 mg два пъти дневно**.

Можете да продължите да приемате това лекарство, ако сърдечният Ви ритъм трябва да се възстанови до нормално състояние чрез процедура, наречена кардиоверсия. Приемайте Дабигатран етексилат Leon Farma, както Ви е казал Вашият лекар.

Ако в кръвоносен съд е поставено медицинско изделие (стент), за да го поддържа отворен при процедура, наречена перкутанна коронарна интервенция със стентирание, можете да бъдете лекувани с Дабигатран етексилат Leon Farma, след като Вашият лекар прецени, че е постигнат нормален контрол на кръвосъсирването. Приемайте Дабигатран етексилат Leon Farma, както Ви е казал Вашият лекар.

Лечение на кръвни съсиреци и предотвратяване на повторната им поява при деца

Дабигатран етексилат Leon Farma трябва да се приема два пъти дневно, една доза сутрин и една доза вечер, приблизително по едно и също време всеки ден. Интервалът между дозите трябва да бъде възможно най-близък до 12 часа.

Препоръчителната доза зависи от теглото и възрастта. Вашият лекар ще определи правилната доза. Вашият лекар може да коригира дозата с напредване на лечението. Продължавайте да използвате всички други лекарства, освен ако Вашият лекар не Ви каже да спрете употребата на някое от тях.

Таблица 1 показва единичните и общите дневни дози на дабигатран етексилат Leon Farma в милиграми (mg). Дозите зависят от теглото в килограми (kg) и възрастта в години на пациента.

Таблица 1: Таблица за дозиране на дабигатран етексилат Leon Farma капсули.

Комбинации тегло/възраст		Единична доза в mg	Обща дневна доза в mg
Тегло в kg	Възраст в години		
11 до по-малко от 13 kg	8 до по-малко от 9 години	75	150
13 до по-малко от 16 kg	от 8 до по-малко от 11 години	110	220

16 до по-малко от 21 kg	от 8 до по-малко от 14 години	110	220
21 до по-малко от 26 kg	от 8 до по-малко от 16 години	150	300
26 до по-малко от 31 kg	от 8 до по-малко от 18 години	150	300
31 до по-малко от 41 kg	от 8 до по-малко от 18 години	185	370
41 до по-малко от 51 kg	от 8 до по-малко от 18 години	220	440
51 до по-малко от 61 kg	от 8 до по-малко от 18 години	260	520
61 до по-малко от 71 kg	от 8 до по-малко от 18 години	300	600
71 до по-малко от 81 kg	от 8 до по-малко от 18 години	300	600
81 kg или повече	от 10 до по-малко от 18 години	300	600

Единични дози, изискващи комбинации от повече от една капсула:

300 mg: две капсули от 150 mg или четири капсули от 75 mg

260 mg: една капсула от 110 mg плюс една капсула от 150 mg или една капсула от 110 mg и две капсули от 75 mg

220 mg: като две капсули от 110 mg

185 mg: като една капсула от 75 mg и една капсула от 110 mg

150 mg: като една капсула от 150 mg или две капсули от 75 mg

Как да приемате Dabigatran etexilate Leon Farma

Дабигатран етексилат Leon Farma може да се приема със или без храна. Капсулата трябва да се гълта цяла с чаша вода, за да се осигури дос достигането тавката до стомаха. Не чупете, не дъвчете и не вадете пелетите точкаот капсулата, тъй като това може да увеличи риска от кървене.

Промяна на антикоагулантното лечение

Без конкретни указания от Вашия лекар не променяйте антикоагулантното си лечение.

Ако сте приели повече от необходимата доза дабигатран етексилат Leon Farma

Приемът на прекалено голяма доза от това лекарство увеличава риска от кървене. Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако сте приели твърде много капсули. Налице са възможности за специфично лечение.

Ако сте пропуснали да приемете дабигатранов етексилат Leon Farma

Предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци след операция за смяна на коляното или тазобедрената става

Продължете с останалите дневни дози дабигатран етексилат Leon Farma по същото време на следващия ден. Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Употреба при възрастни: Профилактика на запушване на мозъчни или телесни съдове от образуване на кръвни съсиреци, развиващи се след необичайни сърдечни удари, и лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове, включително предотвратяване на повторна поява на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове.

Употреба при деца: Лечение на кръвни съсиреци и предотвратяване на повторната им поява.

Пропуснатата доза може да се приеме до 6 часа преди следващата доза.

Пропуснатата доза не трябва да се приема, ако оставащото време е по-малко от 6 часа до следващата доза. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате забравената доза.

Ако сте спрели приема на дабигатран етексилат Leon Farma

Приемайте Дабигатран етексилат Leon Farma точно както е предписано. Не спирайте приема на това лекарство, без да сте се посъветвали с Вашия лекар, тъй като рискът от образуване на кръвен съсирек може да бъде по-висок, ако спрете лечението твърде рано. Свържете се с Вашия лекар, ако имате лошо храносмилане след прием на Дабигатран етексилат Leon Farma.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Дабигатран етексилат Leon Farma влияе върху съсирването на кръвта, така че повечето нежелани реакции са свързани с признаци като синини или кървене. Възможно е да се появи голямо или тежко кървене, те представляват най-сериозните нежелани реакции и независимо от мястото на възникване могат да доведат до инвалидизиране, животозастрашаващо състояние или дори до смърт. В някои случаи това кървене може да не е видимо

Ако получите кървене, което не спира само, или ако имате признаци на прекомерно кървене (изключителна слабост, умора, бледност, замаяност, главоболие или необяснимо подуване), незабавно се консултирайте с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да Ви проследява по-строго или да промени Вашето лечение.

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако получите сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замаяност.

Възможните нежелани реакции са изброени по-долу, групирани по това колко често се появяват.

Предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци след операция за смяна на коляното или тазобедрената става

Чести (може да засегне до 1 на 10 души):

- Намаляване на количеството на хемоглобина в кръвта (веществото в червените кръвни клетки).
- Отклонения резултати от лабораторни изследвания на чернодробната функция

Нечести (може да засегне до 1 на 100 души):

- Кървене може да възникне е от носа, от стомаха или червата, от пениса/вагината или пикочните пътища (включително кръв в урината, която оцветява урината в розово или червено), от хемороиди, от ректума, под кожата, в ставата, от или след нараняване или след операция.
- Образуване на кръвонасядане или синини след операция
- Кръв, открита в изпражненията чрез лабораторен тест
- Намаляване на броя на червените кръвни клетки в кръвта
- Намаляване на процента на кръвните клетки
- Алергична реакция
- Повръщане

- Често изхождане на кашави или воднисти изпражнения
- Гадене
- Секреция от раната ((отделяне на течност от оперативна рана)
- Повишаване на чернодробни ензими
- Пожълтяване на кожата или бялото на очите, причинено от проблеми с черния дроб или кръвта.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Кървене
- Кървенето може да се случи в мозъка, от хирургичен разрез, от мястото на въвеждане на поставяне или от мястото на въвеждане на катетър във вена.
- Кръв от мястото на въвеждане на катетъра във вената
- Кашлица с кръв или оцветена с кръв хрчка
- Намаляване на броя на тромбоцитите в кръвта
- Намаляване на броя на червените кръвни клетки в кръвта след операция
- Сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замайване
- Сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето или гърлото
- Кожен обрив с тъмночервени, повдигнати, сърбящи пъпки, в резултат на алергична реакция
- Внезапна промяна в цвета и вида на кожата
- Сърбеж
- Язва на стомаха или червата (включително язва на хранопровода)
- Възпаление на хранопровода и стомаха
- Връщане на стомашни сокове в хранопровода
- Коремна болка или болка в стомаха
- Лошо храносмилане
- Затруднения при преглъщане
- Отделяне на течност от раната
- Отделяне на течност от раната след операция

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- Затруднено дишане или хрипове
- Намаляване на броя или дори липса на бели кръвни клетки (които помагат в борбата с инфекциите).
- Косопад

Предотвратяване на запушването на мозъчни или телесни съдове от образуването на кръвни съсиреци, които се развиват след необичайни сърдечни удари

Чести (може да засегне до 1 на 10 души):

- Кървене може да възникне получи от носа, в стомаха или червата, от пениса/ влагалището или пикочните пътища (включително кръв в урината, която оцветява урината в розово или червено), или под кожата.
- Намаляване на броя на червените кръвни клетки в кръвта
- Коремна болка или болка в стомаха
- Нарушено храносмилане
- Често изхождане на кашави или воднисти изпражнения
- Гадене

Нечести (може да засегне до 1 на 100 души):

- Кървене
- Кръвоизливът може да се получи от пилетата, от ректума или от мозъка.
- Образуване на кръвонасядане

- Кашлица с кръв или оцветена с кръв хрчка
- Намаляване на броя на тромбоцитите в кръвта
- Намаляване на количеството на хемоглобина в кръвта (веществото в червените кръвни клетки).
- Алергична реакция
- Внезапна промяна в цвета и вида на кожата
- Сърбеж
- Язва на стомаха или червата (включително язва на хранопровода)
- Възпаление на хранопровода и стомаха
- Връщане на стомашни сокове в хранопровода
- Повръщане
- Затруднения при преглъщане
- Необичайни резултати от лабораторни изследвания на чернодробната функция

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Кървенето може да се случи в ставата, от хирургичен разрез, от нараняване, от мястото на поставяне на инжекция или от мястото на въвеждане на катетър във вена.
- Сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замайване
- Сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето или гърлото
- Кожен обрив с тъмночервени, повдигнати, сърбящи пъпки, в резултат на алергична реакция
- Намаляване на процента на кръвните клетки.
- Повишаване на чернодробни ензими
- Пожълтяване на кожата или бялото на очите, причинено от проблеми с черния дроб или кръвта.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- Затруднено дишане или хрипове
- Намаляване на броя или дори липса на бели кръвни клетки (които помагат в борбата с инфекциите).
- Косопад

В клинично проучване честотата на сърдечните пристъпи с дабигатран етексилат Leon Farma е многократно по-висока, отколкото с варфарин. Общата честота на поява е била ниска.

Лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове, включително предотвратяване на повторна поява на кръвни съсиреци във вените на краката и/или белите дробове.

Нечести (може да засегне до 1 на 10 души):

- Кървене може да се получи от носа, в стомаха или червата, от ректума, от пениса/ влагалището или пикочните пътища (включително кръв в урината, която оцветява урината в розово или червено) или под кожата.
- Лошо храносмилане

Нечести (може да засегне до 1 на 100 души):

- Кървене
- Кървоизливът може да е в ставата или от нараняване.
- Кървене може да се случи от купчини
- Намаляване на броя на червените кръвни клетки в кръвта
- Образуване на кръвонасядане
- Кашлица с кръв или оцветена с кръв хрчка

- Алергична реакция
- Внезапна промяна в цвета и вида на кожата
- Сърбеж
- Язва на стомаха или червата (включително язва на хранопровода)
- Възпаление на хранопровода и стомаха
- Връщане на стомашни сокове в хранопровода
- Гадене
- Повръщане
- Коремна болка или болка в стомаха
- Често изхождане на кашави или воднисти изпражнения
- Отклонения в резултатите от лабораторни изследвания на чернодробната функция
- Повишаване на чернодробни ензими

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Възможно е да има кръвене от хирургичен разрез, от мястото на въвеждане на инжекция, от мястото на въвеждане на катетър във вена или от мозъка.
- Намаляване на броя на тромбоцитите в кръвта
- Сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замайване
- Сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето или гърлото
- Кожен обрив с тъмночервени, повдигнати, сърбящи пъпки, в резултат на алергична реакция
- Затруднения при преглъщане

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- Затруднено дишане или хрипове
- Намаляване на количеството на хемоглобина в кръвта (веществото в червените кръвни клетки).
- Намаляване на процента на кръвните клетки
- Намаляване на броя или дори липса на бели кръвни клетки (които помагат в борбата с инфекциите).
- Пожълтяване на кожата или бялото на очите, причинено от проблеми с черния дроб или кръвта.
- Косопад

В програмата за проучване честотата на сърдечните пристъпи при дабигатран етексилат Leon Farma е по-висока, отколкото при варфарин. Общата честота на поява е била ниска. Не е наблюдаван дисбаланс в честотата на сърдечните пристъпи при пациенти, лекувани с дабигатран, в сравнение с пациенти, лекувани с плацебо.

Лечение на кръвни съсиреци и предотвратяване на повторната им поява при деца

Чести (може да засегне до 1 на 10 души):

- Спад в броя на червените кръвни клетки
- Спад в броя на тромбоцитите в кръвта
- Кожен обрив, който се отличава с тъмночервени, повдигнати, сърбящи подутини, причинени от алергична реакция
- Внезапна промяна на кожата, която засяга нейния цвят и външен вид
- Образуване на хематом
- Кървене от носа
- Рефлукс на стомашен сок в хранопровода
- Повръщане
- Чувствате се болни
- Чести свободни или течни движения на червата

- Лошо храносмилане
- Косопад
- Повишени чернодробни ензими

Нечести срещано (може да засегне до 1 на 100 души):

- Намаляване на броя на белите кръвни клетки (които помагат в борбата с инфекциите)
- Кървенето може да е в стомаха или червата, от мозъка, от ректума, от пениса/вагината или пикочните пътища (вкл. кръв в урината, която оцветява урината в розово или червено), или под кожата
- намаляване на количеството на хемоглобина в кръвта (веществото в червените кръвни клетки).
- Намаляване на процента на кръвните клетки
- Сърбеж
- Кашлица с кръв или оцветена с кръв храчка
- Болки в корема или стомаха
- Възпаление на хранопровода и стомаха
- Алергична реакция
- Затруднено преглъщане
- пожълтяване на кожата или бялото на очите, причинено от проблеми с черния дроб или кръвта

С неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни):

- Недостиг на бели кръвни клетки (които помагат в борбата с инфекциите)
- Сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замайване
- Сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето или гърлото
- Затруднено дишане или хрипове
- Кървене
- Кървенето може да настъпи в ставата или от нараняване, от хирургичен разрез или от мястото на въвеждане на инжекция или от мястото на въвеждане на катетър във вена
- Кървенето може да бъде от хемороиди

- Язва на стомаха или червата (включително язва на хранопровода)
- Необичайни резултати от лабораторни изследвания на чернодробната функция

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също така да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V*](#)

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Дабигатран етексилат Leon Farma

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка или блистера след „Годен до:“ или „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец .

За блистерите: Да не се съхранява над 30° C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Dabigatran etexilate Leon Farma

- Активно вещество: дабигатран етексилат. Всяка твърда капсула съдържа 110 mg дабигатран етексилат (като мезилат).
- Други съставки: винена киселина, хидроксипропилцелулоза, талк и хипромелоза.
- Състав на капсулата: индиго кармин (E132), калиев хлорид, карагенан, титанов диоксид (E171) и хипромелоза.

Как изглежда Dabigatran etexilate Leon Farma и какво съдържа опаковката

Дабигатран етексилат Leon Farma 110 mg са капсули (приблизително 19 mm) със светлосиньо непрозрачно капаче и светлосиньо непрозрачно тяло, пълни с бели до жълтеникави пелети.

Дабигатран етексилат Leon Farma се предлага в опаковки, съдържащи 10, 30, 60 или 180 твърди капсули в алуминиево-алуминиеви блистери.

Дабигатран етексилат Leon Farma се предлага в опаковки, съдържащи 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 или 180 x 1 твърди капсули в алуминиеви перфорирани блистери с единични дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, ИСПАНИЯ

Производител

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, Nº 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
ИСПАНИЯ

За всякаква информация относно това лекарство, моля, свържете се с местния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Литва

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

България

Лаборатории León Farma
Тел: +34 949 34 97 00

Люксембург/Люксембург

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Magyarország

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Danmark

Malta

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Deutschland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Eesti

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ελλάδα

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

España

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

France

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Hrvatska

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ireland

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ísland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Italia

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Κύπρος

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Latvija

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Nederland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Norge

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Österreich

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Polska Medical Valley Invest AB

Tél/Tel: +46 40 122131

Portugal

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

România

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Slovenija

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Slovenská republika

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Suomi/Finland

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Sverige

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

United Kingdom (Northern Ireland)

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Дата на последно преразглеждане на листовката февруари 2024

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Листовка: информация за пациента

Дабигатран етексилат Leon Farma 150 mg твърди капсули дабигатран етексилат (dabigatran etexilate)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да ви се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Дабигатран етексилат Leon Farma и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Дабигатран етексилат Leon Farma
3. Как да приемате Дабигатран етексилат Leon Farma
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Дабигатран етексилат Leon Farma
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Дабигатран етексилат Leon Farma и за какво се използва

Дабигатран етексилат Leon Farma съдържа активното вещество дабигатран етексилат и принадлежи към група лекарства, наречени антикоагуланти. То действа, като блокира вещество в организма, което участва в образуването на кръвни съсиреци.

Дабигатран етексилат Leon Farma се използва при възрастни за:

- предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци в мозъка (инсулт) и други кръвоносни съдове в тялото, ако имате форма на неправилен сърдечен ритъм, наречена неклапно предсърдно мъждене, и поне един допълнителен рисков фактор.
- лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове и за предотвратяване на повторната поява на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове.

Дабигатран етексилат Leon Farma се използва при деца за:

- разтваряне на вече образували се кръвни съсиреци и за предотвратяване на повторното им образуване.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Дабигатран етексилат Leon Farma

Не приемайте Дабигатран етексилат Leon Farma

- ако сте алергични към дабигатранов етексилат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате силно намалена бъбречна функция.
- ако в момента имате кървене..
- ако имате заболяване на орган в тялото, което увеличава риска от сериозно кървене (напр. язва на стомаха, нараняване или кървене в мозъка, скорошна операция на мозъка или очите).

- ако имате повишена склонност към кървене. Това може да е вродено, с неизвестна причина или да се дължи на други лекарства.
- ако приемате лекарства за предотвратяване на съсирването на кръвта (напр. варфарин, ривароксабан, аписабан или хепарин), освен при смяна на антикоагулантното лечение, докато Ви е поставен катетър във вена или артерия, който се промива с хепарин, за да го поддържа отворен, или в случай когато, за да се възстанови сърдечният Ви ритъм до нормален, се прилага една процедура, наречена катетърна аблация на предсърдно мъждене.
- ако имате силно намалена чернодробна функция или чернодробно заболяване, което може да доведе до смърт.
- ако приемате перорално кетоназол или итраконазол - лекарства за лечение на гъбични инфекции.
- ако приемате перорално циклоспорин, лекарство за предотвратяване на отхвърлянето на органи след трансплантация.
- ако приемате дронедазон, лекарство, което се използва за лечение на неправилен сърдечен ритъм.
- ако приемате комбиниран продукт от глекапревир и пибрентасвир, противовирусно лекарство, използвано за лечение на хепатит С.
- ако Ви е поставена изкуствена сърдечна клапа, при което се налага непрекъснато разреждане на кръвта.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Dabigatran etexilate Leon Farma. Може да се наложи да говорите с Вашия лекар и по време на лечението с това лекарство, ако имате симптоми или ако Ви предстои хирургична операция.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате или сте имали някакви болестни състояния или заболявания, по-специално някое от тези, включени в следния списък:

- ако имате повишен риск от кървене, като например:
 - ако наскоро сте имали кървене.
 - ако през последния месец хирургично Ви е взета проба от телесна тъкан за изследване (биопсия).
 - ако сте имали сериозно нараняване (напр. счупване на кост, нараняване на главата или друго нараняване, изискващо хирургично лечение).
 - ако страдате от възпаление на хранопровода или стомаха.
 - ако имате проблеми с рефлукс на стомашен сок в хранопровода.
 - ако приемате лекарства, които могат да увеличат риска от кървене. Вижте "Други лекарства и дабигатранов етексилат Leon Farma" по-долу.
 - ако приемате противовъзпалителни лекарства като диклофенак, ибупрофен, пироксикам.
 - ако имате инфекция на сърцето (бактериален ендокардит).
 - ако знаете, че имате намалена бъбречна функция или страдате от дехидратация (симптомите включват чувство на жажда и отделяне на намалено количество тъмно оцветена (концентрирана)/пенеста урина).
 - ако сте на възраст над 75 години.
 - ако сте възрастен пациент и тежите 50 kg или по-малко.
 - само ако се използва при деца: ако детето има инфекция около или в мозъка.
- ако сте имали инфаркт или ако сте диагностицирани със състояния, които увеличават риска от инфаркт.
- ако имате чернодробно заболяване, което е свързано с промени в кръвните изследвания. Употребата на това лекарство не се препоръчва в този случай.

Внимавайте особено много при употребата на дабигатран етексилат Leon Farma

- ако Ви предстои операция:

В този случай дабигатран етексилат Leon Farma ще трябва да бъде спрян временно поради повишен риск от кървене по време на и малко след операцията. Много е важно да приемате Дабигатран етексилат Leon Farma преди и след операцията точно по времето, което Ви е казал Вашият лекар.

- ако операцията включва поставяне на катетър или инжекция в гръбначния стълб (напр. за епидурална или спинална анестезия или за облекчаване на болката):

- много е важно да приемате Дабигатран етексилат Leon Farma преди и след операцията точно по времето, което Ви е казал Вашият лекар.
- незабавно уведомете Вашия лекар, ако получите изтръпване или слабост на краката или проблеми с червата или пикочния мехур след края на анестезията, тъй като е необходима спешна помощ.

- ако паднете или се нараните по време на лечението, особено ако си ударите главата. Моля, потърсете спешно медицинска помощ. Може да се наложи да бъдете прегледани от лекар, тъй като може да сте повишен риск от кървене.

- ако знаете, че страдате от заболяване, наречено антифосфолипиден синдром (нарушение на имунната система, което води до повишен риск от образуване на кръвни съсиреци), кажете на Вашия лекар, който ще вземе решение дали е необходима промяна в лечението.

Други лекарства и дабигатран етексилат Leon Farma

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. По-специално **трябва да уведомите Вашия лекар преди да приемете дабигатран етексилат Leon Farma, ако приемате някое от изброените по-долу лекарства:**

- Лекарства за намаляване на съсирването на кръвта (напр. варфарин, фенпрокумон, аценокумарол, хепарин, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор, ривароксабан, ацетилсалицилова киселина)

- Лекарства за лечение на гъбични инфекции (напр. кетоконазол, итраконазол), освен ако не се прилагат само върху кожата.

- Лекарства за лечение на необичайни сърдечни удари (напр. амиодарон, дронедарон, хинидин, верапамил). Ако приемате лекарства, съдържащи верапамил, Вашият лекар може да Ви каже да използвате намалена доза Дабигатран етексилат Leon Farma в зависимост от състоянието, за което Ви е предписан. Вижте точка 3.

- Лекарства за предотвратяване на отхвърлянето на органа след трансплантация (напр. такролимус, циклоспорин)

- Комбиниран продукт от глекапревир и пибрентасвир (антивирусно лекарство, използвано за лечение на хепатит С)

- Противовъзпалителни и болкоуспокояващи лекарства (напр. ацетилсалицилова киселина, ибупрофен, диклофенак)

- Жълт кантарион, растително лекарство за депресия

- Антидепресанти, наречени селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина или инхибитори на обратното захващане на серотонин и норепинефрин

- Рифампицин или кларитромицин (два антибиотика)

- Антивирусни лекарства за СПИН (напр. ритонавир)

- Някои лекарства за лечение на епилепсия (напр. карбамазепин, фенитоин)

Бременност и кърмене

Не са известни ефектите на Дабигатран етексилат Leon Farma върху бременността и нероденото дете. Не трябва да приемате това лекарство, ако сте бременна, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва, че това е безопасно. Ако сте жена в детеродна възраст, трябва да избягвате забременяване, докато приемате Дабигатран етексилат Leon Farma.

Не трябва да кърмите, докато приемате дабигатран етексилат Leon Farma.

Шофиране и работа с машини

Не са известни ефекти на дабигатранов етексилат Leon Farma върху способността за шофиране или работа с машини.

3. Как да приемате Дабигатран етексилат Leon Farma

Капсулите дабигатран етексилат Leon Farma могат да се използват при възрастни и деца на възраст 8 години или повече, които могат да гълтат капсулите цели. Съществуват и други подходящи за възрастта дозови форми за лечение на деца под 8 години:

- Други лекарствени форми могат да бъдат по-подходящи за приложение при тази популация, като например обвити гранули, които могат да се използват при деца на възраст под 12 години, веднага щом детето е в състояние да поглъща мека храна.
- Други лекарствени форми, като прах и разтворител за перорален разтвор, трябва да се използват само при деца на възраст под 1 година.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Консултирайте се с Вашия лекар, ако не сте сигурни.

Приемайте дабигатран етексилат Leon Farma, както е препоръчано при следните заболявания:

Предотвратяване на запушването на мозъка или телесните съдове от образуването на кръвни съсиреци, които се развиват след необичайни сърдечни удари и Лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове, включително предотвратяване на повторната поява на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове.

Препоръчителната доза е 300 mg, приемана като една капсула от 150 mg два пъти дневно.

Ако сте на **80 или повече години**, препоръчителната доза е 220 mg, приета като една капсула от 110 mg два пъти дневно.

Ако приемате **лекарства, съдържащи верапамил**, трябва да се лекувате с намалена доза Dabigatran etexilate Leon Farma от 220 mg, приемана като **една капсула от 110 mg два пъти дневно**, тъй като рискът от кървене може да се повиши.

Ако имате **потенциално по-висок риск от кървене**, Вашият лекар може да реши да Ви предпише доза от 220 mg, приемана като **една капсула от 110 mg два пъти дневно**.

Можете да продължите да приемате това лекарство, ако сърдечният Ви ритъм трябва да се възстанови до нормално състояние чрез процедура, наречена кардиоверсия, или чрез процедура, наречена катетърна аблация при предсърдно мъждене. Приемайте Дабигатран етексилат Leon Farma, както Ви е казал Вашият лекар.

Ако в кръвоносен съд е поставено медицинско изделие (стент), за да го поддържа отворен при процедура, наречена перкутанна коронарна интервенция със стентиране, можете да бъдете лекувани с Дабигатран етексилат Leon Farma, след като Вашият лекар прецени, че е постигнат нормален контрол на кръвосъсирването. Приемайте Дабигатран етексилат Leon Farma, както Ви е казал Вашият лекар.

Лечение на кръвни съсиреци и предотвратяване на повторната им поява при деца

Дабигатран етексилат Leon Farma трябва да се приема два пъти дневно, една доза сутрин и една доза вечер, приблизително по едно и също време всеки ден. Интервалът между дозите трябва да бъде възможно най-близък до 12 часа.

Препоръчителната доза зависи от теглото и възрастта. Вашият лекар ще определи правилната доза. Вашият лекар може да коригира дозата с напредване на лечението. Продължавайте да използвате всички други лекарства, освен ако Вашият лекар не Ви каже да спрете употребата на някое от тях.

Таблица 1 показва единичните и общите дневни дози на дабигатран етексилат Leon Farma в милиграми (mg). Дозите зависят от теглото в килограми (kg) и възрастта в години на пациента.

Таблица 1: Таблица за дозиране на дабигатран етексилат Leon Farma капсули.

Комбинации тегло/възраст		Единична доза в mg	Обща дневна доза в mg
Тегло в kg	Възраст в години		
11 до по-малко от 13 kg	8 до по-малко от 9 години	75	150
13 до по-малко от 16 kg	от 8 до по-малко от 11 години	110	220
16 до по-малко от 21 kg	от 8 до по-малко от 14 години	110	220
21 до по-малко от 26 kg	от 8 до по-малко от 16 години	150	300
26 до по-малко от 31 kg	от 8 до по-малко от 18 години	150	300
31 до по-малко от 41 kg	от 8 до по-малко от 18 години	185	370
41 до по-малко от 51 kg	от 8 до по-малко от 18 години	220	440
51 до по-малко от 61 kg	от 8 до по-малко от 18 години	260	520
61 до по-малко от 71 kg	от 8 до по-малко от 18 години	300	600
71 до по-малко от 81 kg	от 8 до по-малко от 18 години	300	600
81 kg или повече	от 10 до по-малко от 18 години	300	600

Единични дози, изискващи комбинации от повече от една капсула:

300 mg: две капсули от 150 mg или четири капсули от 75 mg

260 mg: една капсула от 110 mg плюс една капсула от 150 mg или една капсула от 110 mg и две капсули от 75 mg

220 mg: като две капсули от 110 mg

185 mg: като една капсула от 75 mg и една капсула от 110 mg

150 mg: като една капсула от 150 mg или две капсули от 75 mg

Как да приемате Dabigatran etexilate Leon Farma

Дабигатран етексилат Leon Farma може да се приема със или без храна. Капсулата трябва да се гълта цяла с чаша вода, за да се осигури достигането до стомаха. Не чупете, не дъвчете и не вадете пелетите точкаот капсулата, тъй като това може да увеличи риска от кървене.

Промяна на антикоагулантното лечение

Без конкретни указания от Вашия лекар не променяйте антикоагулантното си лечение.

Ако сте приели повече от необходимата доза дабигатран етексилат Leon Farma

Приемът на прекалено голяма доза от това лекарство увеличава риска от кървене. Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако сте приели твърде много капсули. Налице са възможности за специфично лечение.

Ако сте пропуснали да приемете дабигатранов етексилат Leon Farma

Пропуснатата доза може да се приеме до 6 часа преди следващата доза.

Пропуснатата доза не трябва да се приема, ако оставащото време е по-малко от 6 часа до следващата доза. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате забравената доза.

Ако сте спрели приема на дабигатран етексилат Leon Farma

Приемайте Дабигатран етексилат Leon Farma точно както е предписано. Не спирайте приема на това лекарство, без да сте се посъветвали с Вашия лекар, тъй като рискът от образуване на кръвен съсирек може да бъде по-висок, ако спрете лечението твърде рано. Свържете се с Вашия лекар, ако имате лошо храносмилане след прием на Дабигатран етексилат Leon Farma.

Ако имате някакви допълнителни въпроси свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Дабигатран етексилат Leon Farma влияе върху съсирването на кръвта, така че повечето нежелани реакции са свързани с признаци като синини или кървене. Възможно е да се появи голямо или тежко кървене, те представляват най-сериозните нежелани реакции и независимо от мястото на възникване могат да доведат инвалидизиране, животозастрашаващо състояние или дори до смърт. В някои случаи това кървене може да не е видимо.

Ако получите кървене, което не спира само, или ако имате признаци на прекомерно кървене (изключителна слабост, умора, бледност, замаяност, главоболие или необяснимо подуване), незабавно се консултирайте с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да Ви проследява по-строго или да промени Вашето лечение.

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако получите сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замаяност.

Възможните нежелани реакции са изброени по-долу, групирани по това колко често се появяват.

Предотвратяване на запушването на мозъчни или телесни съдове от образуването на кръвни съсиреци, които се развиват след необичайни сърдечни удари

Чести (може да засегне до 1 на 10 души):

- Кървене може да се получи от носа, в стомаха или червата, от пениса/ влагалището или пикочните пътища (включително кръв в урината, която оцветява урината в розово или червено), или под кожата.
- Намаляване на броя на червените кръвни клетки в кръвта
- Болка в корема или стомаха
- Лошо храносмилане
- Често изхождане на кашави или воднисти изпражнения
- Гадене

Нечести (може да засегне до 1 на 100 души):

- Кървене
- Кръвоизливът може да се получи от пилетата, от ректума или от мозъка.
- Образуване на кръвонасядане
- Кашлица с кръв или оцветена с кръв хрчка
- Намаляване на броя на тромбоцитите в кръвта
- Намаляване на количеството на хемоглобина в кръвта (веществото в червените кръвни клетки).
- Алергична реакция
- Внезапна промяна в цвета и вида на кожата
- Сърбеж
- Язва на стомаха или червата (включително язва на хранопровода)
- Възпаление на хранопровода и стомаха
- Връщане на стомашни сокове в хранопровода
- Повръщане
- Затруднения при преглъщане
- Необичайни резултати от лабораторни изследвания на чернодробната функция

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Кървенето може да се случи в ставата, от хирургичен разрез, от нараняване, от мястото на въвеждане на инжекция или от мястото на въвеждане на катетър във вена.
- Сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замайване
- Сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето или гърлото
- Кожен обрив с тъмночервени, повдигнати, сърбящи пъпки, в резултат на алергична реакция
- Намаляване на процента на кръвните клетки
- Повишаване на чернодробни ензими
- Пожълтяване на кожата или бялото на очите, причинено от проблеми с черния дроб или кръвта.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- Затруднено дишане или хрипове
- Намаляване на броя или дори липса на бели кръвни клетки (които помагат в борбата с инфекциите).
- Косопад

В клинично проучване честотата на сърдечните пристъпи с дабигатран етексилат Leon Farma е многократно по-висока, отколкото с варфарин. Общата честота на поява е била ниска.

Лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове, включително предотвратяване на повторна поява на кръвни съсиреци във вените на краката и/или белите дробове.

Чести (може да засегне до 1 на 10 души):

- Кървене може да се получи от носа, в стомаха или червата, от ректума, от пениса/вагината или пикочните пътища (включително кръв в урината, която оцветява урината в розово или червено) или под кожата.
- Лошо храносмилане

Нечести (може да засегне до 1 на 100 души):

- Кървене
- Кръвоизливът може да е в ставата или от нараняване.
- Кървене може да се случи от купчини
- Намаляване на броя на червените кръвни клетки в кръвта
- Образуване на кръвонасядане
- Изкашляне на кръв или кървава хрчка
- Алергична реакция
- Внезапна промяна в цвета и вида на кожата
- Сърбеж
- Язва на стомаха или червата (включително язва на хранопровода)
- Възпаление на хранопровода и стомаха
- Връщане на стомашни сокове в хранопровода
- Гадене
- Повръщане
- Болка в корема или стомаха
- Често изхождане на кашави или воднисти изпражнения
- Необичайни резултати от лабораторни изследвания на чернодробната функция
- Повишаване на чернодробни ензими

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Възможно е да има кървене от хирургичен разрез, от мястото на въвеждане на инжекция, от мястото на въвеждане на катетър във вена или от мозъка.
- Намаляване на броя на тромбоцитите в кръвта
- Сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замайване
- Сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето или гърлото
- Кожен обрив с тъмночервени, повдигнати, сърбящи пъпки, в резултат на алергична реакция
- Затруднения при преглъщане

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- Затруднено дишане или хрипове
- Намаляване на количеството на хемоглобина в кръвта (веществото в червените кръвни клетки).
- Намаляване на процента на кръвните клетки
- Намаляване на броя или дори липса на бели кръвни клетки (които помагат в борбата с инфекциите).
- Пожълтяване на кожата или бялото на очите, причинено от проблеми с черния дроб или кръвта.
- Косопад

В програмата за проучване честотата на сърдечните пристъпи при дабигатран етексилат Leon Farma е по-висока, отколкото при варфарин. Общата честота на поява е била ниска. Не е наблюдаван дисбаланс в честотата на сърдечните пристъпи при пациенти, лекувани с дабигатран, в сравнение с пациенти, лекувани с плацебо.

Лечение на кръвни съсиреци и предотвратяване на повторната им поява при деца

Чести (може да засегне до 1 на 10 души):

- Спад в броя на червените кръвни клетки
- Спад в броя на тромбоцитите в кръвта
- Кожен обрив, който се отличава с тъмночервени, повдигнати, сърбящи подутини, причинени от алергична реакция
- Внезапна промяна на кожата, която засяга нейния цвят и външен вид
- Образуване на хематом
- Кървене от носа
- Рефлукс на стомашен сок в хранопровода
- Повръщане
- Чувствате се болни
- Чести свободни или течни движения на червата
- Лошохраносмилане
- Косопад
- Повишени чернодробни ензими

Нечести (може да засегне до 1 на 100 души):

- Намаляване на броя на белите кръвни клетки (които помагат в борбата с инфекциите)
- Кървенето може да е в стомаха или червата, от мозъка, от ректума, от пениса/вагината или пикочните пътища (вкл. кръв в урината, която оцветява урината в розово или червено), или под кожата
- намаляване на количеството на хемоглобина в кръвта (веществото в червените кръвни клетки).
- Намаляване на процента на кръвните клетки
- Сърбеж
- Кашлица с кръв или оцветена с кръв храчка
- Болки в корема или стомаха
- Възпаление на хранопровода и стомаха
- Алергична реакция
- Затруднено преглъщане
- пожълтяване на кожата или бялото на очите, причинено от проблеми с черния дроб или кръвта

С неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни):

- Недостиг на бели кръвни клетки (които помагат в борбата с инфекциите)
- Сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замайване
- Сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето или гърлото
- Затруднено дишане или хрипове
- Кървене
- Кървенето може да настъпи в ставата или от нараняване, от хирургичен разрез или от мястото на въвеждане на инжекция или от мястото на въвеждане на катетър във вена
- Кървенето може да бъде от хемороиди
- Язва на стомаха или червата (включително язва на хранопровода)
- Необичайни резултати от лабораторни изследвания на чернодробната функция

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също така да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V*](#)

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Дабигатран етексилат Leon Farma

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка или блистера след „Годен до:“ или „EXP“.. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец .

За блистерите: Да не се съхранява над 30° C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Dabigatran etexilate Leon Farma

- Активно вещество:е дабигатран етексилат. Всяка твърда капсула съдържа 150 mg дабигатран етексилат (като мезилат).
- Други съставки: винена киселина, хидроксипропилцелулоза, талк и хипромелоза.
- Състав на капсулата:индиго кармин (E132), калиев хлорид, карагенан, титанов диоксид (E171) и хипромелоза.

Как изглежда Dabigatran etexilate Leon Farma и какво съдържа опаковката

Дабигатран етексилат Leon Farma 150 mg са капсули (приблизително 22 mm) със светлосиньо непрозрачно капаче и бяло непрозрачно тяло, пълни с бели до жълтеникави пелети.

Дабигатран етексилат Leon Farma се предлага в опаковки, съдържащи 30, 60 или 180 твърди капсули в алуминиево-алуминиеви блистери.

Дабигатран етексилат Leon Farma се предлага в опаковки, съдържащи 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 или 180 x 1 твърди капсули в алуминиеви перфорирани блистери с единични дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, ИСПАНИЯ

Производител

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, Nº 7
Pol. Ind. Miralcampo

19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
ИСПАНИЯ

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

България

Лаборатории León Farma
Тел: +34 949 34 97 00

Česká republika

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Danmark

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Deutschland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Eesti

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ελλάδα

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

España

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

France

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Hrvatska

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ireland

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ísland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Italia

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Литва

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97

Люксембург/Люксембург

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Malta

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Nederland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Norge

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Österreich

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Polska

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Portugal

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

România

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Slovenija

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Slovenská republika

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Suomi/Finland

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Κύπρος

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Sverige

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Latvija

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Дата на последно преразглеждане на листовката февруари 2024

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

СИГНАЛНА КАРТА НА ПАЦИЕНТА

Дабигатран етексилат Leon Farma 75 mg твърди капсули

Дабигатран етексилат Leon Farma 110 mg твърди капсули

Дабигатран етексилат Leon Farma 150 mg твърди капсули

- Тази карта трябва да бъде винаги с Вас/лицето, полагащо грижи
- Уверете се, че използвате актуалната версия

Уважаеми пациент/лице, полагащо грижи за педиатричен пациент,

Вашият лекар/лекарят на Вашето дете е започнал лечение с Дабигатран етексилат Leon Farma. За да използвате безопасно Дабигатран етексилат Leon Farma, моля, обърнете внимание на важната информация в листовката.

Тъй като тази карта за пациента съдържа важна информация за лечението на Вас/Вашето дете, тази карта трябва да бъде у Вас/детето Ви по всяко време, за да информира медицинските специалисти, че Вие/Вашето дете приемате/приема дабигатран етексилат Leon Farma.

Leon Farma Информация за пациенти/лица, полагащи грижи за педиатрични пациенти относно Дабигатран етексилат Leon Farma

За Вашето лечение/лечението на Вашето дете

- Дабигатран етексилат Leon Farma разрежда кръвта. Използва се за лечение на съществуващи кръвни съсиреци или за предотвратяване на образуването на опасни кръвни съсиреци.
- Спазвайте инструкциите на Вашия лекар/лекарят на Вашето дете, когато приемате дабигатран етексилат Leon Farma. Никога не пропускайте доза или не спирайте приема на Дабигатран етексилат Leon Farma, без да сте се посъветвали с Вашия / на Вашето дете лекар.
- Информирайте Вашия лекар/лекарят на Вашето дете за всички лекарства, които Вие/Вашето дете приемате/приема в момента.
- Информирайте Вашия/на Вашето дете лекар за приема на Дабигатран етексилат Leon Farma преди всяка операция/инвазивна процедура.
- Дабигатран етексилат Leon Farma капсули може да се приема със или без храна. Капсулата трябва да се гълта цяла с чаша вода. Капсулата не трябва да се чупи или дъвче и пелетите не трябва да се изваждат от капсулата.

Кога да потърсите медицинска помощ

- Приемът на дабигатранов етексилат Leon Farma може да увеличи риска от кървене. Незабавно се обърнете към Вашия/на Вашето дете лекар, ако Вие/Вашето дете изпитате признаци и симптоми на кървене, като: подуване, дискомфорт, необичайна болка или главоболие, замаяност, бледост, слабост, необичайни синини, кървене от носа, кървене от венците, необичайно продължително кървене при порязване, нарушена менструация или вагинално кървене, кръв в урината, която може да бъде розова или кафява, червени/черни изпражнения, кашлица, повръщане на кръв или материя, подобна на смляно кафе.
- В случай на падане или нараняване, особено ако се удари главата, спешно потърсете лекарска помощ.
- Не спирайте приема на Дабигатран етексилат Leon Farma, без да сте се консултирали с Вашия/на детето си лекар, ако получите/детето Ви получи киселини, гадене, повръщане, стомашен дискомфорт, подуване на корема или болка в горната част на корема.

Leon Farma Информация за медицинските специалисти относно Дабигатран етексилат Leon Farma

- Дабигатран етексилат Leon Farma е антикоагулант за перорално приложение (директен инхибитор на тромбина).
- Може да се наложи спиране на приема на дабигатран етексилат Leon Farma преди хирургични или други инвазивни процедури.
- В случай на голямо кървене дабигатран етексилат Leon Farma трябва да се спре незабавно.
- За възрастни пациенти е налично специфично неутрализиращо средство (идаруцизумаб). Ефикасността и безопасността на специфичния реверзивен агент идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти.
- За подробности и допълнителни съвети за антагонизиране на антикоагулантния ефект на Dabigatran etexilate Leon Farma, моля, вижте кратката характеристика на продукта Dabigatran etexilate Leon Farma и на идаруцизумаб.
- Дабигатран етексилат Leon Farma се елиминира главно чрез бъбреците; трябва да се поддържа адекватна диуреза. Дабигатран етексилат Leon Farma може да се диализира.

Моля, попълнете този раздел или помолете Вашия лекар/лекарят на Вашето дете да го направи.

Информация за пациента

Име на пациента

Дата на раждане

Показания за приложение на антикоагулантна терапия

Доза на Дабигатран етексилат Leon Farma