

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дабигатран етексилат Accord 75 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа дабигатран етексилат мезилат, еквивалентен на 75 mg дабигатран етексилат (dabigatran etexilate).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула).

Капсула размер 2 (приблизително 18 × 6 mm) с бяло непрозрачно капаче с отпечатано „MD“ и бяло непрозрачно тяло с отпечатано „75“ с черно мастило, съдържаща смес от бели до светложълти пелети и светложълт гранулат.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Първична превенция на венозни тромбоемболични събития (VTE) при възрастни пациенти, подложени на планово цялостно протезиране на тазобедрена става или цялостно протезиране на колянна става.

Лечение на VTE и превенция на рецидивиращи VTE при педиатрични пациенти от момента, в който станат способни да поглъщат мека храна до под 18-годишна възраст.

За подходящи за възрастта дозови форми вижте точка 4.2.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дабигатран етексилат Accord твърди капсули може да се използват при възрастни и педиатрични пациенти на 8 години или по-големи, които са способни да поглъщат капсулите цели. Други лекарствени форми могат да бъдат по-подходящи за приложение при тази популация, като обвити гранули, които може да се използват при деца под 12-годишна възраст, ако те са способни да поглъщат мека храна.

Когато се преминава от една лекарствена форма на друга, може да е необходимо да се промени дозата. Дозата, посочена в таблицата за дозиране за съответната лекарствена форма, трябва да се предписва въз основа на телесното тегло и възрастта на детето.

Първична превенция на VTE при ортопедична хирургия

Препоръчителните дози дабигатран етексилат и продължителността на терапията за първична превенция на VTE при ортопедична хирургия са показани в таблица 1.

Таблица 1: Препоръки за дозировка и продължителност на терапията за първична превенция на VTE при ортопедична хирургия

	Начало на лечението в деня на операцията, 1-4 часа след завършване на операцията	Поддържаща доза, приложението на която започва в първия ден след операцията	Продължителност на приложението на поддържащата доза
Пациенти след планово протезиране на колянна става	една капсула от 110 mg дабигатран етексилат	220 mg дабигатран етексилат, веднъж дневно, приети под формата на 2 капсули от 110 mg	10 дни
Пациенти след планово протезиране на тазобедрена става			28-35 дни
<u>Препоръчва се намаляване на дозата</u>			
Пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCL) 30-50 ml/min)	една капсула от 75 mg дабигатран етексилат	150 mg дабигатран етексилат веднъж дневно, приети под формата на 2 капсули от 75 mg	10 дни (протезиране на колянна става) или 28-35 дни (протезиране на тазобедрена става)
Пациенти, които получават съпътстващо верапамил*, амиодарон, хинидин			
Пациенти на или над 75-годишна възраст			

*При пациенти с умерено бъбречно увреждане на съпътстващо лечение с верапамил, вижте Специални популации.

И при двата вида протезиране, ако не е осигурена хемостаза, началото на лечението трябва да бъде отложено. Ако лечението не е започнато в деня на операцията, то трябва да започне с 2 капсули веднъж дневно.

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

При всички пациенти и особено в старческа възраст (> 75 години), тъй като бъбречното увреждане може да е често срещано в тази възрастова група:

- Преди започване на лечение с дабигатран етексилат бъбречната функция трябва да бъде оценена чрез изчисляване на креатининовия клирънс (CrCL), 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 също и при съмнения за влошаване на бъбречната функция по време на лечението (напр. хиповолемия, дехидратация, и при съпътстваща 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 се продължи с останалите ежедневни дози дабигатран етексилат по същото време на следващия ден.

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

Прекратяване на приема на дабигатран етексилат

Лечението с дабигатран етексилат не трябва да се прекъсва 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 изчакване от 24 часа след последната доза преди преминаване от дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с парентерален антикоагулант към дабигатран етексилат:
Парентералният антикоагулант трябва да се прекъсне и да се започне дабигатран етексилат 0-2 часа преди часа, назначен за приемането на следващата доза от алтернативното лекарствено средство, или при прекратяване на лечението, в случай на непрекъснато лечение (напр. нефракциониран интравенозен 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 и слаби до умерени инхибитори на Р-глицопротеина (P-gp), напр. амиодарон, хинидин или верапамил

Дозата трябва да бъде намалена, както е посочено в таблица 1 (вж. също точки 4.4 и 4.5). В този случай, дабигатран етексилат и тези лекарствени продукти трябва да бъдат приемани по едно и също време.

При пациенти с умерено бъбречно увреждане и съпътстващо лекувани с верапамил, дозата на дабигатран етексилат трябва да се намали 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).

Телесно тегло

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

Пол

Не се налага коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на дабигатран етексилат в педиатричната популация за показанието първична превенция на VTE при пациенти, които са били подложени на планово цялостно протезиране на тазобедрена става или цялостно протезиране на колянна става.

Лечение на VTE и превенция на рецидивиращи VTE при педиатрични пациенти

При лечение на VTE при педиатрични пациенти лечението трябва да се започне след лечение с парентерален антикоагулант в продължение на най-малко 5 дни. При превенция на рецидивиращи VTE лечението трябва да се 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 е колкото се може по-близо до 12 часа.

Препоръчителната доза дабигатран етексилат капсули се определя въз основа на телесното тегло и възрастта на пациента, както е показано в таблица 2. Дозата трябва да се коригира въз основа на телесното тегло и възрастта с напредването на лечението.

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

Таблица 2: Единични и общи дневни дози дабигатран етексилат, в милиграми (mg), според телесното тегло в килограми (kg) и възрастта на пациента в години

Комбинации тегло/възраст		Единична доза в mg	Обща дневна доза в mg
Тегло в kg	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 150 mg или
четири капсули 75 mg
260 mg: една капсула 110 mg плюс една капсула 150 mg или
една капсула 110 mg плюс две капсули 75 mg
220 mg: две капсули 110 mg
185 mg: една капсула 75 mg плюс една капсула 110 mg
150 mg: една капсула 150 mg или
две капсули 75 mg

Оценка на бъбречната функция преди и по време на лечението

Преди започване на лечението трябва да се определи изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) по формулата Schwartz (методът, използван за оценка на креатинина, трябва да бъде проверен в местната лаборатория).

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

Пациенти с eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m² трябва да бъдат лекувани с доза съгласно таблица 2.

По време на лечението бъбречната функция трябва се оценява при определени клинични ситуации, когато има съмнения, че бъбречната функция може да се понижи или да се влоши (напр. хиповолемия, дехидратация, както и при съпътстваща употреба на определени лекарствени продукти и др.).

Продължителност на употреба

Продължителността на лечението трябва да се определя индивидуално в зависимост от оценката полза/риск.

Пропуснатата доза

Пропуснатата доза дабигатран етексилат може да се приеме до 6 часа преди следващата предписана доза. При оставащи по-малко от 6 часа до следващия прием, пропуснатата доза не трябва да се приема.

В никакъв случай не трябва да се приема двойна доза, за да се компенсират пропуснатите индивидуални дози.

Прекъсване на лечението с дабигатран етексилат

Лечението с дабигатран етексилат не трябва да се прекъсва без консултация с лекар.

Пациентите или обгрижващите ги лица трябва да бъдат инструктирани да се свържат с лекуващия лекар, ако пациентът развие 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 преминаване от дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с парентерален антикоагулант към дабигатран етексилат:

Парентералният антикоагулант трябва да се прекъсне и да се започне дабигатран етексилат 0-2 часа преди часа, определен за приложението на парентералния антикоагулант, или при прекратяване на лечението, в случай на непрекъснато лечение (напр. нефракциониран интравенозен хепарин (UFH) (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с дабигатран етексилат към антагонисти на витамин К (VKA):

Пациентите трябва да започнат прием на VKA 3 дни преди прекъсването на дабигатран етексилат.

Тъй като дабигатран етексилат може да повлияе на международното нормализирано съотношение (INR), INR ще отрази по-добре ефекта на VKA едва след спирането на дабигатран етексилат за най-малко 2 дни. Дотогава, INR стойностите трябва да се тълкуват с внимание.

Преминаване от лечение с VKA към дабигатран етексилат:

Приемът на VKA трябва да се преустанови. Дабигатран етексилат може да се прилага веднага щом $INR \leq 2,0$.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт е за перорално приложение.

Капсулите могат да се приемат със или без храна. Капсулите трябва да се поглъщат 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 повиши риска от кървене (вж. точки 5.2 и 6.6).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Тежко бъбречно увреждане ($CrCL < 30 \text{ ml/min}$) при възрастни пациенти
- $eGFR < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ при педиатрични пациенти
- Активно клинично значимо кървене
- Лезия или състояние, което се определя като значим рисков фактор за голямо кървене. Това може да включва настоящи или скорошни стомашно-чревни разязвявания, наличие на злокачествени новообразувания с висок риск от кървене, скорошно мозъчно или гръбначно нараняване, скорошна мозъчна, гръбначна или очна хирургична интервенция, скорошна вътречерепна хеморагия, известни или вероятни варици на хранопровода, артериовенозни малформации, съдови аневризми или големи вътрегръбначни или вътремозъчни съдови аномалии

- Съпътстващо лечение с някои други антикоагуланти, напр. нефракциониран хепарин (UFH), хепарини с ниско молекулно тегло (еноксапарин, далтепарин и др.), производни на хепарина (фондапаринукс и др.), антикоагуланти за перорално приложение (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), освен в специфични условия. Това са случаите на промяна на антикоагулантното лечение (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, за което се очаква да има отражение върху преживяемостта
- Съпътстващо лечение със следните мощни Р-гр инхибитори: кетоконазол, циклоспорин, итраконазол, дронедарон и комбинацията с фиксирани дози глекапревир/пибрентасвир за системно приложение (вж. точка 4.5)
- Сърдечни клапни протези, изискващи антикоагулантно лечение (вж. точка 5.1)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хеморагичен риск

Дабигатран етексилат трябва да се прилага с повишено внимание при състояния с повишен риск от кървене или при съпътстваща употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата чрез инхибиране на тромбоцитната агрегация. По време на терапията кървене може да се появи навсякъде. При неочакван спад на хемоглобина и/или хематокрита, или спад на кръвното налягане, трябва да се извърши преглед за установяване мястото на кървене.

При възрастни пациенти в случаи на животозастрашаващо или неконтролирано кървене, когато е необходимо бързо неутрализиране на антикоагулантния ефект на дабигатран, може да се използва специфичното неутрализиращо средство идаруцизумаб. Ефикасността и безопасността на идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти. Дабигатран може да бъде отстранен посредством хемодиализа. При възрастни пациенти са възможни други опции като 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, увеличават риска от стомашно-чревно (СЧ) кървене.

Рискови фактори

Таблица 3 обобщава факторите, които могат да повишат хеморагичния риск.

Таблица 3: Фактори, които могат да повишат хеморагичния риск.

	Рискови фактори
Фармакодинамични и кинетични фактори	Възраст ≥ 75 години
Фактори, които повишават плазмените нива на дабигатран	<u>Главни:</u> • Умерено бъбречно увреждане при възрастни пациенти (30-50 ml/min CrCL) • Мощни Р-гр инхибитори (вж. точки 4.3 и 4.5) • Съвместно прилагане на слаби до умерени Р-гр инхибитори (напр. амиодарон, верапамил, хинидин и тикагрелор, вж. точка 4.5)

	<u>Второстепенни:</u> Ниско телесно тегло (< 50 kg) при възрастни пациенти
Фармакодинамични взаимодействия (вж. точка 4.5)	- 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 хеморагичен риск	- Вродени или придобити нарушения на коагулацията - Тромбоцитопения или функционални тромбоцитни дефекти - Скорошна биопсия или голяма травма - Бактериален ендокардит - Езофагит, гастрит или гастроезофагеален рефлукс

Съществуват ограничени данни при възрастни пациенти < 50 kg (вж. точка 5.2).

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

Предпазни мерки и овладяване на хеморагичния риск

За овладяване на усложнения с кървене вижте също точка 4.9.

Оценка на съотношението полза/риск

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

Наличните клинични данни за педиатрични пациенти с рискови фактори, включително пациенти с активен менингит, енцефалит и вътречерепен абсцес (вж. точка 5.1), са ограничени. При такива пациенти дабигатран етексилат трябва да се дава само ако очакваната полза надвишава риска 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). Трябва да се внимава особено много, когато дабигатран етексилат се прилага съпътстващо с верапамил, амиодарон, хинидин или кларитромицин (P-гр инхибитори) и особено при поява на кървене, най-вече при пациенти с намалена бъбречна функция (вж. точка 4.5).

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

Прекъсване на лечението с дабигатран етексилат

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

Когато се появи тежко кървене, трябва да се прекрати лечението, да се изследва причината за кървенето и при възрастни пациенти може да се обмисли приложение на специфичното неутрализиращо средство (идаруцизумаб). Ефикасността и безопасността на идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти. Дабигатран може да бъде отстранен посредством хемодиализа.

Употреба на инхибитори на протонната помпа

Може да се обмисли приложение на инхибитор на протонната помпа (PPI) за превенция на СЧ кървене. При педиатрични пациенти трябва да се следват препоръките, описани в кратката характеристика на продукта 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 от полза за установяване на прекомерно висока експозиция на дабигатран при наличие на допълнителни рискови фактори.

Тромбиновото време чрез разреждане (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 вариационността между тестовете (вж. точка 5.1).

Тестът за определяне на международното нормализирано съотношение (international normalised ratio, INR) не е надежден при пациенти на лечение с дабигатран етексилат и има докладвани случаи с фалшиво положително повишение на INR. Затова INR тестове не трябва да бъдат провеждани.

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

Тест (най-ниска стойност)	Праг
dTT [ng/ml]	> 67
ECT [х-пъти над горната граница на нормата]	Няма данни
aPTT [х-пъти над горната граница на нормата]	> 1,3
INR	Не трябва да се провежда

Употреба на фибринолитични лекарствени продукти за лечение на остър исхемичен инсулт

Употребата на фибринолитични лекарствени продукти за лечението на остър исхемичен инсулт може да се обсъди, ако стойностите на dTT, ECT или aPTT не надвишават горната граница на нормата (ULN) според местните референтни граници.

Хирургични операции и интервенции

При пациенти, приемащи дабигатран етексилат, които са подложени на хирургична интервенция или инвазивни процедури, съществува риск от кървене. По тази причина хирургичните интервенции могат да наложат временно прекратяване на приемането на дабигатран етексилат.

Необходимо е повишено внимание, когато лечението временно се прекрати поради интервенции и се препоръчва мониториране на антикоагулацията. При пациенти с бъбречна недостатъчност клирънсът на дабигатран може да продължи по-дълго (вж. точка 5.2). Това трябва да се вземе предвид преди всяка процедура. В такива случаи коагулационен тест (вж. точки 4.4 и 5.1) може да помогне да се определи дали все още има нарушение на хемостазата.

Специални хирургични операции или неотложни процедури

Приемът на дабигатран етексилат трябва да бъде временно прекратен. Ако е необходимо бързо неутрализиране на антикоагулантния ефект, може да се използва специфичното

неутрализиращо средство на дабигатран (идаруцизумаб) за възрастни пациенти. Ефикасността и безопасността на идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти. Дабигатран може да бъде отстранен посредством хемодиализа.

При преустановяване на терапията с дабигатран пациентите са изложени на тромботичен риск, свързан с основното им заболяване. Лечението с дабигатран етексилат може да се възобнови 24 часа след приложение на идаруцизумаб, ако пациентът е клинично стабилен и е постигната адекватна хемостаза.

Хирургични операции/интервенции при подостри състояния

Приемът на дабигатран етексилат трябва временно да се прекрати. По възможност, хирургичната операция/интервенция трябва да се отложи до изминаването на най-малко 12 часа след приема на последната доза. Ако хирургичната операция не може да се отложи, съществува повишен риск от кървене. Този риск трябва да се оцени спрямо спешността на интервенцията.

Планова хирургична операция

При възможност, приемът на дабигатран етексилат трябва да се прекрати най-малко 24 часа преди извършването на инвазивна или хирургична процедура. Прекратяване приема на дабигатран етексилат 2-4 дни преди хирургична операция трябва да се има предвид при пациенти с повишен риск от кървене или в случай на голяма операция, при която може да е необходима пълна хемостаза.

Таблица 5 обобщава правилата за прекратяване на приема преди инвазивни или хирургични процедури при възрастни пациенти.

Таблица 5: Правила за прекратяване на приема преди инвазивни или хирургични процедури при възрастни пациенти

Бъбречна функция (CrCL в ml/min)	Приблизителен полуживот (часове)	Приемът на дабигатран етексилат трябва да се спре преди планова хирургична операция	
		Висок риск от кървене или голяма хирургична 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 приема преди инвазивни или хирургични процедури при педиатрични пациенти са обобщени в таблица 6.

Таблица 6: Правила за прекратяване на приема преди инвазивни или хирургични процедури при педиатрични пациенти

Бъбречна функция (eGFR в ml/min/1,73 m ²)	Спиране на дабигатран преди планова хирургична операция
> 80	24 часа предварително
50 – 80	2 дни предварително
< 50	Тези пациенти не са проучвани (вж. точка 4.3).

Спинална анестезия/епидурална анестезия/лумбална пункция

Процедури като спинална анестезия изискват пълноценна хемостатична функция.

Рискът от спинален или епидурален хематом може да се повиши при случаи на травматични или многократни пункции и при продължителна употреба на епидурални катетри. След отстраняване на катетър трябва да минат най-малко 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 дабигатран етексилат трябва да се поднови възможно най-скоро, при условие че клиничната ситуация позволява и има адекватна хемостаза.

Необходимо е повишено внимание при пациенти с риск от кървене или пациенти с риск от свръхекспозиция, особено пациенти с намалена бъбречна функция (вж. също таблица 3) (вж. точка 4.4 и 5.1).

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

Съществуват ограничени данни за ефикасността и безопасността на дабигатран етексилат при тези пациенти и поради това те трябва да бъдат лекувани с повишено внимание.

Операция при фрактура на шийката на бедрената кост

Няма данни за употребата на дабигатран етексилат при пациенти, подложени на операция при фрактура на шийката на бедрената кост. Следователно лечението не се препоръчва.

Чернодробно увреждане

Пациенти с повишени чернодробни ензими > 2 ULN са изключени от основните изпитвания. Няма наличен терапевтичен опит за тази субпопулация от пациенти и следователно при тази популация употребата на дабигатран етексилат не се препоръчва. Чернодробно увреждане или чернодробно заболяване, за което се очаква да има отражение върху преживяемостта, е противопоказано (вж. точка 4.3).

Взаимодействие с P-гр индуктори

Съпътстващото приложение на P-гр индуктори се очаква да понижи плазмените концентрации на дабигатран и трябва да се избягва (вж. точки 4.5 и 5.2).

Пациенти с антифосфолипиден синдром

Директно действащи перорални антикоагуланти (DOACs), включително дабигатран етексилат, не се препоръчват при пациенти с анамнеза за тромбоза, които са диагностицирани с антифосфолипиден синдром. По-специално при тройнопозитивни пациенти (за лупусен антикоагулант, антикардиолипинови антитела и антитела срещу бета-2-гликопротеин I), лечението с DOACs може да бъде свързано с повишена честота на повтарящи се тромботични събития в сравнение с терапията с антагонист на витамин K.

Пациенти с активно онкологично заболяване (VTE при педиатрични пациенти)

Има ограничени данни за ефикасността и безопасността при педиатрични пациенти с активно онкологично заболяване.

Педиатрична популация

При някои педиатрични пациенти със строго специфични заболявания, напр. пациенти с болест на тънките черва, при които може да е засегната абсорбцията, трябва да се обмисли използването на антикоагулант, който се прилага парентерално.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия с транспортери

Дабигатран етексилат е субстрат за ефлуксния транспортер P-гр. Съпътстващото приложение

на Р-*gp* инхибитори (вж. таблица 7) се очаква да доведе до повишени нива на плазмената концентрация на дабигатран.

Ако не е предписано друго, е необходимо внимателно клинично наблюдение (следене за признаци на кървене или анемия), когато дабигатран се прилага съпътстващо с мощни Р-*gp* инхибитори. Може да са необходими намалявания на дозата в комбинация с някои Р-*gp* инхибитори (вж. точки 4.2, 4.3, 4.4 и 5.1).

Таблица 7: Взаимодействия с транспортери

<u><i>Р-<i>gp</i> инхибитори</i></u>	
<i>Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3)</i>	
Кетоконазол	Кетоконазол повишава общите $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} стойности на дабигатран съответно 2,38 пъти и 2,35 пъти след еднократна перорална доза от 400 mg и съответно 2,53 пъти и 2,49 пъти след многократно перорално приложение на 400 кетоконазол веднъж ежедневно.
Дронедарон	Когато дабигатран етексилат и дронедазон са били прилагани съпътстващо, общите $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} стойности на дабигатран се увеличават съответно около 2,4 пъти и 2,3 пъти след многократно дозиране на 400 mg дронедазон два пъти дневно и около 2,1- пъти и 1 пъти съответно след еднократна доза от 400 mg.
Итраконазол, циклоспорин	Въз основа на резултатите <i>in vitro</i> може да се очаква подобен ефект като при кетоконазол.
Глекапревир/пибрентасвир	Доказано е, че съпътстващата употреба на дабигатран етексилат с фиксирана доза от Р- <i>gp</i> инхибиторите глекапревир/пибрентасвир повишава експозицията на дабигатран и може да увеличи риска от кървене.
<i>Не се препоръчва съпътстващо приложение</i>	
Такролимус	Установено е, че <i>in vitro</i> такролимус има подобно ниво на инхибиторен ефект върху Р- <i>gp</i> като това, наблюдавано при итраконазол и циклоспорин. Дабигатран етексилат не е клинично проучен в комбинация с такролимус. Въпреки това, ограничени клинични данни с друг субстрат на Р- <i>gp</i> (еверолимус) предполагат, че инхибирането на Р- <i>gp</i> с такролимус е по-слабо от това, наблюдавано при силни инхибитори на Р- <i>gp</i> .
<i>Предпазни мерки, които трябва да се спазват при съпътстваща употреба (вижте точки 4.2 и 4.4)</i>	
Верапамил	Когато дабигатран етексилат (150 mg) се прилага съпътстващо с перорален верапамил, C_{max} и AUC стойностите на дабигатран се повишават, но степента на тази промяна се различава в зависимост от времето на приложение и от лекарствената форма на верапамил (вж. точки 4.2 и 4.4). Най-голямото повишение на експозицията на дабигатран се наблюдава при първата доза от лекарствена форма с незабавно освобождаване на верапамил, приложена един час преди приема на дабигатран етексилат (повишаване на C_{max} около 2,8 пъти и AUC около 2,5 пъти). Ефектът прогресивно намалява с прилагане на лекарствена форма с удължено освобождаване (повишаване на C_{max} около 1,9 пъти и AUC около 1,7 пъти) или с прилагане на множество дози верапамил (повишаване на C_{max} около 1,6 пъти и AUC около 1,5 пъти).

	Не е наблюдавано значимо взаимодействие при прилагане на верапамил 2 часа след дабигатран етексилат (повишаване на $C_{\max}$ около 1,1 пъти и AUC около 1,2 пъти). Това се обяснява със завършената абсорбция на дабигатран след 2 часа.
Амиодарон	Когато дабигатран етексилат се прилага съпътстващо с еднократна перорална доза от 600 mg амиодарон, степента и скоростта на абсорбция на амиодарон и неговия активен метаболит DEA остават по същество непроменени. AUC и $C_{\max}$ на дабигатран се повишават съответно около 1,6 пъти и 1,5 пъти. С оглед на дългия полуживот на амиодарон потенциалът за взаимодействие може да съществува в продължение на седмици след прекратяване на амиодарон (вж. точки 4.2 и 4.4).
Хинидин	Хинидин се дава като доза от 200 mg на всеки втори час до обща доза от 1000 mg. Дабигатран етексилат се прилага два пъти дневно в продължение на 3 последователни дни, със или без хинидин на 3-ия ден. $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{\max,ss}$ на дабигатран се повишават средно съответно 1,53 пъти и 1,56 пъти при съпътстващо приложение на хинидин (вж. точки 4.2 и 4.4).
Кларитромицин	Когато кларитромицин (500 mg два пъти дневно) се прилага заедно с дабигатран етексилат при здрави доброволци, се наблюдава повишаване на AUC около 1,19 пъти и $C_{\max}$ около 1,15 пъти.
Тикагрелор	Когато еднократна доза от 75 mg дабигатран етексилат се прилага съпътстващо с натоварваща доза от 180 mg тикагрелор, AUC и $C_{\max}$ на дабигатран се повишават съответно 1,73 пъти и 1,95 пъти. След многократни дози тикагрелор 90 mg два пъти дневно повишаването на експозицията на дабигатран е съответно 1,56 пъти и 1,46 пъти за $C_{\max}$ и AUC. Съпътстващото приложение на натоварваща доза от 180 mg тикагрелор и 110 mg дабигатран етексилат (в стабилно състояние) повишава $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{\max,ss}$ на дабигатран съответно 1,49 и 1,65 пъти, в сравнение с дабигатран, прилаган самостоятелно. Когато натоварваща доза от 180 mg тикагрелор се дава 2 часа след прием на 110 mg дабигатран етексилат (в стабилно състояние), повишаването на $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{\max,ss}$ на дабигатран намалява до 1,27 пъти и 1,23 пъти, съответно, в сравнение с дабигатран етексилат, прилаган самостоятелно. Такъв поэтапен прием се препоръчва при започване на тикагрелор с натоварваща доза. Съпътстващото приложение на 90 mg тикагрелор два пъти дневно. (поддържаща доза) и 110 mg дабигатран етексилат повишава коригираните $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{\max,ss}$ на дабигатран съответно 1,26 пъти и 1,29 пъти в сравнение с дабигатран етексилат, прилаган самостоятелно.
Позаконазол	Позаконазол също инхибира в някаква степен P-gp, но това не е проучено клинично. Съпътстващото приложение на дабигатран етексилат с позаконазол налага внимателно проследяване.
<u>P-gp индуктори</u>	
Съпътстващата употреба трябва да се избягва.	
Напр. рифампицин, жълт кантарион, (Nupercium	Съпътстващото приложение се очаква да доведе до понижаване на концентрацията на дабигатран.

perforatum), карбамазепин или фенитоин	Премедикацията с изследвания индуктор рифампицин при доза 600 mg веднъж дневно за 7 дни понижава общата пикова концентрация на дабигатран и общата експозиция със съответно 65,5 % и 67 %. Индуциращият ефект е понижен, което води до ниво на експозиция на дабигатран, близко до референтната стойност до ден 7 след спиране на лечението с рифампицин. Не е наблюдавано по-нататъшно повишение на бионаличността след още 7 дни.
<u>Протеазни инхибитори, като ритонавир</u>	
<i>Съпътстващата употреба не се препоръчва</i>	
Напр. ритонавир и комбинациите му с други протеазни инхибитори	Те повлияват P-gp (както като инхибитор, така и като индуктор). Те не са били проучвани, поради което не се препоръчват за съпътстващо лечение с дабигатран етексилат.
<u>P-gp субстрат</u>	
Дигоксин	В проучване, проведено с 24 здрави доброволци, при съпътстващото приложение на дабигатран етексилат и дигоксин не са наблюдавани промени в експозицията на дигоксин и клинично значими промени в експозицията на дабигатран.

Антикоагуланти и лекарствени продукти срещу тромбоцитна агрегация

Липсва или съществува само ограничен опит със следните лечения, които могат да повишат риска от кървене, когато се прилагат съпътстващо 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 антикоагуланти за перорално приложение (вж. точка 4.3), или лекарствени продукти срещу тромбоцитна агрегация, като GPIIb/IIIa рецепторни антагонисти, тиклопидин, прасугрел, тикагрелор, декстран и сулфинпиразон (вж. точка 4.4).

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

Таблица 8: Взаимодействия с антикоагуланти и лекарствени продукти срещу тромбоцитна агрегация

НСПВС	Прилаганите за краткосрочна аналгезия НСПВС не се свързват с повишен риск от кървене, когато се прилагат съпътстващо с дабигатран етексилат. При продължителна употреба в едно клинично изпитване фаза III, сравняващо дабигатран с варфарин за превенция на инсулт при пациенти с предсърдно мъждене (RE-LY), НСПВС увеличават риска от кървене с около 50% както при дабигатран етексилат, така и при варфарин.
Клопидогрел	При млади здрави доброволци от мъжки пол съпътстващото приложение на дабигатран етексилат и клопидогрел не е довело до допълнително удължаване на времето на капилярно кървене в сравнение с монотерапия с клопидогрел. Освен това $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ и измерителите на коагулацията за ефекта на дабигатран, или инхибирането на тромбоцитната агрегация като измерител на ефекта на клопидогрел, по същество остават непроменени при сравняване на комбинираното лечение и съответните монотерапии. При натоварваща доза 300 mg или 600 mg клопидогрел, $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран се повишават с около 30-40 % (вж. точка 4.4).

ASA	Съпътстващото приложение на ASA и 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно може да повиши риска от всякакво кървене от 12 % до 18 % и 24 % съответно при дози 81 mg и 325 mg ASA (вж. точка 4.4).
Нискомолекулни хепарини (LMWH)	Съпътстващата употреба на нискомолекулни хепарини (LMWH), като еноксапарин и дабигатран етексилат, не е специално проучвана. След преминаване от 3-дневно лечение с еноксапарин 40 mg s.c. веднъж дневно, 24 часа след последната доза еноксапарин, експозицията на дабигатран е била малко по-ниска, отколкото тази, непосредствено след приложението само на дабигатран етексилат (единична доза 220 mg). Наблюдавана е по-висока анти-FXa/FIIa активност след приложение на дабигатран етексилат с предварително лечение с еноксапарин в сравнение с лечението само с дабигатран етексилат. Счита се, че това се дължи на продължителността на ефекта на еноксапарин след лечението (carry-over ефект) и следователно не е клинично значимо. Останалите резултати от антикоагулационни изследвания, свързани с дабигатран, не са променени значимо от лечението с еноксапарин.

Други взаимодействия

Таблица 9: Други взаимодействия

<u>Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина и нореpineфрина (SNRI)</u>	
SSRI, SNRI	SSRI и SNRI повишават риска от кървене във всички групи на лечение в клинично изпитване фаза III, сравняващо дабигатран с варфарин за предотвратяване на инсулт при пациенти с предсърдно мъждене (RE-LY).
<u>Вещества, които повлияват стомашното pH</u>	
Пантопрозол	При съпътстващо приложение на дабигатран етексилат и пантопрозол се наблюдава приблизително 30% намаление на AUC на дабигатран. Пантопрозол и други инхибитори на протонната помпа (PPI) са прилагани съпътстващо с дабигатран етексилат в клинични проучвания и съпътстващото лечение с PPI не изглежда да намалява ефикасността на дабигатран етексилат.
Ранитидин	Приложението на ранитидин заедно с дабигатран етексилат не оказва 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 цитохром P450 ензими. Следователно, с дабигатран не се очакват свързани лекарствени взаимодействия.

Педиатрична популация

Проучванията за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да избягват бременност по време на лечение с дабигатран етексилат.

Бременност

Има ограничени данни от употребата на дабигатран етексилат при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Дабигатран етексилат не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Няма клинични данни за ефекта на дабигатран върху кърмачетата по време на кърмене.

Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с дабигатран етексилат.

Фертилитет

Няма данни при хора.

При проучвания върху животни е наблюдаван ефект върху фертилитета при женските под формата на намаляване на броя на имплантациите и повишаване на предимплантационните загуби при доза 70 mg/kg (5-кратното ниво на плазмена експозиция при пациенти). Не са наблюдавани други ефекти върху фертилитета при женските. Няма влияние върху фертилитета при мъжките. При дози, които са токсични за майките (5- до 10-кратното ниво на плазмена експозиция при пациенти), при плъхове и зайци се наблюдава намаляване на телесното тегло и ембриофеталната жизнеспособност, заедно с повишаване на феталните вариации. В пренаталното и постнаталното проучване е наблюдавано повишаване на феталната смъртност при дози, които са токсични за майките (доза, съответстваща на 4 пъти по-високо ниво на плазмена експозиция от наблюдаваното при пациенти).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Дабигатран етексилат е оценен в клинични изпитвания при общо приблизително 64 000 пациенти, от които приблизително 35 000 пациенти са лекувани с дабигатран етексилат.

В активно контролирани изпитвания за превенция на VTE 6 684 пациенти са лекувани със 150 mg или 220 mg дабигатран етексилат дневно.

Най-често съобщаваните събития са случаи на кървене, възникващи при приблизително 14% от пациентите. Честотата на големите хеморагии (включително кървене от мястото на раната) е по-малка от 2 %.

Въпреки че е рядка по честота при клинични проучвания, може да настъпи голямо или тежко кървене, което независимо от мястото на възникване може да доведе до инвалидизиране, животозастрашаващо състояние или дори летален изход.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В таблица 10 са показани нежеланите реакции, групирани по системо-органи класове (SOC) и по честота с използване на 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	
Понижен хемоглобин	Чести
Анемия	Нечести

Понижен хематокрит	Нечести
Тромбоцитопения	Редки
Неутропения	С неизвестна честота
Агранулоцитоза	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	
Лекарствена свръхчувствителност	Нечести
Анафилактична реакция	Редки
Ангиедем	Редки
Уртикария	Редки
Обрив	Редки
Пруритус	Редки
Бронхоспазм	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	
Вътречерепна хеморагия	Редки
Съдови нарушения	
Хематом	Нечести
Кръвотечение от оперативната рана	Нечести
Хеморагия	Редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Епистаксис	Нечести
Хемофтиза	Редки
Стомашно-чревни нарушения	
Стомашно-чревна хеморагия	Нечести
Ректална хеморагия	Нечести
Хемороидална хеморагия	Нечести
Диария	Нечести
Гадене	Нечести
Повръщане	Нечести
Стомашно-чревна язва, включително езофагеална язва	Редки
Гастроезофагит	Редки
Гастроезофагеална рефлуксна болест	Редки
Абдоминална болка	Редки
Диспепсия	Редки
Дисфагия	Редки
Хепатобилиарни нарушения	
Нарушена чернодробна функция/Отклонения във функционалните чернодробни показатели	Чести
Повишение на аланин аминотрансферазата	Нечести
Повишение на аспартат аминотрансферазата	Нечести
Повишени чернодробни ензими	Нечести
Хипербилирубинемия	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Кожни кръвоизливи	Нечести
Алоpecia	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Хемартроза	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Урогенитална хеморагия, включително хематурия	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Хеморагия на мястото на инжектиране	Редки
Хеморагия на мястото на поставяне на катетъра	Редки
Кървав секрет	Редки

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Травматична хеморагия	Нечести
Постпроцедурен хематом	Нечести
Постпроцедурна хеморагия	Нечести
Постпроцедурна секреция	Нечести
Секреция от оперативната рана	Нечести
Хеморагия на мястото на инцизия	Редки
Постоперативна анемия	Редки
Хирургически и медицински интервенции	
Дренаж на оперативната рана	Редки
Постпроцедурен дренаж	Редки

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на кръвене

Поради фармакологичния механизъм на действие употребата на дабигатран етексилат може да бъде свързана с повишен риск от окултно или видимо кръвене от която и да е тъкан или орган. Признаците, симптомите и тежестта (включително и летален изход) варират според мястото и степента или обхвата на кръвенето и/или анемията. В клиничните проучвания мукозното кръвене (напр. стомашно-чревно, урогенитално) е наблюдавано по-често при дългосрочно лечение с дабигатран етексилат, в сравнение с лечение с VKA. Така, в допълнение към подходящо клинично наблюдение, лабораторното изследване на хемоглобин/хематокрит е ценно за откриване на окултно кръвене. Рискът от кръвене може да се повиши при определени групи пациенти, напр. тези, които имат умерено бъбречно увреждане и/или са на съпътстващо лечение, засягащо хемостазата, или силни P-гр инхибитори (вж. точка 4.4 Хеморагичен риск). Хеморагичните усложнения може да се проявят като слабост, бледност, замаяност, главоболие или необяснимо подуване, диспнея и необясним шок.

Съобщава се за познати усложнения с кръвене, като компартмент синдром и остра бъбречна недостатъчност поради хипоперфузия и свързана с антикоагуланти нефропатия при пациенти с предразполагащи рискови фактори, във връзка с дабигатран етексилат. Следователно, трябва да се отчита вероятността за хеморагия при оценката на състоянието на всеки антикоагулиран пациент. За възрастни пациенти има налично специфично неутрализиращо средство за дабигатран, идаруизумаб, в случай на неконтролируемо кръвене (вж. точка 4.9).

Таблица 11 показва броя (%) на пациентите с кръвене, като нежелана лекарствена реакция по време на периода на лечение в двете основни клинични проучвания за показанието първична превенция на VTE след протезиране на тазобедрена или колянна става, в зависимост от дозата.

Таблица 11: Брой (%) пациенти с кръвене, като нежелана лекарствена реакция

	Дабигатран етексилат 150 mg N (%)	Дабигатран етексилат 220 mg N (%)	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)
Всякакво 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 дабигатран етексилат. Тъй като нежеланите реакции са съобщавани при постмаркетинговото наблюдение от популация с неустановен размер, честотата им не може да бъде достоверно определена. Честотата на съобщаване е изчислена на 7 събития на 1 милион пациентогодини за агранулоцитоза и 5 събития на 1 милион пациентогодини за неутропения.

Педиатрична популация

Безопасността на дабигатран етексилат при лечението на VTE и превенция на рецидивиращи

VTE при педиатрични пациенти е проучена в две изпитвания фаза III (DIVERSITY и 1160.108). Общо 328 педиатрични пациенти са лекувани с дабигатран етексилат. Пациентите са получавали адаптирани според възрастта и телесното тегло дози от съобразена с възрастта лекарствена форма на дабигатран етексилат.

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

Общо 26 % от педиатричните пациенти, лекувани с дабигатран етексилат за VTE и за превенция на рецидивиращи VTE, са получили нежелани реакции.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В таблица 12 са показани нежеланите реакции, установени в проучванията при лечение на VTE и превенция на рецидивиращи VTE при педиатрични пациенти. Те са групирани по системно-органен клас (SOC) и по честота с използване на 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 12: Нежелани реакции

	Честота
SOC/Предпочитан термин	лечение на VTE и превенция на рецидивиращи VTE при педиатрични пациенти
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Анемия	Чести
Понижен хемоглобин	Нечести
Тромбоцитопения	Чести
Понижен хематокрит	Нечести
Неутропения	Нечести
Агранулоцитоза	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	
Лекарствена свръхчувствителност	Нечести
Обрив	Чести
Пруритус	Нечести
Анафилактична реакция	С неизвестна честота
Ангиедем	С неизвестна честота
Уртикария	Чести
Бронхоспазъм	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	
Вътречерепна хеморагия	Нечести
Съдови нарушения	
Хематом	Чести
Хеморагия	С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Епистаксис	Чести
Хемофтиза	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	
Стомашно-чревна хеморагия	Нечести
Абдоминална болка	Нечести
Диария	Чести
Диспепсия	Чести
Гадене	Чести
Ректална хеморагия	Нечести
Хемороидална хеморагия	С неизвестна честота

Стомашно-чревна язва, включително езофагеална язва	С неизвестна честота
Гастроезофагит	Нечести
Гастроезофагеална рефлуксна болест	Чести
Повръщане	Чести
Дисфагия	Нечести
Хепатобилиарни нарушения	
Нарушена чернодробна функция/Отклонения във функционалните чернодробни показатели	С неизвестна честота
Повишение на аланин аминотрансферазата	Нечести
Повишение на аспартат аминотрансферазата	Нечести
Повишени чернодробни ензими	Чести
Хипербилирубинемия	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Кожни кръвоизливи	Нечести
Алоpecia	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Хемартроза	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Урогенитална хеморагия, включително хематурия	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Хеморагия на мястото на инжектиране	С неизвестна честота
Хеморагия на мястото на поставяне на катетъра	С неизвестна честота
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Травматична хеморагия	Нечести
Хеморагия на мястото на инцизия	С неизвестна честота

Реакции на кръвене

В две изпитвания фаза III при показанието лечение на VTE и превенция на рецидивиращи VTE при педиатрични пациенти общо 7 пациенти (2,1 %) са имали събитие на голямо кръвене, 5 пациенти (1,5 %) са имали събитие на клинично значимо неголямо кръвене, а 75 пациенти (22,9 %) са имали събитие на незначително кръвене. Като цяло честотата на събитията на кръвене е по-висока при възрастната група (12 до < 18 години: 28,6 %), отколкото в групите с по-малка възраст (от раждането до < 2 години: 23,3 %; 2 до < 2 години: 16,2 %). Голямо или тежко кръвене, независимо от мястото на възникване, може да доведе до инвалидизиране, животозастрашаващо състояние или дори летален изход.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Дози дабигатран етексилат, надвишаващи препоръчителните дози, излагат пациента на повишен риск от кръвене.

При съмнение за предозиране провеждането на коагулационен тест може да помогне за определяне на риска от кървене (вж. точка 4.4 и 5.1). Калибриран количествен dTT тест или многократни dTT измервания позволяват предвиждане на времето, когато ще бъдат достигнати определени нива на дабигатран (вж. точка 5.1), също в случай че са предприети допълнителни мерки – напр. диализа.

Прекомерната антикоагулация може да изисква преустановяване на лечението с дабигатран етексилат. Тъй като дабигатран се екскретира предимно чрез бъбреците, трябва да се поддържа достатъчна диуреза. Тъй като свързването с протеини е в ниска степен, дабигатран може да бъде диализиран; има ограничен клиничен опит, демонстриращ ползата от този подход в клинични проучвания (вж. точка 5.2).

Овладяване на усложнения с кървене

В случай на хеморагични усложнения лечението с дабигатран етексилат трябва да бъде преустановено, а причината за кървенето – изследвана. По преценка на лекуващия лекар и в зависимост от клиничната ситуация трябва да се предприеме подходящо поддържащо лечение, като хирургична хемостаза или заместване на кръвен обем.

При възрастни пациенти в случаи, когато е необходимо бързо неутрализиране на антикоагулантния ефект на дабигатран, може да се използва специфичното неутрализиращо средство (идаруцизумаб), което антагонизира 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. Има някои експериментални доказателства в подкрепа на ролята на тези лекарствени продукти в обръщане на антикоагулантния ефект на дабигатран, но данните за ползата им в клинични условия, както и за възможния риск от рибунд тромбоемболизъм, са много ограничени. Коагулационните тестове могат да станат ненадеждни след приложение на препоръчителните концентрати на коагулационни фактори. Трябва да се внимава при тълкуването на тези тестове. Трябва да се обмисли приложение на тромбоцитна маса в случаите, когато има тромбоцитопения или са били използвани дългодействащи антитромботични лекарствени продукти. Цялото симптоматично лечение трябва да се прилага по преценка на лекаря.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Дабигатран етексилат е малка молекула предлекарство, което не показва фармакологична активност. След перорално приложение дабигатран етексилат се абсорбира бързо и се превръща в дабигатран чрез катализирана от естераза хидролиза в плазмата и в черния дроб. Дабигатран е мощен, конкурентен, обратим, директен тромбинов инхибитор и е основното вещество с активно действие в плазмата.

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

Фармакодинамични ефекти

In vivo и *ex vivo* проучвания при животни демонстрират антитромбозна ефикасност и антикоагулантна активност на дабигатран след интравенозно приложение и на дабигатран етексилат след перорално приложение при различни животински експериментални модели на тромбоза.

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

Калибрираният количествен тест ТТ чрез разреждане (dTT) дава оценка за плазмената концентрация на дабигатран, която може да бъде сравнена с очакваните плазмени концентрации на дабигатран. В случай че калибрираният dTT тест покаже резултат за плазмената концентрация на дабигатран, който е на или под границата на количественото определяне, следва да се обмисли провеждане на допълнително изследване на коагулацията, например ТТ, ЕСТ или аРТТ.

ЕСТ може да осигури директна оценка на активността на директните тромбинови инхибитори.

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

Като цяло, може да се приеме, че тези показатели за антикоагулантна активност могат да отразят нивата на дабигатран, както и да предоставят насоки за оценката на риска от кървене, т.е. над 90^{ия} персентил на най-ниските нива на дабигатран или коагулационен тест, като най-ниски измерени стойности на аРТТ (за праговете на аРТТ вж. точка 4.4, таблица 4), може да се асоциира с повишен риск от кървене.

Първична превенция на VTE при ортопедична хирургия

Стационарната средна геометрична пикова плазмена концентрация (след ден 3) на дабигатран, измерена около 2 часа след приложение на 220 mg дабигатран етексилат, е 70,8 ng/ml, с граници 35,2-162 ng/ml (в интервала 25-ти-75-ти персентил). Средната геометрична най-ниска концентрация на дабигатран, измерена в края на дозовия интервал (т.е. 24 часа след доза дабигатран 220 mg), е средно около 22,0 ng/ml, с граници 13,0-35,7 ng/ml (в интервала 25-ти-75-ти персентил).

В едно специално проучване само при пациенти с умерено бъбречно увреждане (CrCL 30-50 ml/min), лекувани с дабигатран етексилат 150 mg веднъж дневно, средната геометрична най-ниска концентрация на дабигатран, измерена в края на дозовия интервал, е средно 47,5 ng/ml, с граници 29,6-72,2 ng/ml (в интервала 25-ти-75-ти персентил).

При пациенти, лекувани с 220 mg дабигатран етексилат веднъж дневно за превенция на VTE след протезиране на тазобедрена или колянна става,

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

ЕСТ не е измервано при пациенти, лекувани с 220 mg дабигатран етексилат веднъж дневно за превенция на VTE след протезиране на тазобедрена или колянна става.

Клинична ефикасност и безопасност

Етнически произход

Не се наблюдават клинично значими етнически разлики между пациентите от европеидната

раса, с афро-американски, латино-американски, японски или китайски произход.

Клинични проучвания върху превенцията на VTE след протезиране на големи стави

Пациенти, подложени на планова голяма ортопедична операция в 2 големи рандомизирани, паралелно-групови, двойно-слепи, доза-потвърждаващи проучвания (при едното – протезиране на колянната става, а при другото – на тазобедрената става), получават 75 mg или 110 mg дабигатран етексилат 1-4 часа след операцията, а след това по 150 или 220 mg веднъж дневно, при гарантирана хемостаза, или 40 mg еноксапарин в деня преди операцията, а след това – веднъж дневно.

В проучването RE-MODEL (протезиране на колянна става) лечението продължава 6-10 дни, а в проучването RE-NOVATE (протезиране на тазобедрената става) – 28-35 дни. Общият брой лекувани пациенти е съответно 2 076 (колянна става) и 3 494 (тазобедрена става).

Съчетанието от общата смъртност поради VTE (включително белодробен емболизъм (pulmonary embolism, PE), проксимална и дистална дълбока венозна тромбоза (deep vein thrombosis, DVT) – симптомна или асимптомна, установена чрез рутинна венография) и смъртността поради всякаква причина представлява първичната крайна точка и на двете проучвания. Съчетанието от голям VTE (включително PE и проксимален DVT – симптомна или асимптомна, установена чрез рутинна венография) и смъртност поради VTE представлява вторична крайна точка и се счита, че има по-голямо клинично значение.

Резултатите от двете проучвания показват, че антитромбозният ефект на 220 mg и 150 mg дабигатран етексилат не отстъпва статистически на еноксапарин по отношение на общия VTE и общата смъртност. Крайният резултат за случаите на голям VTE и смъртност поради VTE при доза 150 mg е малко по-лош, отколкото при еноксапарин (таблица 13). Подобри резултати се наблюдават при доза 220 mg, където крайният резултат за голям VTE е малко по-добър, отколкото при еноксапарин (таблица 13).

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

Няма разлики в данните за ефикасност и безопасност между мъже и жени в клиничните проучвания фаза 3.

В изследваната популация пациенти на RE-MODEL и RE-NOVATE (5 539 лекувани пациенти), 51 % имат придружаваща хипертония, 9 % имат придружаващ диабет, 9 % имат придружаващо заболяване на коронарната артерия и 20 % имат анамнеза за венозна недостатъчност. Нито едно от тези заболявания не показва въздействие върху ефектите на дабигатран за VTE превенция или честотата на кървене.

Данните за крайната точка „голям VTE и смъртност поради VTE“ са хомогенни по отношение на първичната крайна точка за ефикасност и са показани в таблица 13.

Данните за крайната точка „обща смъртност поради VTE и смъртност поради всякаква причина“ са показани в таблица 14.

Данните за крайните точки „установени събития на голямо кървене“ са показани в таблица 15 по-долу.

Таблица 13: Анализ на случаите на голям VTE и смъртност поради VTE през терапевтичната фаза на проучванията RE-MODEL и RE-NOVATE при ортопедични операции

Изпитване	Дабигатран етексилат 220 mg	Дабигатран етексилат 150 mg	Еноксапарин 40 mg
RE-NOVATE (тазобедрена става)			
Бр. лекувани пациенти	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)			
Бр. лекувани пациенти	506	527	511
Честота (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Коефициент на риска спрямо еноксапарин	0,73	1,08	
95 %CI	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

Таблица 14: Анализ на общата смъртност поради VTE и на смъртността поради всякаква причина през терапевтичната фаза на проучванията RE-NOVATE и RE-MODEL при ортопедични операции

Изпитване	Дабигатран етексилат 220 mg	Дабигатран етексилат 150 mg	Еноксапарин 40 mg
RE-NOVATE (тазобедрена става)			
Бр. лекувани пациенти	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)			
Бр. лекувани пациенти	503	526	512
Честота (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Коефициент на риска спрямо еноксапарин	0,97	1,07	
95 %CI	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Таблица 15: Събития на голямо кървене в зависимост от 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)			
Бр. лекувани пациенти	1 146	1 163	1 154
Събития на голямо кървене (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (коляно)			
Бр. лекувани пациенти	679	703	694
Събития на голямо кървене (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Клинични изпитвания за превенцията на тромбоемболизъм при пациенти със сърдечни клапни протези

В изпитване фаза II дабигатран етексилат и варфарин са проучени при общо 252 пациенти, претърпели наскоро хирургична операция за поставяне на механична сърдечна клапа (т.е. в

рамките на настоящата им хоспитализация), както и при пациенти, претърпели операция за поставяне на механична сърдечна клапа преди повече от три месеца. Повече тромбоемболични събития (основно инсулти и симптомни/асимптомни тромбози на протезираните клапи) и повече събития на кървене са наблюдавани при дабигатран етексилат в сравнение с варфарин. При пациентите в ранния постоперативен период, голямото кървене се е проявявало основно като хеморагичен перикарден излив, по-специално при пациенти, започнали прием на дабигатран етексилат скоро (на 3-тия ден) след хирургичната операция за смяна на сърдечна клапа (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Клинични проучвания при превенция на VTE след протезиране на големи стави

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ дабигатран етексилат, във всички подгрупи на педиатричната популация при превенция на тромбоемболични събития за показанието първична превенция на VTE при пациенти, които са били подложени на планово цялостно протезиране на тазобедрена става или цялостно протезиране на колянна става (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

Лечение на VTE и превенция на рецидивиращи VTE при педиатрични пациенти

Проучването DIVERSITY е проведено, за да демонстрира ефикасността и безопасността на дабигатран етексилат в сравнение със стандартно лечение (standard of care, SOC) на VTE при педиатрични пациенти от раждането до под 18-годишна възраст. Според дизайна проучването е открито, рандомизирано проучване с паралелни групи за доказване на не по-малка ефикасност. Включените за участие пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават съобразена с възрастта лекарствена форма (капсули, обвити гранули или перорален разтвор) на дабигатран етексилат (с дози, адаптирани според възрастта и телесното тегло) или SOC с нискомолекулни хепарини (LMWH) или антагонисти на витамин К (VKA), или фондапаринукс (1 пациент на 12 години). Първичната крайна точка е съставна крайна точка от пациенти с пълно разтваряне на тромба, с липса на рецидивиращо VTE и с липса на смъртност, свързана с VTE. Критериите за изключване включват активен менингит, енцефалит и вътречерепен абсцес. Общо 267 пациенти са рандомизирани. От тях 176 пациенти са лекувани с дабигатран етексилат, а 90 пациенти с SOC (1 рандомизиран пациент не е лекуван). 168 пациенти са на 12 до под 18 години, 64 пациенти са на 2 до под 12 години, а 35 пациенти са под 2-годишна възраст.

От рандомизираните 267 пациенти 81 пациенти (45,8 %) в групата на дабигатран етексилат и 38 пациенти (42,2 %) в групата на SOC отговарят на критериите за съставната първична крайна точка (пълно изчистване на тромба, липса на рецидивиращо VTE и липса на смъртност, свързана с VTE). Съответната разлика в честотата показва не по-малка ефикасност на дабигатран етексилат в сравнение с SOC. Съвместими резултати като цяло са наблюдавани и в подгрупите: няма значителни различия в ефекта от лечението за подгрупите по възраст, пол, географска област и наличие на определени рискови фактори. За 3-те различни възрастови страти съотношението на пациентите, постигнали първичната крайна точка за ефикасност в групите съответно на дабигатран етексилат и SOC, е 13/22 (59,1 %) и 7/13 (53,8 %) при пациентите на възраст от раждането до < 2 години, 21/43 (48,8 %) и 12/21 (57,1 %) при пациентите на възраст 2 до < 12 години и 47/112 (42,0 %) и 19/56 (33,9 %) при пациентите на възраст 12 до < 18 години. Потвърдени събития на голямо кървене са съобщени за 4 пациенти (2,3 %) в групата на дабигатран етексилат и 2 пациенти (2,2 %) в групата на SOC. Няма статистически значима разлика във времето до поява на първо събитие на голямо кървене. Тридесет и осем пациенти (21,6 %) в групата на дабигатран етексилат и 22 пациенти (24,4 %) в групата на SOC имат потвърдено събитие на кървене, като при повечето от тях то е категоризирано като незначително. Комбинираната крайна точка на потвърдено събитие на голямо кървене (major bleeding event, MBE) или клинично значимо неголямо (clinically relevant non-major, CRNM) кървене (когато пациентите са на лечение) са съобщени за 6 (3,4 %) пациенти в групата на дабигатран етексилат и 3 (3,3 %) пациенти в групата на SOC.

Едно открито, проспективно, кохортно, многоцентрово проучване за безопасност фаза III с едно рамо (1160.108) е проведено за оценка на безопасността на дабигатран етексилат при превенция на рецидивиращ VTE при педиатрични пациенти от раждането до под 18-годишна възраст. Пациенти, които са се нуждаели от по-нататъшно антикоагулантно лечение поради наличие на клиничен рисков фактор след завършване на началното лечение за потвърден VTE (за най-малко 3 месеца) или след завършване на проучването DIVERSITY, са включени в проучването. Подходящите за включване пациенти са получавали адаптирани според възрастта и телесното тегло дози от съобразена с възрастта лекарствена форма (капсули, обвити гранули или перорален разтвор) на дабигатран етексилат до елиминиране на клиничния рисков фактор или до максимум 12 месеца. Първичните крайни точки на проучването са рецидив на VTE, събития на голямо или незначително кървене и смъртност (обща и във връзка с тромботични или тромбоемболични събития) на 6 и 12 месеца. Изходите от събитията са потвърдени от независима, заслепена комисия за оценка.

Общо 214 пациенти са включени в проучването. От тях 162 пациенти са във възрастова страта 1 (от 12 до под 18 години), 43 пациенти са във възрастова страта 2 (от 2 до под 12 години) и 9 пациенти са във възрастова страта 3 (от раждането до под 2-годишна възраст). По време на периода на лечение 3 пациенти (1,4 %) са развили потвърден от комисията рецидив на VTE в рамките на първите 12 месеца след започване на лечението. Потвърдени от комисията събития на кървене по време на периода на лечение са съобщени за 48 пациенти (22,5 %) в рамките на първите 12 месеца. Повечето събития на кървене са незначителни. При 3 пациенти (1,4 %) има потвърдено от комисията събитие на голямо кървене в рамките на първите 12 месеца. При 3 пациенти (1,4 %) има потвърдено от комисията събитие на CRNM кървене в рамките на първите 12 месеца. Няма смъртни случаи по време на периода на лечение. По време на периода на лечение 3 пациенти (1,4 %) са развили посттромботичен синдром (post-thrombotic syndrome, PTS) или са имали влошаване на PTS в рамките на първите 12 месеца.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение дабигатран етексилат бързо и напълно се превръща в дабигатран, който е активната форма в плазмата. Разцепването на предлекарството дабигатран етексилат чрез катализирана от естераза хидролиза до активното вещество дабигатран е преобладаващата метаболитна реакция. 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 нарастване на плазмените концентрации с достигане на C_{max} в рамките на 0,5 и 2,0 часа след приложението.

Абсорбция

Проучване, оценяващо постоперативната абсорбция на дабигатран етексилат 1-3 часа след операция, демонстрира относително бавна абсорбция в сравнение с тази при здрави доброволци, показвайки плавен профил плазмена концентрация-време без високи пикови плазмени концентрации. Пикови плазмени концентрации се достигат 6 часа след приложението в постоперативния период поради допринасящи фактори, като например анестезия, стомашно-чревна пареза и хирургични ефекти, независимо от пероралната лекарствена форма. Друго проучване демонстрира, че бавна и закъсняваща абсорбция обикновено се наблюдава само в деня на операцията. На следващите дни абсорбцията на дабигатран е бърза и пикови плазмени концентрации се достигат 2 часа след приложение на лекарствения продукт.

Храната не повлиява бионаличността на дабигатран етексилат, но забавя времето до пиковите плазмени концентрации с 2 часа.

C_{max} и AUC са пропорционални на дозата.

Бионаличността след перорално приложение може да се повиши със 75 % след приложение на единична доза и с 37 % в стационарно състояние, в сравнение с референтната капсулна форма, когато пелетите се приемат без капсулата от хипромелоза (HPMC). Следователно целостта на

капсулите от НРМС винаги трябва да е запазена при клинична употреба, за да се избегне неумишленото 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 означава, че дабигатран има умерено тъканно разпределение.

Биотрансформация

Метаболизмът и екскрецията на дабигатран са проучени при здрави мъже доброволци след единична интравенозна доза дабигатран, белязан с радиоактивен изотоп. След интравенозната доза произхождащата от дабигатран радиоактивност се елиминира главно с урината (85 %). Фекалната екскреция отговаря на 6 % от приложената доза. До 168 часа след приложение на дозата общата радиоактивност се възстановява в рамките на 88-94 % от приложената доза. Дабигатран се подлага на конюгация, при което се образуват фармакологично активни ацилглюкурониди. Съществуват четири позиционни изомера, 1-О, 2-О, 3-О, 4-О-ацилглюкуронид, всеки от които съставлява по-малко от 10% от общото количество дабигатран в плазмата. Следи от други метаболити се установяват само с високочувствителни аналитични методи. Дабигатран се елиминира главно в непроменен вид с урината с приблизителна скорост 100 ml/min, съответстваща на скоростта на гломерулна филтрация.

Елиминиране

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

Специални популации

Бъбречна недостатъчност

В 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 наблюдаваните в популация без бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Таблица 16: Полуживот на общия дабигатран при здрави индивиди и индивиди с нарушена бъбречна функция

Скорост на гломеруларната филтрация (CrCL) [ml/min]	Среден геометричен (gCV%; граници) 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)

Допълнително, експозицията на дабигатран (най-ниска и пикова) е оценена в едно проспективно, открито, рандомизирано, фармакокинетично проучване при пациенти с неклапно предсърдно мъждене (NVAf) с тежко бъбречно увреждане (определено като креатининов клирънс [CrCl] 15-30 ml/min), получаващи дабигатран етексилат 75 mg два пъти дневно.

Този режим е довел до най-ниска средна геометрична концентрация 155 ng/ml (gCV 76,9%), измерена непосредствено преди приложението на следващата доза, и до пикова средна геометрична концентрация 202 ng/ml (gCV 70,6 %), измерена два часа след приложението на последната доза.

Клирънсът на дабигатран чрез хемодиализа е изследван при 7 възрастни пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD), без предсърдно мъждене. Диализата е проведена със 700 ml/min диализен дебит, продължителност четири часа и скорост на кръвния ток 200 ml/min или 350-390 ml/min. Това води до отстраняване съответно на 50% до 60% от концентрацията на дабигатран. Количеството на веществото, отстранено чрез диализа, е пропорционално на скоростта на кръвния ток, при скорост на кръвния ток до 300 ml/min. Антикоагулантната активност на дабигатран намалява с намаляване на плазмените концентрации и ФК/ФД връзката не е засегната от процедурата.

Пациенти в старческа възраст

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

Чернодробно нарушение

Не се наблюдава промяна в експозицията на дабигатран при 12 възрастни пациенти 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 са около 20 % по-ниски при възрастни пациенти с телесно тегло > 100 kg в сравнение с 50-100 kg. Мнозинството (80,8%) от индивидите са в категорията ≥ 50 kg и < 100 kg, без установена ясна разлика (вж. точки 4.2 и 4.4). При възрастни пациенти с телесно тегло < 50 kg клиничните данни са ограничени.

Пол

Експозицията на активното вещество в проучванията за първична превенция на VTE е около 40 % до 50 % по-висока при пациенти от женски пол, но не се препоръчва корекция на дозата.

Етнически произход

Няма клинично значими междуетнически различия между пациенти от европейската раса, пациенти с афро-американски, латино-американски, японски и китайски произход по отношение на фармакокинетиката и фармакодинамиката на дабигатран.

Педиатрична популация

При перорално приложение на дабигатран етексилат, според определения в протокола алгоритъм за дозиране, експозицията е в рамките на тази, наблюдавана при възрастни с DVT/PE. Сборният анализ от фармакокинетични данни от проучванията DIVERSITY и 1160.108 показва, че средните геометрични най-ниски експозиции са 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml и 99,1 ng/ml съответно при 0 до < 2 -годишни, 2 до < 12 -годишни и 12 до < 18 -годишни педиатрични пациенти с VTE.

Фармакокинетични взаимодействия

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

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

Ефект върху фертилитета при женски животни е наблюдаван под формата на намаляване на броя на имплантациите и повишаване на предимплантационните загуби при доза 70 mg/kg (5-кратното ниво на плазмена експозиция при пациенти). При дози, които са токсични за майките (5- до 10-кратното ниво на плазмена експозиция при пациенти), при плъхове и зайци се наблюдава намаляване на телесното тегло и жизнеспособността на фетуса, заедно с повишаване на феталните вариации. В пренаталните и постнаталните проучвания е наблюдавано повишаване на феталната смъртност при дози, които са токсични за майките (доза, съответстваща на 4 пъти по-високо ниво на плазмена експозиция от наблюдаваното при пациенти).

В едно проучване за ювенилна токсичност при плъхове от порода Wistar смъртността е свързана със събития на кървене при подобни нива на експозиция, при които е наблюдавано кървене при възрастните животни. Счита се, че както при възрастните, така и при младите плъхове смъртността е свързана със засилената фармакологична активност на дабигатран във връзка с упражняването на механични сили по време на прилагането и третирането. Данните от проучването за ювенилна токсичност не показват нито повишена чувствителност към токсични прояви, нито токсичност, специфична за ювенилни животни.

Дългосрочните токсикологични проучвания при плъхове и мишки не показват данни за туморогенен потенциал на дабигатран до максимални дози 200 mg/kg.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Винена киселина (E334)

Хипромелоза (E464)

Талк (E553b)

Хидроксипропилцелулоза (E463)

Кроскармелоза натрий (E468)

Магнезиев стеарат (E572)

Състав на капсулата

Титанов диоксид (E171)

Хипромелоза (E464)

Черно печатно мастило

Шеллак (E904)

Пропиленгликол (E1520)

Черен железен оксид (E172)

Калиев хидроксид (E525)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

Бутилка: След първото отваряне: 60 дни

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

OPA/Al/сушител PE-PET/Al/PE блистери, съдържащи 10, 30 и 60 твърди капсули в картонена кутия.

OPA/Al/сушител PE-PET/Al/PE перфорирани блистери с единични дози, съдържащи 10 × 1, 30 × 1 и 60 × 1 твърда капсула в картонена кутия.

Полипропиленова бутилка със защитена от деца запушалка, съдържаща 60 твърди капсули в картонена кутия.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6a Planta
Barcelona, 08039
Испания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1665/001
EU/1/22/1665/002
EU/1/22/1665/003
EU/1/22/1665/004
EU/1/22/1665/005
EU/1/22/1665/006
EU/1/22/1665/025

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

Дата на първо разрешаване: 26 май 2023 г.

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 Accord 110 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа дабигатран етексилат мезилат, еквивалентен на 110 mg дабигатран етексилат (dabigatran etexilate).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула).

Капсула размер 1 (приблизително 19×7 mm) с бяло непрозрачно капаче с отпечатано „MD“ и бяло непрозрачно тяло, с отпечатано „110“ с черно мастило, съдържаща смес от бели до светложълти пелети и светложълт гранулат.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Първична превенция на венозни тромбоемболични събития (VTE) при възрастни пациенти, подложени на планово цялостно протезиране на тазобедрена става или цялостно протезиране на колянна става.

Превенция на мозъчен инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене (NVAf) с един или повече рискови фактори, като предшестващ мозъчен инсулт или преходна исхемична атака (ТИА); възраст ≥ 75 години; сърдечна недостатъчност (клас по NYHA $\geq$ II); захарен диабет; хипертония.

Лечение на дълбока венозна тромбоза (DVT) и белодробен емболизъм (PE), както и превенция на рецидиви на DVT и PE при възрастни пациенти.

Лечение на VTE и превенция на рецидивиращи VTE при педиатрични пациенти от момента, в който станат способни да поглъщат мека храна до под 18-годишна възраст.

За подходящи за с възрастта дозови форми вижте точка 4.2.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дабигатран етексилат Accord твърди капсули може да се използва при възрастни и педиатрични пациенти на 8 години или по-големи, които са способни да поглъщат капсулите цели. Други лекарствени форми могат да бъдат по-подходящи за приложение при тази популация, като обвити гранули, които може да се използват при деца под 12-годишна възраст, ако те са способни да поглъщат мека храна.

Когато се преминава от една лекарствена форма на друга, може да е необходимо да се промени дозата. Дозата, посочена в таблицата за дозиране за съответната лекарствена форма, трябва да се предписва въз основа на телесното тегло и възрастта на детето.

Първична превенция на VTE при ортопедична хирургия

Препоръчителните дози дабигатран етексилат и продължителността на терапията за първична превенция на VTE при ортопедична хирургия са показани в таблица 1.

Таблица 1: Препоръки за дозировката и продължителност на терапията за първична превенция на VTE при ортопедична хирургия

	Начало на лечението в деня на операцията, 1-4 часа след завършване на операцията	Поддържаща доза, приложението на която започва в първия ден след операцията	Продължителност на приложението на поддържащата доза
Пациенти след планово протезиране на колянна става	една капсула от 110 mg дабигатран етексилат	220 mg дабигатран етексилат, веднъж дневно, приети под формата на 2 капсули от 110 mg	10 дни
Пациенти след планово протезиране на тазобедрена става			28-35 дни
<u>Препоръчва се намаляване на дозата</u>			
Пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCL) 30-50 ml/min)	една капсула от 75 mg дабигатран етексилат	150 mg дабигатран етексилат веднъж дневно, приети под формата на 2 капсули от 75 mg	10 дни (протезиране на колянна става) или 28-35 дни (протезиране на тазобедрена става)
Пациенти, които получават съпътстващо верапамил*, амиодарон, хинидин			
Пациенти на или над 75-годишна възраст			

*При пациенти с умерено бъбречно увреждане на съпътстващо лечение с верапамил, вижте Специални популации.

И при двата вида протезиране, ако не е осигурена хемостаза, началото на лечението трябва да бъде отложено. Ако лечението не е започнато в деня на операцията, то трябва да започне с 2 капсули веднъж дневно.

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

При всички пациенти и особено в старческа възраст (> 75 години), тъй като бъбречното увреждане може да е често срещано в тази възрастова група:

- Преди започване на лечение с дабигатран етексилат бъбречната функция трябва да бъде оценена чрез изчисляване на креатининовия клирънс (CrCL), 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 също и при съмнения за влошаване на бъбречната функция по време на лечението (напр. хиповолемия, дехидратация, и при съпътстваща 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 се продължи с останалите ежедневни дози дабигатран етексилат по същото време на следващия ден.

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

Прекратяване на приема на дабигатран етексилат

Лечението с дабигатран етексилат не трябва да се прекъсва 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

Преминане от лечение с дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант:
Препоръчва се изчакване от 24 часа след последната доза преди преминане от дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант (вж. точка 4.5).

Преминане от лечение с парентерален антикоагулант към дабигатран етексилат:
Парентералният антикоагулант трябва да се прекъсне и да се започне дабигатран етексилат 0-2 часа преди часа, назначен за приемането на следващата доза от алтернативното лекарствено средство, или при прекратяване на лечението, в случай на непрекъснато лечение (напр. нефракциониран интравенозен 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 и слаби до умерени инхибитори на P-гликопротеина (P-gp), напр. амиодарон, хинидин или верапамил

Дозата трябва да бъде намалена, както е посочено в таблица 1 (вж. също точки 4.4 и 4.5). В този случай, дабигатран етексилат и тези лекарствени продукти трябва да бъдат приемани по едно и също време.

При пациенти с умерено бъбречно увреждане и съпътстващо лекувани с верапамил, дозата на дабигатран етексилат трябва да се намали 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).

Телесно тегло

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

Пол

Не се налага коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на дабигатран етексилат в педиатричната популация за показанието първична превенция на VTE при пациенти, които са били подложени на планово цялостно протезиране на тазобедрена става или цялостно протезиране на колянна става.

Превенция на мозъчен инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF с един или повече рискови фактори (SPAF)

Лечение на DVT и PE, както и превенция на рецидиви на DVT и PE при възрастни пациенти (DVT/PE)

Препоръчителните дози дабигатран етексилат при показанията SPAF, DVT и PE са показани в таблица 2.

Таблица 2: Препоръки за дозировката при SPAF, DVT и PE

	Препоръка за дозировката
Превенция на мозъчен инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF с един или повече рискови фактори (SPAF)	300 mg дабигатран етексилат, приемани като една капсула от 150 mg два пъти дневно
Лечение на DVT и PE, както и превенция на рецидиви на DVT и PE при възрастни пациенти (DVT/PE)	300 mg дабигатран етексилат, приемани като 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 220 mg дабигатран етексилат, приемана като една капсула от 110 mg два пъти дневно
Пациенти, които приемат съпътстващо верапамил	
<u>Трябва да се обсъди намаляване на дозата</u>	
Пациенти на възраст между 75-80 години	Трябва да се избере дневна доза 300 mg или 220 mg дабигатран етексилат, базирайки се на индивидуалната 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	

За DVT/PE препоръката за прилагане на 220 mg дабигатран етексилат, приемани като една капсула от 110 mg два пъти дневно, се основава на фармакокинетични и фармакодинамични анализи и не е проучвана в клинични условия. Вижте по-долу и точки 4.4, 4.5, 5.1 и 5.2.

В случай на непоносимост към дабигатран етексилат пациентите трябва да бъдат инструктирани да се консултират веднага с лекуващия си лекар, за да бъде предприето приемливо алтернативно лечение за превенция на мозъчен инсулт и системен емболизъм, асоциирани с предсърдно мъждене, или за DVT/PE.

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

При всички пациенти и особено в старческа възраст (> 75 години), тъй като бъбречното увреждане може да е често срещано в тази възрастова група:

- Преди започване на лечение с дабигатран етексилат бъбречната функция трябва да бъде оценена чрез изчисляване на креатининовия клирънс (CrCL), 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 също и при съмнения за влошаване на бъбречната функция по време на лечението (напр. хиповолемия, дехидратация, и при съпътстваща употреба на някои лекарствени продукти).

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

- По време на лечение с дабигатран етексилат бъбречната функция трябва да бъде оценявана най-малко един път годишно или по-често, при необходимост, в определени клинични ситуации, когато има съмнения, че бъбречната функция може да се понижи или да се влоши (напр. хиповолемия, дехидратация, както и при съпътстваща 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 употреба

Продължителността на употребата на дабигатран етексилат при показанията SPAF, DVT и PE е показана в таблица 3

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

Показание	Продължителност на употреба
SPAF	Лечението трябва да е дългосрочно.
DVT/PE	Продължителността на лечението трябва да се определя индивидуално след внимателна оценка на ползата от лечението спрямо риска от кървене (вж. точка 4.4). Краткосрочно лечение (най-малко 3 месеца) трябва да се провежда при наличие на преходни рискови фактори (напр. скорошна хирургична операция, травма, обездвижване), а по-продължително лечение – при трайни рискови фактори или идиопатична DVT или PE.

Пропуснатата доза

Пропуснатата доза дабигатран етексилат може да се приеме до 6 часа преди следващата предписана доза. При по-малко от 6 часа до времето на следващия прием, пропуснатата доза не трябва да се приема.

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

Прекратяване на приема на дабигатран етексилат

Лечението с дабигатран етексилат не трябва да се прекъсва 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 изчакване от 12 часа след последната доза преди преминаване от дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с парентерален антикоагулант към дабигатран етексилат:

Парентералният антикоагулант трябва да се прекъсне и да се започне дабигатран етексилат 0-2 часа преди часа, назначен за приемането на следващата доза от алтернативното лекарствено средство, или при прекратяване на лечението, в случай на непрекъснато лечение (напр. нефракциониран интравенозен хепарин (UFH) (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с дабигатран етексилат към антагонисти на витамин К (VKA):

Моментът на започване на VKA трябва да се коригира спрямо CrCL както следва:

- CrCL $\geq$ 50 ml/min, приемът на VKA трябва да започне 3 дни преди прекъсването на дабигатран етексилат

- CrCL ≥ 30 -< 50 ml/min, приемът на VKA трябва да започне 2 дни преди прекъсването на дабигатран етексилат

Тъй като дабигатран етексилат може да повлияе на международното нормализирано съотношение (INR), INR ще отрази по-добре ефекта на VKA едва след спирането на дабигатран етексилат за най-малко 2 дни. Дотогава, INR стойностите трябва да се тълкуват с внимание.

Преминаване от лечение с VKA към дабигатран етексилат:

Приемът на VKA трябва да се преустанови. Дабигатран етексилат може да се прилага веднага щом INR е < 2,0.

Кардиоверзио (SPAF)

Пациентите могат да продължат приема на дабигатран етексилат по време на кардиоверзио.

Катетърна аблация на предсърдно мъждене (SPAF)

Липсват данни за лечението с дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно.

Перкутанна коронарна интервенция (PCI) със стентирание (SPAF)

Пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които са подложени на PCI със стентирание, могат да бъдат лекувани с дабигатран етексилат в комбинация с тромбоцитни антиагреганти, след като се постигне хемостаза (вж. точка 5.1).

Специални популации

Старческа възраст

За промени в дозата при тази популация вижте таблица 2 по-горе.

Пациенти с риск от кървене

Пациенти с повишен риск от кървене (вж. точки 4.4, 4.5, 5.1 и 5.2) трябва да бъдат строго клинично мониторираны (следене за признаци на кървене и анемия). Коригиране на дозата трябва да бъде решено по усмотрение на лекуващия лекар, след оценка на съотношението полза/риск за конкретния пациент (вж. таблица 2 по-горе). Коагулационен тест (вж. точка 4.4) може да помогне за идентифициране на пациентите 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 прилагане на намалена доза 220 mg, приемана като една капсула 110 mg два пъти дневно. При поява на клинично значимо кървене лечението трябва да се прекъсне.

Поради повишения риск от стомашно-чревно кървене при пациенти с гастрит, езофагит или гастроезофагиален рефлукс може да се обмисли намаляване на дозата (вж. таблица 2 по-горе и точка 4.4).

Бъбречно увреждане

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

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане (CrCL 50-≤ 80 ml/min). При пациенти с умерена бъбречна недостатъчност (CrCL 30-50 ml/min), препоръчителната доза дабигатран етексилат е също 300 mg, приемани като 1 капсула 150 mg два пъти дневно. Въпреки това, при пациенти с висок риск от кървене трябва да се обмисли намаляване на дозата дабигатран етексилат до 220 mg, приемани като една капсула 110 mg два пъти дневно (вж. точки 4.4 и 5.2). Внимателно клинично наблюдение се препоръчва при пациенти с бъбречно увреждане.

Съпътстваща употреба на дабигатран етексилат и слаби до умерени инхибитори на P-гликопротеина (P-gp), напр. амиодарон, хинидин или верапамил

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

Препоръчва се намаляване на дозата при пациенти, които приемат съпътстващо верапамил (вж. таблица 2 по-горе и точки 4.4 и 4.5). В такъв случай дабигатран етексилат и верапамил трябва да се приемат по едно и също време.

Телесно тегло

Не се налага коригиране на дозата (вж. точка 5.2), но се препоръчва внимателно клинично наблюдение при пациенти с телесно тегло < 50 kg (вж. точка 4.4).

Пол

Не се налага коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на дабигатран етексилат в педиатричната популация за показанието превенция на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAf.

Лечение на VTE и превенция на рецидивиращи VTE при педиатрични пациенти

При лечение на VTE при педиатрични пациенти лечението трябва да се започне след лечение с парентерален антикоагулант в продължение на най-малко 5 дни. При превенция на рецидивиращи VTE лечението трябва да се 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 е колкото се може по-близо до 12 часа.

Препоръчителната доза дабигатран етексилат капсули се определя въз основа на телесното тегло и възрастта на пациента, както е показано в таблица 4. Дозата трябва да се коригира въз основа на телесното тегло и възрастта с напредването на лечението.

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

Таблица 4: Единични и общи дневни дози дабигатран етексилат, в милиграми (mg), според телесното тегло в килограми (kg) и възрастта на пациента в години

Комбинации тегло/възраст		Единична доза в mg	Обща дневна доза в mg
Тегло в kg	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 150 mg или
четири капсули 75 mg
260 mg: една капсула 110 mg плюс една капсула 150 mg или
една капсула 110 mg плюс две капсули 75 mg
220 mg: две капсули 110 mg
185 mg: една капсула 75 mg плюс една капсула 110 mg
150 mg: една капсула 150 mg или
две капсули 75 mg

Оценка на бъбречната функция преди и по време на лечението

Преди започване на лечението трябва да се определи изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) по формулата Schwartz (методът, използван за оценка на креатинина, трябва да бъде проверен в местната лаборатория).

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

Пациенти с eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m² трябва да бъдат лекувани с доза съгласно таблица 4.

По време на лечението бъбречната функция трябва да се оценява при определени клинични ситуации, когато има съмнения, че бъбречната функция може да се понижи или да се влоши (напр. хиповолемия, дехидратация, както и при съпътстваща употреба на определени лекарствени продукти и др.).

Продължителност на употреба

Продължителността на лечението трябва да се определя индивидуално в зависимост от оценката полза/риск.

Пропуснатата доза

Пропуснатата доза дабигатран етексилат може да се приеме до 6 часа преди следващата предписана доза. При оставащи по-малко от 6 часа до следващия прием, пропуснатата доза не трябва да се приема.

В никакъв случай не трябва да се приема двойна доза, за да се компенсират пропуснатите индивидуални дози.

Прекъсване на лечението с дабигатран етексилат

Лечението с дабигатран етексилат не трябва да се прекъсва без консултация с лекар. Пациентите или обгрижващите ги лица трябва да бъдат инструктирани да се свържат с лекуващия лекар, ако пациентът развие 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 преминаване от дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с парентерален антикоагулант към дабигатран етексилат: Парентералният антикоагулант трябва да се прекъсне и да се започне дабигатран етексилат 0-2 часа преди часа, определен за приложението на парентералния антикоагулант, или при прекратяване на лечението, в случай на непрекъснато лечение (напр. нефракциониран интравенозен хепарин (UFH) (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с дабигатран етексилат към антагонисти на витамин К (VKA): Пациентите трябва да започнат прием на VKA 3 дни преди прекъсването на дабигатран етексилат.

Тъй като дабигатран етексилат може да повлияе на международното нормализирано съотношение (INR), INR ще отрази по-добре ефекта на VKA едва след спирането на дабигатран етексилат за най-малко 2 дни. Дотогава, INR стойностите трябва да се тълкуват с внимание.

Преминаване от лечение с VKA към дабигатран етексилат:

Приемът на VKA трябва да се преустанови. Дабигатран етексилат може да се прилага 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 поглъщат 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 повиши риска от кървене (вж. точки 5.2 и 6.6).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Тежко бъбречно увреждане ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) при възрастни пациенти
- $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ при педиатрични пациенти
- Активно клинично значимо кървене
- Лезия или състояние, което се определя като значим рисков фактор за голямо кървене. Това може да включва настоящи или скорошни стомашно-чревни разязвявания, наличие на злокачествени новообразувания с висок риск от кървене, скорошно мозъчно или гръбначно нараняване, скорошна мозъчна, гръбначна или очна хирургична интервенция, скорошна вътречерепна хеморагия, известни или вероятни варици на хранопровода, артериовенозни малформации, съдови аневризми или големи вътрегръбначни или вътремозъчни съдови аномалии
- Съпътстващо лечение с някои други антикоагуланти, напр. нефракциониран хепарин (UFH), хепарини с ниско молекулно тегло (еноксапарин, далтепарин и др.), производни на хепарина (фондапаринукс и др.), антикоагуланти за перорално приложение (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), освен в специфични условия. Това са случаите на промяна на антикоагулантното лечение (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, за което се очаква да има отражение върху преживяемостта
- Съпътстващо лечение със следните мощни P-gp инхибитори: кетоконазол, циклоспорин, итраконазол, дронедарон и комбинацията с фиксирани дози глекапревир/пибрентасвир за системно приложение (вж. точка 4.5)
- Сърдечни клапни протези, изискващи антикоагулантно лечение (вж. точка 5.1)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хеморагичен риск

Дабигатран етексилат трябва да се прилага с повишено внимание при състояния с повишен риск от кървене или при съпътстваща употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата чрез инхибиране на тромбоцитната агрегация. По време на терапията кървене може да се появи навсякъде. При неочакван спад на хемоглобина и/или хематокрита, или спад на кръвното налягане, трябва да се извърши преглед за установяване мястото на кървене.

При възрастни пациенти в случаи на животозастрашаващо или неконтролирано кървене, когато е необходимо бързо неутрализиране на антикоагулантния ефект на дабигатран, може да се използва специфичното неутрализиращо средство идаруцизумаб. Ефикасността и безопасността на идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти. Дабигатран може да бъде отстранен посредством хемодиализа. При възрастни пациенти са възможни други опции като 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 изпитвания дабигатран етексилат се свързва с по-високи нива на голямо стомашно-чревно (СЧ) кървене. Повишен риск е наблюдаван при пациенти в старческа възраст (≥ 75 години) при схема на прилагане 150 mg два пъти дневно. Други рискови фактори (вж.

също таблица 5) включват съпътстващо лечение с инхибитори на тромбоцитната агрегация, като клопидогрел и ацетилсалицилова киселина (ASA) или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), както и наличието на езофагит, гастрит или гастроэзофагеален рефлукс.

Рискови фактори

Таблица 5 обобщава факторите, които могат да повишат хеморагичния риск.

Таблица 5: Фактори, които могат да повишат хеморагичния риск.

	Рискови фактори
Фармакодинамични и кинетични фактори	Възраст ≥ 75 години
Фактори, които повишават плазмените нива на дабигатран	<u>Главни:</u> - Умерено бъбречно увреждане при възрастни пациенти (30-50 ml/min CrCL) - Мощни P-гр инхибитори (вж. точки 4.3 и 4.5) - Съвместно прилагане на слаби до умерени P-гр инхибитори (напр. амиодарон, верапамил, хинидин и тикагрелор, вж. точка 4.5) <u>Второстепенни:</u> - Ниско телесно тегло (< 50 kg) при възрастни пациенти
Фармакодинамични взаимодействия (вж. точка 4.5)	- 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 хеморагичен риск	- Вродени или придобити нарушения на коагулацията - Тромбоцитопения или функционални тромбоцитни дефекти - Скорошна биопсия или голяма травма - Бактериален ендокардит - Езофагит, гастрит или гастроэзофагеален рефлукс

Съществуват ограничени данни при възрастни пациенти < 50 kg (вж. точка 5.2).

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

Предпазни мерки и овладяване на хеморагичния риск

За овладяване на усложнения с кървене вижте също точка 4.9.

Оценка на съотношението полза/риск

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

Наличните клинични данни за педиатрични пациенти с рискови фактори, включително пациенти с активен менингит, енцефалит и вътречерепен абсцес (вж. точка 5.1), са ограничени.

При такива пациенти дабигатран етексилат трябва да се дава само ако очакваната полза надвишава риска 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). Трябва да се внимава особено много, когато дабигатран етексилат се прилага съпътстващо с верапамил, амиодарон, хинидин или кларитромицин (P-гр инхибитори) и особено при поява на кървене, най-вече при пациенти с намалена бъбречна функция (вж. точка 4.5).

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

Прекъсване на лечението с дабигатран етексилат

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

Когато се появи тежко кървене, трябва да се прекрати лечението, да се изследва причината за кървенето и при възрастни пациенти може да се обмисли приложение на специфичното неутрализиращо средство (идаруцизумаб). Ефикасността и безопасността на идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти. Дабигатран може да бъде отстранен посредством хемодиализа.

Употреба на инхибитори на протонната помпа

Може да се обмисли приложение на инхибитор на протонната помпа (PPI) за превенция на СЧ кървене. При педиатрични пациенти трябва да се следват препоръките, описани в кратката характеристика на продукта 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 от полза за установяване на прекомерно висока експозиция на дабигатран при наличие на допълнителни рискови фактори.

Тромбиновото време чрез разреждане (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 вариационността между тестовете (вж. точка 5.1).

Тестът за определяне на международното нормализирано съотношение (international normalised ratio, INR) не е надежден при пациенти на лечение с дабигатран етексилат и има докладвани случаи с фалшиво положително повишение на INR. Затова INR тестове не трябва да бъдат провеждани.

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

Тест (най-ниска стойност)	Показание	
	Първична превенция на VTE при ортопедична операция	SPAF и DVT/PE
dTT [ng/ml]	> 67	> 200
ECT [x-пъти над горната граница на нормата]	Няма данни	> 3

аРТТ [х-пъти над горната граница на нормата]	> 1,3	> 2
INR	Не трябва да се провежда	Не трябва да се провежда

Употреба на фибринолитични лекарствени продукти за лечение на остър исхемичен инсулт
Употребата на фибринолитични лекарствени продукти за лечението на остър исхемичен инсулт може да се обсъди, ако стойностите на dTT, ECT или аРТТ не надвишават горната граница на нормата (ULN) според местните референтни граници.

Хирургични операции и интервенции

При пациенти, приемащи дабигатран етексилат, които са подложени на хирургична интервенция или инвазивни процедури, съществува риск от кървене. По тази причина хирургичните интервенции могат да наложат временно прекратяване на приемането на дабигатран етексилат.

Пациентите могат да продължат приема на дабигатран етексилат, когато са подложени на кардиоверзия. Липсват данни за лечението с дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно при пациенти, които са подложени на катетърна аблация на предсърдно мъждене (вж. точка 4.2).

Необходимо е повишено внимание, когато лечението временно се прекрати поради интервенции и се препоръчва мониториране на антикоагулацията. При пациенти с бъбречна недостатъчност клирънсът на дабигатран може да продължи по-дълго (вж. точка 5.2). Това трябва да се вземе предвид преди всяка процедура. В такива случаи коагулационен тест (вж. точки 4.4 и 5.1) може да помогне да се определи дали все още има нарушение на хемостазата.

Спешни хирургични операции или неотложни процедури

Приемът на дабигатран етексилат трябва да бъде временно прекратен. Ако е необходимо бързо неутрализиране на антикоагулантния ефект, може да се използва специфичното неутрализиращо средство на дабигатран (идаруцизумаб) за възрастни пациенти. Ефикасността и безопасността на идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти.

Дабигатран може да бъде отстранен посредством хемодиализа.

При преустановяване на терапията с дабигатран пациентите са изложени на тромботичен риск, свързан с основното им заболяване. Лечението с дабигатран етексилат може да се възобнови 24 часа след приложение на идаруцизумаб, ако пациентът е клинично стабилен и е постигната адекватна хемостаза.

Хирургични операции/интервенции при подостри състояния

Приемът на дабигатран етексилат трябва временно да се прекрати. По възможност, хирургичната операция/интервенция трябва да се отложи до изминаването на най-малко 12 часа след приема на последната доза. Ако хирургичната операция не може да се отложи, съществува повишен риск от кървене. Този риск трябва да се оцени спрямо спешността на интервенцията.

Планова хирургична операция

При възможност, приемът на дабигатран етексилат трябва да се прекрати най-малко 24 часа преди извършването на инвазивна или хирургична процедура. Прекратяване приема на дабигатран етексилат 2-4 дни преди хирургична операция трябва да се има предвид при пациенти с повишен риск от кървене или в случай на голяма операция, при която може да е необходима пълна хемостаза.

Таблица 7 обобщава правилата за прекратяване на приема преди инвазивни или хирургични процедури при възрастни пациенти.

Таблица 7: Правила за прекратяване на приема преди инвазивни или хирургични процедури при възрастни пациенти

Бъбречна функция (CrCL в ml/min)	Приблизителен полуживот (часове)	Приемът на дабигатран етексилат трябва да се спре преди планова хирургична операция	
		Висок риск от кървене или голяма хирургична операция	Стандартен риск
≥ 80	~ 13	2 дни предварително	24 часа предварително
$\geq 50 < 80$	~ 15	2-3 дни предварително	1-2 дни предварително
$\geq 30 < 50$	~ 18	4 дни предварително	2-3 дни предварително (> 48 часа)

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

Таблица 8: Правила за прекратяване на приема преди инвазивни или хирургични процедури при педиатрични пациенти

Бъбречна функция (eGFR в ml/min/1,73 m ²)	Спиране на дабигатран преди планова хирургична операция
> 80	24 часа предварително
50 – 80	2 дни предварително
< 50	Тези пациенти не са проучвани (вж. точка 4.3).

Спинална анестезия/епидурална анестезия/лумбална пункция

Процедури като спинална анестезия изискват пълноценна хемостатична функция.

Рискът от спинален или епидурален хематом може да се повиши при случаи на травматични или многократни пункции и при продължителна употреба на епидурални катетри. След отстраняване на катетър трябва да минат най-малко 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 дабигатран етексилат трябва да се поднови/започне възможно най-скоро, при условие че клиничната ситуация позволява и има адекватна хемостаза.

Необходимо е повишено внимание при пациенти с риск от кървене или пациенти с риск от свръхекспозиция, особено пациенти с намалена бъбречна функция (вж. също таблица 5) (вж. точка 4.4 и 5.1).

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

Съществуват ограничени данни за ефикасността и безопасността на дабигатран етексилат при тези пациенти и поради това те трябва да бъдат лекувани с повишено внимание.

Операция при фрактура на шийката на бедрената кост

Няма данни за употребата на дабигатран етексилат при пациенти, подложени на операция при фрактура на шийката на бедрената кост. Следователно лечението не се препоръчва.

Чернодробно увреждане

Пациенти с повишени чернодробни ензими > 2 ULN са изключени от основните изпитвания. Няма наличен терапевтичен опит за тази субпопулация от пациенти и следователно при тази

популация употребата на дабигатран етексилат не се препоръчва. Черндорбно увреждане или черндорбно заболяване, за което се очаква да има отражение върху преживяемостта, е противопоказано (вж. точка 4.3).

Взаимодействие с Р-гр индуктори

Съпътстващото приложение на Р-гр индуктори се очаква да понижи плазмените концентрации на дабигатран и трябва да се избягва (вж. точки 4.5 и 5.2).

Пациенти с антифосфолипиден синдром

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

Инфаркт на миокарда (ИМ)

В проучването RE-LY фаза III (SPAF, вж. точка 5.1) общата честота на ИМ е 0,82, 0,81 и 0,64 %/година съответно за дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно, дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно и варфарин – увеличение в относителния риск за дабигатран от 29 % и 27 % в сравнение с варфарин. Независимо от лечението, най-високият абсолютен риск от ИМ се наблюдава в следните подгрупи, с подобен относителен риск: пациенти с предишен ИМ, пациенти ≥ 65 години с диабет или коронарна артериална болест, пациенти с левокамерна фракция на изтласкване < 40 % и пациенти с умерена бъбречна дисфункция. В допълнение по-висок риск от ИМ се наблюдава при пациенти, приемащи съпътстващо ASA плюс клопидогрел или клопидогрел самостоятелно.

В трите активно контролирани проучвания фаза III за DVT/PE се съобщава по-висока честота на случаи на ИМ при пациентите, приемащи дабигатран етексилат, в сравнение с тези, приемащи варфарин: 0,4 % спрямо 0,2 % в краткосрочните проучвания RE-COVER и RE-COVER II и 0,8 % спрямо 0,1 % в дългосрочното изпитване RE-MEDY. Увеличението е статистически значимо в това проучване ($p=0,022$).

В проучването RE-SONATE, което сравнява дабигатран етексилат с плацебо, честотата на ИМ е 0,1 % при пациентите, приемащи дабигатран етексилат, и 0,2 % при пациентите на плацебо.

Пациенти с активно онкологично заболяване (DVT/PE, VTE при педиатрични пациенти)

Не са установени ефикасността и безопасността при пациенти, страдащи от активно онкологично заболяване и DVT/PE. Има ограничени данни за ефикасността и безопасността при педиатрични пациенти с активно онкологично заболяване.

Педиатрична популация

При някои педиатрични пациенти със строго специфични заболявания, напр. пациенти с болест на тънките черва, при които може да е засегната абсорбцията, трябва да се обмисли използването на антикоагулант, който се прилага парентерално.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия с транспортери

Дабигатран етексилат е субстрат за ефлуксия транспортер Р-гр. Съпътстващото приложение на Р-гр инхибитори (вж. таблица 9) се очаква да доведе до повишени нива на плазмената концентрация на дабигатран.

Ако не е предписано друго, е необходимо внимателно клинично наблюдение (следене за признаци на кървене или анемия), когато дабигатран се прилага съпътстващо с мощни P-гр инхибитори. Може да са необходими намалявания 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

<u>P-гр инхибитори</u>	
<i>Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3)</i>	
Кетоконазол	Кетоконазол повишава тоталните AUC _{0-∞} и C _{max} стойности на дабигатран съответно 2,38 пъти и 2,35 пъти след единична перорална доза 400 mg и съответно 2,53 пъти и 2,49 пъти след многократно перорално приложение на 400 mg кетоконазол веднъж дневно.
Дронедарон	При съпътстващо приложение на дабигатран етексилат и дронедарон тоталните AUC _{0-∞} и C _{max} стойности на дабигатран се увеличават съответно около 2,4 пъти и 2,3 пъти след многократно приложение 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, както с кетоконазол.
Глекапревир / пибрентасвир	Съпътстващата употреба на дабигатран етексилат с комбинацията с фиксирани дози на P-гр инхибиторите глекапревир/пибрентасвир показва увеличаване на експозицията на дабигатран и може да повиши риска от кървене.
<i>Съпътстващата употреба не се препоръчва</i>	
Такролимус	<i>In vitro</i> е установено, че степента на инхибиторния ефект на такролимус върху P-гр е подобна на тази, наблюдавана при итраконазол и циклоспорин. Съпътстващото приложение на дабигатран етексилат с такролимус не е проучено клинично. Въпреки това, ограничените клинични данни от други P-гр субстрати (еверолимус) предполагат по-слабо инхибиране на P-гр от такролимус, в сравнение с наблюдаваното при силни P-гр инхибитори.
<i>Необходимо е повишено внимание при съпътстваща употреба (вж. точки 4.2 и 4.4)</i>	
Верапамил	Когато дабигатран етексилат (150 mg) се прилага съпътстващо с перорален верапамил, C_{max} и AUC на дабигатран се увеличават, но степента на тази промяна е различна в зависимост от времето на приемане и формата на верапамил (вж. точки 4.2 и 4.4). Най-голямото повишаване на експозицията на дабигатран се наблюдава при първата доза на верапамил с незабавно освобождаване, приета един час преди приема на дабигатран етексилат (увеличаване на C_{max} около 2,8 пъти и на AUC около 2,5 пъти). Ефектът прогресивно намалява при приложение на формата с удължено освобождаване (увеличаване на C_{max} около 1,9 пъти и на AUC около 1,7 пъти) или при приложение на многократни дози верапамил (увеличаване на C_{max} около 1,6 пъти и на AUC около 1,5 пъти). Не се наблюдава значимо взаимодействие, когато верапамил се приема 2 часа след дабигатран етексилат (увеличаване на C_{max} около 1,1 пъти и на

	AUC около 1,2 пъти). Това се обяснява с пълната абсорбция на дабигатран след 2 часа.
Амиодарон	Когато дабигатран етексилат се прилага съпътстващо с единична перорална доза 600 mg амиодарон, степента и скоростта на абсорбция на амиодарон и на активния му метаболит DEA по същество не се променят. AUC и C_{max} на дабигатран нарастват съответно около 1,6 пъти и 1,5 пъти. Поради дългия полуживот на амиодарон възможността за взаимодействие може да съществува седмици след прекратяване на лечението с амиодарон (вж. точки 4.2 и 4.4).
Хинидин	Хинидин е прилаган като доза от 200 mg на всеки 2 часа до обща доза 1 000 mg. Дабигатран етексилат е прилаган два пъти дневно в продължение на 3 последователни дни, със или без хинидин на третия ден. $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран се увеличават средно съответно 1,53 пъти и 1,56 пъти при съпътстващо приложение на хинидин (вж. точки 4.2 и 4.4).
Кларитромицин	Когато кларитромицин (500 mg два пъти дневно) се прилага заедно с дабигатран етексилат при здрави доброволци, се наблюдава повишаване на AUC около 1,19 пъти и на C_{max} около 1,15 пъти.
Тикагрелор	Когато единична доза от 75 mg дабигатран етексилат се прилага съпътстващо с натоварваща доза от 180 mg тикагрелор, AUC и C_{max} на дабигатран се повишават съответно 1,73 пъти и 1,95 пъти. След многократни дози на тикагрелор 90 mg, два пъти дневно, увеличаването на експозицията на дабигатран е 1,56 пъти и 1,46 пъти, съответно за C_{max} и AUC. Съпътстващото приложение на натоварваща доза тикагрелор 180 mg и дабигатран етексилат 110 mg (в стационарно състояние) повишава $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран съответно 1,49 пъти и 1,65 пъти в сравнение с дабигатран етексилат, прилаган самостоятелно. Когато натоварваща доза от 180 mg тикагрелор се дава 2 часа след прием на 110 mg дабигатран етексилат (в стационарно състояние), повишаването на $AUC_{\tau,ss}$ и C_{max} на дабигатран намалява съответно до 1,27 пъти и 1,23 пъти в сравнение с дабигатран етексилат, прилаган самостоятелно. Такъв незастъпващ се прием се препоръчва при започване на тикагрелор с натоварваща доза. Съпътстващото приложение на 90 mg тикагрелор два пъти дневно (поддържаща доза) и 110 mg дабигатран етексилат повишава коригираните $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран съответно 1,26 пъти и 1,29 пъти в сравнение с дабигатран етексилат, прилаган самостоятелно.
Позаконазол	Позаконазол също инхибира в някаква степен P-гр, но това не е проучено клинично. Съпътстващото приложение на дабигатран етексилат с позаконазол налага внимателно проследяване.
<u>P-гр индуктори</u>	
<i>Съпътстващата употреба трябва да се избягва.</i>	
Напр. рифампицин, жълт кантарион, (Hypericum perforatum), карбамазепин или фенитоин	Съпътстващото приложение се очаква да доведе до понижаване на концентрацията на дабигатран. Премедикацията с изследвания индуктор рифампицин при доза 600 mg веднъж дневно за 7 дни понижава общата пикова концентрация на дабигатран и общата експозиция със съответно 65,5% и 67%. Индукцираният ефект е понижен, което води до ниво на експозиция на дабигатран, близко до референтната стойност до ден 7 след спиране на лечението с рифампицин. Не е наблюдавано по-нататъшно повишение на бионаличността след още 7 дни.

<u>Протеазни инхибитори, като ритонавир</u>	
Съпътстващата употреба не се препоръчва	
Напр. ритонавир и комбинациите му с други протеазни инхибитори	Те повлияват Р-gp (както като инхибитор, така и като индуктор). Те не са били проучвани, поради което не се препоръчват за съпътстващо лечение с дабигатран етексилат.
<u>Р-gp субстрат</u>	
Дигоксин	В проучване, проведено с 24 здрави доброволци, при съпътстващото приложение на дабигатран етексилат и дигоксин не са наблюдавани промени в експозицията на дигоксин и клинично значими промени в експозицията на дабигатран.

Антикоагуланти и лекарствени продукти срещу тромбоцитна агрегация

Липсва или съществува само ограничен опит със следните лечения, които могат да повишат риска от кървене, когато се прилагат съпътстващо 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 антикоагуланти за перорално приложение (вж. точка 4.3), или лекарствени продукти срещу тромбоцитна агрегация, като GPIIb/IIIa рецепторни антагонисти, тиклопидин, прасугрел, тикагрелор, декстран и сулфинпиразон (вж. точка 4.4).

От данните, събрани по време на фаза III проучване RE-LY (вж. точка 5.1), е наблюдавано, че съпътстващата употреба на други перорални или парентерални антикоагуланти повишава честотата на голямо кървене приблизително 2,5 пъти, както при дабигатран етексилат, така и при варфарин, главно в ситуации, свързани с преминаване от единия антикоагулант към другия (вж. точка 4.3). Освен това, съпътстващата употреба на антитромботични средства, ASA или клопидогрел приблизително удвоява честотата на голямо кървене, както при дабигатран етексилат, така и при варфарин (вж. точка 4.4).

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

Таблица 10: Взаимодействия с антикоагуланти и лекарствени продукти срещу тромбоцитна агрегация

НСПВС	Прилаганите за краткосрочна аналгезия НСПВС не се свързват с повишен риск от кървене, когато се прилагат съпътстващо с дабигатран етексилат. При продължителна употреба в проучването RE-LY НСПВС увеличават риска от кървене с около 50 % както при дабигатран етексилат, така и при варфарин.
Клопидогрел	При млади здрави доброволци от мъжки пол съпътстващото приложение на дабигатран етексилат и клопидогрел не е довело до допълнително удължаване на времето на капилярно кървене в сравнение с монотерапия с клопидогрел. Освен това $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$, и измерителите на коагулацията за ефекта на дабигатран, или инхибирането на тромбоцитната агрегация като измерител на ефекта на клопидогрел, по същество остават непроменени при сравняване на комбинираното лечение и съответните монотерапии. При натоварваща доза 300 mg или 600 mg клопидогрел, $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран се повишават с около 30-40 % (вж. точка 4.4).
ASA	Съпътстващото приложение на ASA и 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно може да повиши риска от всякакво кървене от 12 % до 18 % и 24 % съответно при дози 81 mg и 325 mg ASA (вж. точка 4.4).
Нискомолекулни хепарини (LMWH)	Съпътстващата употреба на нискомолекулни хепарини (LMWH), като еноксапарин и дабигатран етексилат, не е специално проучвана. След преминаване от 3-дневно лечение с еноксапарин 40 mg s.c. веднъж дневно, 24 часа след последната доза еноксапарин, експозицията на дабигатран е била малко по-ниска, отколкото тази, непосредствено след приложението само на дабигатран етексилат (единична доза 220 mg). Наблюдавана е по-висока анти-FXa/FIIa активност след приложение на дабигатран етексилат с предварително лечение с еноксапарин в сравнение с лечението само с дабигатран етексилат. Счита се, че това се дължи на продължителността на ефекта на еноксапарин след лечението (carry-over ефект) и следователно не е клинично значимо. Останалите резултати от антикоагулационни изследвания, свързани с дабигатран, не са променени значимо от лечението с еноксапарин.

Други взаимодействия

Таблица 11: Други взаимодействия

<u>Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина и нореpineфрина (SNRI)</u>	
SSRI, SNRI	SSRI и SNRI повишават риска от кървене във всички групи на лечение в проучването RE-LY.
<u>Вещества, които повлияват стомашното pH</u>	
Пантопразол	При съпътстващо приложение на дабигатран етексилат и пантопразол се наблюдава приблизително 30 % намаление на AUC на дабигатран. Пантопразол и други инхибитори на протонната помпа (PPI) са прилагани съпътстващо с дабигатран етексилат в клинични проучвания и съпътстващото лечение с PPI не изглежда да намалява ефикасността на дабигатран етексилат.
Ранитидин	Приложението на ранитидин заедно с дабигатран етексилат не оказва 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 цитохром P450 ензими. Следователно, с дабигатран не се очакват свързани лекарствени взаимодействия.

Педиатрична популация

Проучванията за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да избягват бременност по време на лечение с дабигатран етексилат.

Бременност

Има ограничени данни от употребата на дабигатран етексилат при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Дабигатран етексилат не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Няма клинични данни за ефекта на дабигатран върху кърмачетата по време на кърмене.

Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с дабигатран етексилат.

Фертилитет

Няма данни при хора.

При проучвания върху животни е наблюдаван ефект върху фертилитета при женските под формата на намаляване на броя на имплантациите и повишаване на предимплантационните загуби при доза 70 mg/kg (5-кратното ниво на плазмена експозиция при пациенти). Не са наблюдавани други ефекти върху фертилитета при женските. Няма влияние върху фертилитета при мъжките. При дози, които са токсични за майките (5- до 10-кратното ниво на плазмена експозиция при пациенти), при плъхове и зайци се наблюдава намаляване на телесното тегло и ембриофеталната жизнеспособност, заедно с повишаване на феталните вариации. В пренаталното и постнаталното проучване е наблюдавано повишаване на феталната смъртност при дози, които са токсични за майките (доза, съответстваща на 4 пъти по-високо ниво на плазмена експозиция от наблюдаваното при пациенти).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Дабигатран етексилат е оценен в клинични изпитвания при общо приблизително 64 000 пациенти, от които приблизително 35 000 пациенти са лекувани с дабигатран етексилат.

Общо около 9 % от пациентите, лекувани за планирано протезиране на тазобедрена или колянна става (краткосрочно лечение до 42 дни), 22 % от пациентите с предсърдно мъждене, лекувани за превенция на инсулт и системен емболизъм (дългосрочно лечение до 3 години), 14 % от пациентите, лекувани за DVT/PE, и 15 % от пациентите, лекувани за превенция на DVT/PE, са получили нежелани реакции.

Най-често съобщаваните събития са случаи на кървене, възникващи при приблизително 14 % от пациентите, лекувани краткосрочно за планирано протезиране на тазобедрена или колянна става, при 16,6 % от пациентите с предсърдно мъждене, лекувани дългосрочно за превенция на инсулт и системен емболизъм, и при 14,4 % от възрастните пациенти, лекувани за DVT/PE. Освен това има случаи на кървене при 19,4 % от пациентите в изпитването за превенция на DVT/PE, REMEDY (възрастни пациенти), и при 10,5% от пациентите в изпитването за превенция на DVT/PE, RE-SONATE (възрастни пациенти).

Тъй като популациите от пациенти, лекувани за трите показания, не са сравними и събитията на кървене обхващат няколко системо-органи класа (SOC), в обобщено описание събитията на голямо и на всякакво кървене са разпределени според показанието и са посочени в таблици 13-17 по-долу.

Въпреки че е с ниска честота при клинични проучвания, може да настъпи голямо или тежко кървене, което независимо от мястото на възникване може да доведе до инвалидизиране, животозастрашаващо състояние или дори летален изход.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В таблица 12 са показани нежеланите реакции, установени в проучванията и постмаркетингови данни при показанията първична превенция на VTE след протезиране на тазобедрена или колянна става, превенция на тромбоемболичен инсулт и системен емболизъм при пациенти с предсърдно мъждене, лечение на DVT/PE и превенция на DVT/PE. Те са групирани по системо-органи клас (SOC) и по честота с използване на 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 12: Нежелани реакции

	Честота		
SOC/Предпочитан термин	Първична превенция на VTE след протезиране на тазобедрена или колянна става	Превенция на инсулт и системен емболизъм при пациенти с предсърдно мъждене	Лечение на DVT/PE и превенция на DVT/PE
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Анемия	Нечести	Чести	Нечести
Понижен хемоглобин	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Тромбоцитопения	Редки	Нечести	Редки
Понижен хематокрит	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			
Лекарствена свръхчувствителност	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			
Вътречерепна хеморагия	Редки	Нечести	Редки
Съдови нарушения			
Хематом	Нечести	Нечести	Нечести
Хеморагия	Редки	Нечести	Нечести
Кръвотечение от оперативната рана	Нечести	-	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Епистаксис	Нечести	Чести	Чести
Хемофтиза	Редки	Нечести	Нечести
Стомашно-чревни нарушения			
Стомашно-чревна хеморагия	Нечести	Чести	Чести
Абдоминална болка	Редки	Чести	Нечести
Диария	Нечести	Чести	Нечести
Диспепсия	Редки	Чести	Чести
Гадене	Нечести	Чести	Нечести
Ректална хеморагия	Нечести	Нечести	Чести
Хемороидална хеморагия	Нечести	Нечести	Нечести
Стомашно-чревна язва, включително езофагеална язва	Редки	Нечести	Нечести
Гастроезофагит	Редки	Нечести	Нечести
Гастроезофагеална рефлуксна болест	Редки	Нечести	Нечести
Повръщане	Нечести	Нечести	Нечести
Дисфагия	Редки	Нечести	Редки
Хепатобилиарни нарушения			
Нарушена чернодробна функция/Отклонения във функционалните чернодробни показатели	Чести	Нечести	Нечести
Повишение на аланин аминотрансферазата	Нечести	Нечести	Нечести
Повишение на аспартат аминотрансферазата	Нечести	Нечести	Нечести
Повишени чернодробни ензими	Нечести	Редки	Нечести
Хипербилирубинемия	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Кожни кръвоизливи	Нечести	Чести	Чести
Алопеция	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			
Урогенитална хеморагия, включително хематурия	Нечести	Чести	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Хеморагия на мястото на инжектиране	Редки	Редки	Редки

Хеморагия на мястото на поставяне на катетъра	Редки	Редки	Редки
Кървав секрет	Редки	-	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			
Травматична хеморагия	Нечести	Редки	Нечести
Хеморагия на мястото на инцизия	Редки	Редки	Редки
Постпроцедурен хематом	Нечести	-	-
Постпроцедурна хеморагия	Нечести	-	
Постоперативна анемия	Редки	-	-
Постпроцедурна секреция	Нечести	-	-
Секреция от оперативната рана	Нечести	-	-
Хирургически и медицински интервенции			
Дренаж на оперативната рана	Редки	-	-
Постпроцедурен дренаж	Редки	-	-

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на кървене

Поради фармакологичния механизъм на действие употребата на дабигатран етексилат може да бъде свързана с повишен риск от окултно или видимо кървене от която и да е тъкан или орган. Признаците, симптомите и тежестта (включително и летален изход) варират според мястото и степента или обхвата на кървенето и/или анемията. В клиничните проучвания мукозното кървене (напр. стомашно-чревно, урогенитално) е наблюдавано по-често при дългосрочно лечение с дабигатран етексилат, в сравнение с лечение с VKA. Така, в допълнение към подходящо клинично наблюдение, лабораторното изследване на хемоглобин/хематокрит е ценно за откриване на окултно кървене. Рискът от кървене може да се повиши при определени групи пациенти, напр. тези, които имат умерено бъбречно увреждане и/или са на съпътстващо лечение, засягащо хемостазата, или силни P-gp инхибитори (вж. точка 4.4 Хеморагичен риск). Хеморагичните усложнения може да се проявят като слабост, бледност, замаяност, главоболие или необяснимо подуване, диспнея и необясним шок.

Съобщава се за познати усложнения с кървене, като компартмент синдром и остра бъбречна недостатъчност поради хипоперфузия и свързана с антикоагуланти нефропатия при пациенти с предразполагащи рискови фактори, във връзка с дабигатран етексилат. Следователно, трябва да се отчита вероятността за хеморагия при оценката на състоянието на всеки антикоагулиран пациент. За възрастни пациенти има налично специфично неутрализиращо средство за дабигатран, идаруцизумаб, в случай на неконтролируемо кървене (вж. точка 4.9).

Първична превенция на VTE при ортопедична хирургия

Таблица 13 показва броя (%) на пациентите с кървене, като нежелана лекарствена реакция по време на периода на лечение в двете основни клинични проучвания за превенция на VTE, в зависимост от дозата.

Таблица 13: Брой (%) пациенти с кървене, като нежелана лекарствена реакция

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

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

Таблица 14 показва събитията на кървене, разпределени като събития на голямо и на всякакво кървене в основното проучване, изследващо превенцията на тромбоемболичен инсулт и системен емболизъм при пациенти с предсърдно мъждене.

Таблица 14: Събития на кървене в проучване, изследващо 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
Рандомизирани пациенти	6 015	6 076	6 022
Голямо кървене	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Вътречерепно кървене	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
СЧ кървене	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Кървене с летален изход	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Малко кървене	1 566 (13,16 %)	1 787 (14,85 %)	1 931 (16,37 %)
Всякакво кървене	1 759 (14,78 %)	1 997 (16,60 %)	2 169 (18,39 %)

В рандомизирано проучване, при пациентите, приемали дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно или 150 mg два пъти дневно е съществувал значително по-нисък риск от животозастрашаващо кървене и вътречерепно кървене в сравнение с тези, приемали варфарин [$p < 0,05$]. И при двете концентрации на дабигатран етексилат е имало и статистически значимо по-ниска обща честота на кървене. При пациентите, приемали рандомизирано 110 mg дабигатран етексилат два пъти дневно е съществувал значително по-нисък риск от голямо кървене в сравнение с варфарин (коефициент на риска 0,81 [$p=0,0027$]). При пациентите, приемали рандомизирано 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно е съществувал значително по-голям риск от СЧ кървене в сравнение с варфарин (коефициент на риска 1,48 [$p=0,0005$]). Този ефект е наблюдаван главно при пациенти ≥ 75 години.

Клиничната полза от дабигатран по отношение на превенцията на инсулт и системен емболизъм и пониженият риск от интракраниална хеморагия (ICH) в сравнение с варфарин се запазват при отделните подгрупи, напр. бъбречно увреждане, възраст, съпътстваща употреба на лекарствени продукти като напр. антитромботици или P-гр инхибитори. Докато някои подгрупи пациенти са с повишен риск от голямо кървене, когато са лекувани с антикоагулант, повишеният риск от кървене при дабигатран етексилат е свързан със СЧ кървене, обикновено наблюдавана през първите 3-6 месеца след започване на лечението с дабигатран етексилат.

Лечение на DVT и PE, както и превенция на рецидиви на DVT и PE при възрастни пациенти (DVT/PE)

В таблица 15 са посочени събития на кървене от обобщените основни проучвания RE-COVER и RE-COVER II, в които се изпитва лечението на DVT и PE. В сборните проучвания, събитията на първичните крайни точки за безопасност „голямо кървене, голямо или клинично значимо

кървене и всякакво кървене“ са значително по-малко в сравнение с варфарин при номинално алфа ниво 5 %.

Таблица 15: Събития на кървене в проучванията RE-COVER и RE-COVER II, в които се изпитва лечението на DVT и PE

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин	Коефициент на риска спрямо варфарин (95 %CI)
Пациенти, включени в анализа на безопасността	2 456	2 462	
Събития на голямо кървене	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36; 0,99)
Вътречерепно кървене	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09; 2,74)
Голямо СЧ кървене	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36; 1,93)
Животозастрашаващо кървене	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19; 2,36)
Събития на голямо кървене/клинично значимо кървене	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45; 0,71)
Всякакво кървене	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59; 0,77)
Всякакво СЧ кървене	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90; 1,82)

Събитията на кървене при двете лечения са отчитани от първия прием на дабигатран етексилат или варфарин след прекратяване на парентералната терапия (период само на перорално лечение). Това включва всички събития на кървене, възникнали по време на терапията с дабигатран етексилат. Включени са всички събития на кървене, възникнали по време на терапията с варфарин, освен онези, които са възникнали по време на периода, в който се застъпват лечението с варфарин и парентералната терапия.

В таблица 16 са посочени данни за събития на кървене в основното проучване RE-MEDY, в което се изпитва превенцията на DVT и PE. Някои събития на кървене (събития на голямо кървене (МВЕ)/клинично значимо кървене (CRBE); всякакво кървене) са значително по-малко при номинално алфа ниво 5% при пациенти, приемали дабигатран етексилат, в сравнение с тези, приемали варфарин.

Таблица 16: Събития на кървене в проучване RE-MEDY, в което се изпитва превенцията на DVT и PE

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин	Коефициент на риска спрямо варфарин (95 % доверителен интервал)
Лекувани пациенти	1 430	1 426	
Събития на голямо кървене	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25; 1,16)
Вътречерепно кървене	2(0,1 %)	4 (0,3 %)	Не може да бъде изчислен*
Голямо СЧ кървене	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Не може да бъде изчислен*
Животозастрашаващо кървене	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Не може да бъде изчислен*
Събития на голямо кървене/клинично значимо кървене	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41, 0,72)

Всякакво кървене	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61; 0,83)
Всякакво СЧ кървене	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87; 2,20)

*КР не може да бъде изчислен поради липсата на събитие в която и да е кохорта/лечение

В таблица 17 са посочени данни за събития на кървене в основното проучване RE-SONATE, в което се изпитва превенцията на DVT и PE. Честотата на комбинацията MBE/CRBE и на всякакво кървене е значително по-малка при номинално алфа ниво 5% при пациенти, приемали плацебо, в сравнение с тези, приемали дабигатран етексилат.

Таблица 17: Събития на кървене в проучване RE-SONATE, в което се изпитва превенцията на DVT и PE

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Плацебо	Коефициент на риска спрямо плацебо (95 % доверителен интервал)
Лекувани пациенти	684	659	
Събития на голямо кървене	2 (0,3 %)	0	Не може да бъде изчислен *
Вътречерепно кървене	0	0	Не може да бъде изчислен *
Голямо СЧ кървене	2 (0,3 %)	0	Не може да бъде изчислен *
Животозастрашаващо кървене	0	0	Не може да бъде изчислен *
Събития на голямо кървене/клинично значимо кървене	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43; 5,07)
Всякакво кървене	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20; 2,61)
Всякакво СЧ кървене	5 (0,7 %)	2 (0,3 %)	2,38 (0,46; 12,27)

*КР не може да бъде изчислен поради липсата на събитие при което и да е от лечението

Агранулоцитоза и неутропения

Агранулоцитоза и неутропения са съобщавани много рядко след разрешаване за употреба на дабигатран етексилат. Тъй като нежеланите реакции са съобщавани при постмаркетинговото наблюдение от популация с неустановен размер, честотата им не може да бъде достоверно определена. Честотата на съобщаване е изчислена на 7 събития на 1 милион пациентогодини за агранулоцитоза и 5 събития на 1 милион пациентогодини за неутропения.

Педиатрична популация

Безопасността на дабигатран етексилат при лечението на VTE и превенция на рецидивиращи VTE при педиатрични пациенти е проучена в две изпитвания фаза III (DIVERSITY и 1160.108). Общо 328 педиатрични пациенти са лекувани с дабигатран етексилат. Пациентите са получавали адаптирани според възрастта и телесното тегло дози от съобразена с възрастта лекарствена форма на дабигатран етексилат.

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

Общо 26 % от педиатричните пациенти, лекувани с дабигатран етексилат за VTE и за превенция на рецидивиращи VTE, са получили нежелани реакции.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В таблица 18 са показани нежеланите реакции, установени в проучванията при лечение на VTE и превенция на рецидивиращи VTE при педиатрични пациенти. Те са групирани по системно-органен клас (SOC) и по честота с използване на следната конвенция: много често ($\geq 1/10$),

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 18: Нежелани реакции

	Честота
SOC/Предпочитан термин	лечение на VTE и превенция на рецидивиращи VTE при педиатрични пациенти
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Анемия	Чести
Понижен хемоглобин	Нечести
Тромбоцитопения	Чести
Понижен хематокрит	Нечести
Неутропения	Нечести
Агранулоцитоза	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	
Лекарствена свръхчувствителност	Нечести
Обрив	Чести
Пруритус	Нечести
Анафилактична реакция	С неизвестна честота
Ангиоедем	С неизвестна честота
Уртикария	Чести
Бронхоспазъм	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	
Вътречерепна хеморагия	Нечести
Съдови нарушения	
Хематом	Чести
Хеморагия	С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Епистаксис	Чести
Хемофтиза	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	
Стомашно-чревна хеморагия	Нечести
Абдоминална болка	Нечести
Диария	Чести
Диспепсия	Чести
Гадене	Чести
Ректална хеморагия	Нечести
Хемороидална хеморагия	С неизвестна честота
Стомашно-чревна язва, включително езофагеална язва	С неизвестна честота
Гастроезофагит	Нечести
Гастроезофагеална рефлуксна болест	Чести
Повръщане	Чести
Дисфагия	Нечести
Хепатобилиарни нарушения	
Нарушена чернодробна функция/Отклонения във функционалните чернодробни показатели	С неизвестна честота
Повишение на аланин аминотрансферазата	Нечести
Повишение на аспартат аминотрансферазата	Нечести

Повишени чернодробни ензими	Чести
Хипербилирубинемия	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Кожни кръвоизливи	Нечести
Алопеция	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Хемартроза	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Урогенитална хеморагия, включително хематурия	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Хеморагия на мястото на инжектиране	С неизвестна честота
Хеморагия на мястото на поставяне на катетъра	С неизвестна честота
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Травматична хеморагия	Нечести
Хеморагия на мястото на инцизия	С неизвестна честота

Реакции на кръвене

В две изпитвания фаза III при показанието лечение на VTE и превенция на рецидивиращи VTE при педиатрични пациенти общо 7 пациенти (2,1 %) са имали събитие на голямо кръвене, 5 пациенти (1,5 %) са имали събитие на клинично значимо неголямо кръвене, а 75 пациенти (22,9 %) са имали събитие на незначително кръвене. Като цяло честотата на събитията на кръвене е по-висока при по-възрастната група (12 до <18 години: 28,6 %), отколкото в групите с по-малка възраст (от раждането до <2 години: 23,3 %; 2 до <12 години: 16,2 %). Голямо или тежко кръвене, независимо от мястото на възникване, може да доведе до инвалидизиране, животозастрашаващо състояние или дори летален изход.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Дози дабигатран етексилат, надвишаващи препоръчителните дози, излагат пациента на повишен риск от кръвене.

При съмнение за предозиране провеждането на коагулационен тест може да помогне за определяне на риска от кръвене (вж. точка 4.4 и 5.1). Калибриран количествен dTT тест или многократни dTT измервания позволяват предвиждане на времето, когато ще бъдат достигнати определени нива на дабигатран (вж. точка 5.1), също в случай че са предприети допълнителни мерки – напр. диализа.

Прекомерната антикоагулация може да изисква преустановяване на лечението с дабигатран етексилат. Тъй като дабигатран се екскретира предимно чрез бъбреците, трябва да се поддържа достатъчна диуреза. Тъй като свързването с протеини е в ниска степен, дабигатран може да бъде диализиран; има ограничен клиничен опит, демонстриращ ползата от този подход в клинични проучвания (вж. точка 5.2).

Овладяване на усложнения с кръвене

В случай на хеморагични усложнения лечението с дабигатран етексилат трябва да бъде преустановено, а причината за кръвенето – изследвана. По преценка на лекуващия лекар и в

зависимост от клиничната ситуация трябва да се предприеме подходящо поддържащо лечение, като хирургична хемостаза или заместване на кръвен обем.

При възрастни пациенти в случай, когато е необходимо бързо неутрализиране на антикоагулантния ефект на дабигатран, може да се използва специфичното неутрализиращо средство (идаруизумаб), което антагонизира фармакодинамичния ефект на дабигатран. Ефикасността и безопасността на идаруизумаб 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. Има някои експериментални доказателства в подкрепа на ролята на тези лекарствени продукти в обръщане на антикоагулантния ефект на дабигатран, но данните за ползата им в клинични условия, както и за възможния риск от рибавунд тромбоемболизъм, са много ограничени. Коагулационните тестове могат да станат ненадеждни след приложение на препоръчителните концентрати на коагулационни фактори. Трябва да се внимава при тълкуването на тези тестове. Трябва да се обмисли приложение на тромбоцитна маса в случаите, когато има тромбоцитопения или са били използвани дългодействащи антитромботични лекарствени продукти. Цялото симптоматично лечение трябва да се прилага по преценка на лекаря.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Дабигатран етексилат е малка молекула предлекарство, което не показва фармакологична активност. След перорално приложение дабигатран етексилат се абсорбира бързо и се превръща в дабигатран чрез катализирана от естераза хидролиза в плазмата и в черния дроб. Дабигатран е мощен, конкурентен, обратим, директен тромбинов инхибитор и е основното вещество с активно действие в плазмата.

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

Фармакодинамични ефекти

In vivo и *ex vivo* проучвания при животни демонстрират антитромботозна ефикасност и антикоагулантна активност на дабигатран след интравенозно приложение и на дабигатран етексилат след перорално приложение при различни животински експериментални модели на тромбоза.

Съществува отчетлива корелация между плазмената концентрация на дабигатран и степента на антикоагулантния ефект, базирано на фаза II проучвания. Дабигатран удължава тромбиновото време (ТТ), ЕСТ, както и aPTT.

Калибрираният количествен тест ТТ чрез разреждане (dTT) дава оценка за плазмената концентрация на дабигатран, която може да бъде сравнена с очакваните плазмени концентрации на дабигатран. В случай че калибрираният dTT тест покаже резултат за плазмената концентрация на дабигатран, който е на или под границата на количественото

определяне, следва да се обмисли провеждане на допълнително изследване на коагулацията, например ТТ, ЕСТ или аРТТ.

ЕСТ може да осигури директна оценка на активността на директните тромбинови инхибитори. Тестът аРТТ е широко достъпен и показва приблизително антикоагулантната интензивност, достигната с дабигатран. Обаче, аРТТ тестът има ограничена чувствителност и не е подходящ за точно количествено определяне на антикоагулантния ефект, особено при високи плазмени концентрации на дабигатран. Въпреки че високи стойности на аРТТ трябва да се тълкуват с повишено внимание, те показват, че пациентът е антикоагулиран.

Като цяло, може да се приеме, че тези показатели за антикоагулантна активност могат да отразят нивата на дабигатран, както и да предоставят насоки за оценката на риска от кървене, т.е. над 90^{ия} персентил на най-ниските нива на дабигатран или коагулационен тест, като най-ниски измерени стойности на аРТТ (за праговете на аРТТ вж. точка 4.4, таблица 6), може да се асоциира с повишен риск от кървене.

Първична превенция на VTE при ортопедична хирургия

Стационарната средна геометрична пикова плазмена концентрация (след ден 3) на дабигатран, измерена около 2 часа след приложение на 220 mg дабигатран етексилат, е 70,8 ng/ml, с граници 35,2-162 ng/ml (в интервала 25-ти-75-ти персентил). Средната геометрична най-ниска концентрация на дабигатран, измерена в края на дозовия интервал (т.е. 24 часа след доза дабигатран 220 mg), е средно около 22,0 ng/ml, с граници 13,0-35,7 ng/ml (в интервала 25-ти-75-ти персентил).

В едно специално проучване само при пациенти с умерено бъбречно увреждане (CrCL 30-50 ml/min), лекувани с дабигатран етексилат 150 mg веднъж дневно, средната геометрична най-ниска концентрация на дабигатран, измерена в края на дозовия интервал, е средно 47,5 ng/ml, с граници 29,6-72,2 ng/ml (в интервала 25-ти-75-ти персентил).

При пациенти, лекувани с 220 mg дабигатран етексилат веднъж дневно за превенция на VTE след протезиране на тазобедрена или колянна става,

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

ЕСТ не е измервано при пациенти, лекувани с 220 mg дабигатран етексилат веднъж дневно за превенция на VTE след протезиране на тазобедрена или колянна става.

Превенция на мозъчен инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF с един или повече рискови фактори (SPAF)

Стационарната средна геометрична пикова плазмена концентрация на дабигатран, измерена около 2 часа след прилагане на 150 mg дабигатран етексилат, е 175 ng/ml, с граници 117-275 ng/ml (в интервала 25-ти-75-ти персентил). Средната геометрична най-ниска концентрация на дабигатран, измерена сутрин в края на дозовия интервал (т.е. 12 часа след вечерната доза дабигатран 150 mg), е средно около 91,0 ng/ml, с граници 61,0-143 ng/ml (в интервала 25-ти-75-ти персентил).

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

- 90-ият персентил на измерените най-ниски плазмени концентрации на дабигатран (10-16 часа след приема на предишната доза) е около 200 ng/ml,
- най-ниските стойностите на ЕСТ (10-16 часа след приема на предишната доза), повишени приблизително 3 пъти над горната граница на нормата, се отнасят до наблюдавания 90-ти персентил на удължаване на ЕСТ от 103 секунди,

- най-ниски стойности на aPTT, повече от 2 пъти над горната граница на нормата (удължаване на aPTT с около 80 секунди), (10-16 часа след приема на предишната доза) са отразени на 90-ия персентил от наблюдениято.

Лечение на DVT и PE, както и превенция на рецидиви на DVT и PE при възрастни пациенти (DVT/PE)

При пациенти, лекувани за DVT и PE със 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно, средната геометрична най-ниска концентрация на дабигатран, измерена 10-16 часа след прием на доза, в края на дозовия интервал (т.е. 12 часа след вечерната доза дабигатран етексилат 150 mg), е 59,7 ng/ml, с граници 38,6-94,5 ng/ml (в интервала от 25-ти до 75-ти персентил). При лечението на DVT и PE с дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно

- 90-ият персентил на измерените най-ниски плазмени концентрации на дабигатран (10-16 часа след приема на предишната доза) е около 146 ng/ml,
- най-ниските стойности на ECT (10-16 часа след приема на предишната доза), повишени приблизително 2,3 пъти спрямо началните стойности, се отнасят до наблюдавания 90-ти персентил на удължаване на ECT от 74 секунди
- 90-ият персентил на най-ниски стойности на aPTT (10-16 часа след приема на предишната доза) е 62 секунди, което е 1,8 пъти стойността на изходно ниво.

Няма данни за фармакокинетиката при пациенти, лекувани за превенция на рецидивираща DVT и PE със 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно.

Клинична ефикасност и безопасност

Етнически произход

Не се наблюдават клинично значими етнически разлики между пациентите от европейската раса, с афро-американски, латино-американски, японски или китайски произход.

Клинични проучвания върху превенцията на VTE след протезиране на големи стави

Пациенти, подложени на планова голяма ортопедична операция в 2 големи рандомизирани, паралелно-групови, двойно-слепи, доза-потвърждаващи проучвания (при едното – протезиране на колянната става, а при другото – на тазобедрената става), получават 75 mg или 110 mg дабигатран етексилат 1-4 часа след операцията, а след това по 150 или 220 mg веднъж дневно, при гарантирана хемостаза, или 40 mg еноксапарин в деня преди операцията, а след това – веднъж дневно.

В проучването RE-MODEL (протезиране на колянна става) лечението продължава 6-10 дни, а в проучването RE-NOVATE (протезиране на тазобедрената става) – 28-35 дни. Общият брой лекувани пациенти е съответно 2 076 (колянна става) и 3 494 (тазобедрена става).

Съчетанието от общата смъртност поради VTE (включително белодробен емболизъм (PE), проксимална и дистална дълбока венозна тромбоза (DVT) – симптомна или асимптомна, установена чрез рутинна венография) и смъртността поради всякаква причина представлява първичната крайна точка и на двете проучвания. Съчетанието от голям VTE (включително PE и проксимален DVT – симптомна или асимптомна, установен чрез рутинна венография) и смъртност поради VTE представлява вторична крайна точка и се счита, че има по-голямо клинично значение.

Резултатите от двете проучвания показват, че антитромбозният ефект на 220 mg и 150 mg дабигатран етексилат не отстъпва статистически на еноксапарин по отношение на общия VTE и общата смъртност. Крайният резултат за случаите на голям VTE и смъртност поради VTE при доза 150 mg е малко по-лош, отколкото при еноксапарин (таблица 19). Подобри резултати се наблюдават при доза 220 mg, където крайният резултат за голям VTE е малко по-добър, отколкото при еноксапарин (таблица 19).

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

Няма разлики в данните за ефикасност и безопасност между мъже и жени в клиничните проучвания фаза 3.

В изследваната популация пациенти на RE-MODEL и RE-NOVATE (5 539 лекувани пациенти), 51% имат придружаваща хипертония, 9% имат придружаващ диабет, 9% имат придружаващо заболяване на коронарната артерия и 20% имат анамнеза за венозна недостатъчност. Нито едно от тези заболявания не показва въздействие върху ефектите на дабигатран за VTE превенция или честотата на кървене.

Данните за крайната точка „голям VTE и смъртност поради VTE“ са хомогенни по отношение на първичната крайна точка за ефикасност и са показани в таблица 19.

Данните за крайната точка „обща смъртност поради VTE и смъртност поради всякаква причина“ са показани в таблица 20.

Данните за крайните точки „установени събития на голямо кървене“ са показани в таблица 21 по-долу.

Таблица 19: Анализ на случаите на голям VTE и смъртност поради VTE през терапевтичната фаза на проучванията RE-MODEL и RE-NOVATE при ортопедични операции

Изпитване	Дабигатран етексилат 220 mg веднъж дневно	Дабигатран етексилат 150 mg веднъж дневно	Еноксапарин 40 mg
RE-NOVATE (тазобедрена става)			
Бр. лекувани пациенти	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)			
Бр. лекувани пациенти	506	527	511
Честота (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Коефициент на риска спрямо еноксапарин	0,73	1,08	
95 %CI	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

Таблица 20: Анализ на общата смъртност поради VTE и на смъртността поради всякаква причина през терапевтичната фаза на проучванията RE-NOVATE и RE-MODEL при ортопедични операции

Изпитване	Дабигатран етексилат 220 mg веднъж дневно	Дабигатран етексилат 150 mg веднъж дневно	Еноксапарин 40 mg
RE-NOVATE (тазобедрена става)			
Бр. лекувани пациенти	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)			
Бр. лекувани пациенти	503	526	512
Честота (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Коефициент на риска спрямо еноксапарин	0,97	1,07	
95 %CI	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Таблица 21: Събития на голямо кървене в зависимост от лечението в проучвания RE-MODEL и RE-NOVATE, представени поотделно.

Изпитване	Дабигатран етексилат 220 mg веднъж дневно	Дабигатран етексилат 150 mg веднъж дневно	Еноксапарин 40 mg
RE-NOVATE (тазобедрена става)			
Бр. лекувани пациенти	1 146	1 163	1 154
Събития на голямо кървене (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (коляно)			
Бр. лекувани пациенти	679	703	694
Събития на голямо кървене (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

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

Клиничните данни за ефикасността на дабигатран етексилат са резултат от проучването RE-LY (Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy) – мултицентрово, мултинационално, рандомизирано паралелно сляпо изпитване с две дози дабигатран етексилат (110 mg и 150 mg два пъти дневно) в сравнение с открит прием на варфарин при пациенти с предсърдно мъждене с умерен до висок риск от инсулт и системен емболизъм. Първичната цел на проучването е да определи дали дабигатран етексилат отстъпва на варфарин при понижаването на събитията на съставната крайна точка „инсулт и системен емболизъм“. Също така е анализирано и статистическото превъзходство.

В проучването RE-LY са рандомизирани общо 18 113 пациенти на средна възраст 71,5 години и среден CHADS₂ сбор 2,1. Популацията от пациенти е 64 % от мъжки пол, 70 % от европейден произход и 16 % от азиатски произход. При пациентите, рандомизирани да получават варфарин, средният процент на времето в терапевтичен обхват (TTR) (INR 2-3) е 64,4 % (медиана на TTR 67 %).

Проучването RE-LY показва, че дабигатран етексилат при доза 110 mg два пъти дневно не отстъпва на ефекта от варфарин при превенция на инсулт и системен емболизъм при пациенти с предсърдно мъждене, с понижен риск от ICH, общо кървене и голямо кървене. Дозата 150 mg два пъти дневно понижава значимо риска от исхемичен и хеморагичен инсулт, съдова смърт, ICH и общо кървене в сравнение с варфарин. Честотата на голямо кървене при тази доза е сравнима с варфарин. Честотата на миокарден инфаркт е леко повишена при дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно и 150 mg два пъти дневно в сравнение с варфарин (коефициент на риска 1,29; p=0,0929 и коефициент на риска 1,27; p=0,1240, съответно). С подобряване на проследяването на INR, наблюдаваните ползи от дабигатран етексилат в сравнение с варфарин отслабват.

Таблицы 22-24 показват подробно ключовите резултати в цялата популация:

Таблица 22: Анализ на първото събитие - инсулт или системен емболизъм (първична крайна точка) по време на периода на проучване на RE-LY.

	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Рандомизирани пациенти	6 015	6 076	6 022
Инсулт и/или системен емболизъм			

Честота (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Коефициент на риска с/у варфарин (95 %CI)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
Превъзходство р-стойност	p = 0,2721	p = 0,0001	

% се отнася до годишната честота на събитията

Таблица 23: Анализ на първото събитие на исхемичен или хеморагичен инсулт по време на периода на проучване на RE-LY.

	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Рандомизирани пациенти	6 015	6 076	6 022
Инсулт			
Честота (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Коефициент на риска с/у варфарин (95 %CI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
р-стойност	0,3553	0,0001	
Системен емболизъм			
Честота (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Коефициент на риска с/у варфарин (95 %CI)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
р-стойност	0,3099	0,1582	
Исхемичен инсулт			
Честота (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Коефициент на риска с/у варфарин (95 %CI)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
р-стойност	0,3138	0,0351	
Хеморагичен инсулт			
Честота (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Коефициент на риска с/у варфарин (95 %CI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
р-стойност	0,0001	<0,0001	

% се отнася до годишната честота на събитията

Таблица 24: Анализ на смъртността по всякаква причина и на сърдечносъдовата смъртност по време на периода на проучване на RE-LY.

	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Рандомизирани пациенти	6 015	6 076	6 022
Смъртност по всякаква причина			
Честота (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Коефициент на риска с/у варфарин (95 %CI)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
р-стойност	0,1308	0,0517	
Съдова смъртност			
Честота (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Коефициент на риска с/у варфарин (95 %CI)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
р-стойност	0,2081	0,0430	

% се отнася до годишната честота на събитията

Таблицы 25-26 показват резултатите от първичната крайна точка за ефикасност и безопасност в съответните субпопулации:

За първичната крайна точка „инсулт и системен емболизъм“ не са идентифицирани подгрупи (т.е. възраст, тегло, пол, бъбречна функция, етническа принадлежност и др.) с различен коефициент на риска в сравнение с варфарин.

Таблица 25: Коефициент на риска и 95 %CI за инсулт/системен емболизъм по подгрупи

Крайна точка	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно с/у варфарин	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно с/у варфарин
Възраст (години)		
< 65	1,10 (0,64; 1,87)	0,51 (0,26; 0,98)
$65 \leq \text{и} < 75$	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)		
$30 \leq \text{и} < 50$	0,89 (0,61; 1,31)	0,48 (0,31; 0,76)
$50 \leq \text{и} < 80$	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 „голямо кървене“ има взаимодействие на ефекта от лечението и възрастта. Относителният риск от кървене с дабигатран в сравнение с варфарин се увеличава с възрастта. Относителният риск е най-висок при пациенти ≥ 75 години. Съпътстващата употреба на антитромботични средства, ASA или клопидогрел приблизително удвоява честотата на МВЕ, както при дабигатран етексилат, така и при варфарин. Няма значимо взаимодействие на терапевтичните ефекти при подгрупите по бъбречна функция и CHADS₂ резултат.

Таблица 26: Коефициент на риска и 95 %CI за събития на голямо кървене по подгрупи

Крайна точка	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно с/у варфарин	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно с/у 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)
Употреба 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, мултицентрово продължение на изпитването на лечението с дабигатран при пациенти с предсърдно мъждене, които са завършили изпитването RE-LY)

Продължението на изпитването RE-LY (RELY-ABLE) осигурява допълнителна информация за безопасността при кохорта пациенти, които са продължили да приемат дабигатран етексилат, в същата доза, определена в изпитването RE-LY. За изпитването RELY-ABLE са избрани пациенти, които по времето на последната им визита от изпитването RE-LY не са прекъснали окончателно приложението на изпитвания лекарствен продукт. Включените пациенти са продължили да приемат същата двойно-сляпа доза дабигатран етексилат, рандомизирано определена в RE-LY, за проследяване до 43 месеца след RE-LY (общо средно проследяване RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 години). Подбрани са 5 897 пациенти, които представляват 49% от пациентите първоначално, рандомизирано определени да приемат дабигатран етексилат в RE-LY и 86 % от избраните пациенти в RELY-ABLE.

По време на допълнителните 2,5 години на лечение в RELY-ABLE, с максимална експозиция над 6 години (обща експозиция в RE-LY + RELY-ABLE), профилът на безопасност на дабигатран етексилат в дългосрочен план е потвърден за двете изпитвани дози 110 mg два пъти дневно и 150 mg два пъти дневно. Не са наблюдавани нови находки, свързани с безопасността. Честотата на изходни събития, включително голямо кървене и други събития на кървене, съответства на тази, наблюдавана в RE-LY.

Данни от неинтервенционални проучвания

При едно неинтервенционално проучване (GLORIA-AF), проспективно са събрани (във втората му фаза) данни за безопасността и ефективността при новодиагностицирани пациенти с NVAF на дабигатран етексилат в реални условия. Проучването включва 4 859 пациенти на дабигатран етексилат (55 % лекувани със 150 mg два пъти дневно, 43 % лекувани със 110 mg два пъти дневно, 2 % лекувани със 75 mg два пъти дневно). Пациентите са проследявани в продължение на 2 години. Средните CHADS₂ и HAS-BLED скорове са съответно 1,9 и 1,2. Средното време на проследяване по време на терапията е 18,3 месеца. Голямо кървене е възникнало при 0,97 на 100 пациентогодини. Има съобщения за животозастрашаващо кървене при 0,46 на 100 пациентогодини, вътречерепна хеморагия при 0,17 на 100 пациентогодини и стомашно-чревно кървене при 0,60 на 100 пациентогодини. Инсулт е възникнал при 0,65 на 100 пациентогодини.

Освен това в едно неинтервенционално проучване [Graham DJ et al., Circulation. 2015 ;131 :157-164] при повече от 134 000 пациенти в старческа възраст с NVAF в Съединените щати (допринесло за повече от 37 500 пациентогодини време на проследяване с приложение на терапия) дабигатран етексилат (84 % от пациентите са лекувани със 150 mg два пъти дневно, 16 % от пациентите са лекувани със 75 mg два пъти дневно) се свързва с понижен риск от исхемичен инсулт (коефициент на риска 0,80, 95 % доверителен интервал [CI] 0,67 - 0,96), вътречерепна хеморагия (коефициент на риска 0,34, CI (0,26 - 0,46) и смъртност (коефициент на

риска 0,86, CI 0,77 - 0,96) и увеличен риск от стомашно-чревно кървене (коефициент на риска 1,28, CI 1,14 - 1,44) в сравнение с варфарин. Не е открита разлика по отношение на голямо кървене (коефициент на риска 0,97, CI 0,88 - 1,07).

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

Пациенти, които са били подложени на перкутанна коронарна интервенция (PCI) със стентирание

Проспективно, рандомизирано, открито проучване със заслепени крайни точки (PROBE) (Фаза IIIb) за оценка на двойна терапия с дабигатран етексилат (110 mg или 150 mg два пъти дневно) плюс клопидогрел или тикагрелор (антагонист на P2Y₁₂) в сравнение с тройна терапия с варфарин (коригирана към INR 2,03,0) плюс клопидогрел или тикагрелор и ASA, е проведено при 2 725 пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които са били подложени на PCI със стентирание (RE-DUAL PCI). Пациентите са рандомизирани за двойна терапия с дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно, двойна терапия с дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно или тройна терапия с варфарин. Пациенти в старческа възраст извън САЩ (на възраст ≥ 80 години за всички страни, ≥ 70 години за Япония) са разпределени на случаен принцип към групата на двойна терапия с дабигатран етексилат 110 mg или към групата на тройна терапия с варфарин. Първичната крайна точка е комбинирана крайна точка „събития на голямо кървене на базата на дефиниция на ISTH или събитие на клинично значимо неголямо кървене“.

Честотата на първичната крайна точка е 15,4 % (151 пациенти) в групата на двойна терапия с дабигатран етексилат 110 mg спрямо 26,9 % (264 пациенти) в групата на тройна терапия с варфарин (KP 0,52; 95 % CI 0,42; 0,63; $p < 0,0001$ за не по-малка ефикасност и $p < 0,0001$ за превъзходство) и 20,2% (154 пациенти) в групата на двойна терапия с дабигатран етексилат 150 mg, в сравнение с 25,7% (196 пациенти) в съответната група за тройна терапия с варфарин (KP 0,72; 95 % CI 0,58; 0,88; $p < 0,0001$ за не по-малка ефикасност и $p = 0,002$ за превъзходство). Като част от описателния анализ, честотата на събития на голямо кървене при тромболиза при инфаркт на миокарда (Thrombolysis In Myocardial Infarction, TIMI) е по-ниска и в двете групи на двойна терапия с дабигатран етексилат, отколкото в групата на 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 (KP 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 (KP 0,51; 95 % CI 0,28; 0,93; $p = 0,03$). И двете групи на двойна терапия с дабигатран етексилат имат по-ниски честоти на вътречерепна хеморагия, отколкото съответната група на тройна терапия с варфарин: 3 събития (0,3%) в групата на двойна терапия с дабигатран етексилат 110 mg, в сравнение с 10 събития (1,0%) в групата на тройна терапия с варфарин (KP 0,30; 95 % CI 0,08; 1,07; $p = 0,06$) и 1 събитие (0,1 %) в групата на двойна терапия с дабигатран етексилат 150 mg, в сравнение с 8 събития (1,0 %) в съответната група на тройна терапия с варфарин (KP 0,12; 95 % CI 0,02; 0,98; $p = 0,047$). Честотата на събитията от комбинираната крайна точка за ефикасност „смърт, тромбоемболични събития (инфаркт на миокарда, инсулт или системен емболизъм) или непланирана реваскуларизация“ комбинирано в двете групи на двойна терапия с дабигатран етексилат е с не по-малка ефикасност от тази в групата на тройна терапия с варфарин (съответно 13,7 % спрямо 13,4 %; KP 1,04; 95 % CI: 0,84; 1,29; $p = 0,0047$ за не по-малка ефикасност). Няма статистически разлики в индивидуалните компоненти на крайните точки за ефикасност между която и да било от групите на двойна терапия с дабигатран етексилат и групата на тройна терапия с варфарин.

Проучването показва, че двойната терапия с дабигатран етексилат и антагонист на P2Y₁₂ значително понижава риска от кървене, в сравнение с тройната терапия с варфарин, с не по-малка ефикасност за комбинираната крайна точка „тромбоемболични събития“ при пациенти с предсърдно мъждене, които са били подложени на PCI със стентирание.

Лечение на DVT и PE при възрастни пациенти (лечение на DVT/PE)

Ефикасността и безопасността са проучвани в две многоцентрови, рандомизирани, двойно-слепи, проучвания с повтарящо се лечение и паралелни групи RE-COVER и RE-COVER II. В тези проучвания се сравнява дабигатран етексилат (150 mg два пъти дневно) с варфарин (целева стойност на INR 2,0-3,0) при пациенти с остра DVT и/или PE. Основната цел на тези проучвания е да се определи дали дабигатран етексилат има не по-малка ефикасност от варфарин при намаляване събитията на първичната крайна точка, която представлява комбинацията от рецидивираща симптоматична DVT и/или PE, и на свързаните смъртни случаи в рамките на 6-месечния период на лечение.

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

Продължителността на лечението с фиксирана доза дабигатран е 174,0 дни без проследяване на коагулацията. При пациентите, рандомизирани за прием на варфарин, медианата на времето в терапевтичен интервал (INR 2,0 до 3,0) е 60,6 %.

Изпитванията показват, че лечението с дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно е не по-малко ефикасно от лечението с варфарин (граница за не по-малка ефикасност за RE-COVER и RE-COVER II: 3,6 % за разлика в риска и 2,75 за коефициент на риска).

Таблица 27: Анализ на първичната и вторичните крайни точки за ефикасност (VTE се състои от DVT и/или PE) до края на периода след лечението в сборните проучвания RE-COVER и RE-COVER II

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Лекувани пациенти	2 553	2 554
Рецидивиращ симптоматичен VTE и свързана с VTE смърт	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Коефициент на риска спрямо варфарин (95 %доверителен интервал)	1,09 (0,77; 1,54)	
Вторични крайни точки за ефикасност		
Рецидивиращ симптоматичен VTE и смърт по всякаква причина	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95 %доверителен интервал	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Симптоматична DVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95 %доверителен интервал	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Симптоматичен PE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95 %доверителен интервал	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Свързана с VTE смърт	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 %доверителен интервал	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Смърт по всякаква причина	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95 %доверителен интервал	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Превенция на рецидивираща DVT и PE при възрастни (превенция на DVT/PE)

Две рандомизирани, двойно-слепи проучвания с паралелни групи са проведени при пациенти с предходна антикоагулантна терапия. В проучването RE-MEDY, контролирано с варфарин, са включени пациенти, предходно лекувани в продължение на 3 до 12 месеца, които се нуждаят от допълнително антикоагулантно лечение, а плацебо-контролираното проучване RE-SONATE включва пациенти, предходно лекувани в продължение на 6 до 18 месеца с инхибитори на витамин К.

Целта на проучването RE-MEDY е да се сравнят безопасността и ефикасността на пероралния дабигатран етексилат (150 mg два пъти дневно) с варфарин (целева стойност на INR 2,0-3,0) при продължително лечение и превенция на рецидивираща симптоматична DVT и/или PE. Общо 2 866 пациенти са рандомизирани и 2 856 са лекувани. Продължителността на лечението с дабигатран етексилат варира от 6 до 36 месеца (медиана - 534,0 дни). При пациентите, рандомизирани на лечение с варфарин, медианата на времето в терапевтичен диапазон (INR 2,0-3,0) е 64,9%.

RE-MEDY показва, че лечението с дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно е не по-малко ефикасно от варфарин (граница за не по-малка ефикасност: 2,85 за коефициент на риска и 2,8 за разлика в риска).

Таблица 28: Анализ на първичните и вторичните крайни точки за ефикасност (VTE се състои от DVT и/или PE) до края на периода след лечението в проучването RE-MEDY

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Лекувани пациенти	1 430	1 426
Рецидивиращ симптоматичен VTE и свързана с VTE смърт	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Коефициент на риска спрямо варфарин (95 % доверителен интервал)	1,44 (0,78; 2,64)	
не по-малка ефикасност	2,85	
Пациенти, при които е възникнало събитие към 18 ^{ия} месец	22	17
Кумулативен риск към 18-ия месец (%)	1,7	1,4
Разлика в риска спрямо варфарин (%)	0,4	
95 % доверителен интервал		
не по-малка ефикасност	2,8	
Вторични крайни точки за ефикасност		
Рецидивиращ симптоматичен VTE и смърт по всякаква причина	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95 % доверителен интервал	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Симптоматична DVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95 % доверителен интервал	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Симптоматичен PE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95 % доверителен интервал	0,34; 1,28	0,11; 0,82
Свързана с VTE смърт	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 % доверителен интервал	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Смърт по всякаква причина	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 дабигатран етексилат спрямо плацебо при превенцията на рецидивиращи симптоматични DVT и/или PE при пациенти, преминали предходно лечение от 6 до 18 месеца с VKA. Планираното лечение е дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно в продължение на 6 месеца, без необходимост от наблюдение.

Проучването RE-SONATE показва превъзходство на дабигатран етексилат спрямо плацебо по отношение превенцията на събития с рецидивиращи симптоматични DVT/PE, включително смърт по необясними причини, с понижение на риска от 5,6 % до 0,4 % (намаляване на относителния риск 92 % базирано на коефициента на риска) по време на периода на лечение ($p < 0,0001$). Всички вторични анализи и анализи на чувствителността на първичната крайна точка и на всички вторични крайни точки показват превъзходство на дабигатран етексилат спрямо плацебо.

Проучването включва 12-месечно проследяване за наблюдение след края на лечението. След прекратяване на прилагането на изпитвания лекарствен продукт ефектът се запазва до края на периода на проследяване, което показва поддържане на ефекта от първоначалното лечение с дабигатран етексилат. Не е наблюдаван ребаунд ефект. В края на проследяването събитията с VTE при пациентите, лекувани с дабигатран етексилат е 6,9 % спрямо 10,7 % в групата на плацебо (коефициент на риска 0,61 (95 %CI 0,42; 0,88) $p=0,0082$).

Таблица 29: Анализ на първичната и вторичните крайни точки за ефикасност (VTE се състои от DVT и/или PE) до края на периода след лечението в проучването RE-SONATE.

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Плацебо
Лекувани пациенти	681	662
Рецидивиращ симптоматичен VTE и свързана с него смърт	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Коефициент на риска спрямо плацебо (95 %доверителен интервал)	0,08 (0,02; 0,25)	
р-стойност за превъзходство	< 0,0001	
Вторични крайни точки за ефикасност		
Рецидивиращ симптоматичен VTE и смърт по всякаква причина	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95 %доверителен интервал	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Симптоматична DVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95 %доверителен интервал	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Симптоматичен PE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95 %доверителен интервал	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Свързана с VTE смърт	0 (0)	0 (0)
95 %доверителен интервал	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Смърт по необясними причини	0 (0)	2 (0,3 %)

95 %доверителен интервал	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Смърт по всякаква причина	0 (0)	2 (0,3 %)
95 %доверителен интервал	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Клинични изпитвания за превенцията на тромбоемболизъм при пациенти със сърдечни клапни протези

В изпитване фаза II дабигатран етексилат и варфарин са проучени при общо 252 пациенти, претърпели наскоро хирургична операция за поставяне на механична сърдечна клапа (т.е. в рамките на настоящата им хоспитализация), както и при пациенти, претърпели операция за поставяне на механична сърдечна клапа преди повече от три месеца. Повече тромбоемболични събития (основно инсулти и симптомни/асимптомни тромбози на протезираните клапи) и повече събития на кървене са наблюдавани при дабигатран етексилат в сравнение с варфарин. При пациентите в ранния постоперативен период, голямото кървене се е проявявало основно като хеморагичен перикарден излив, по-специално при пациенти, започнали прием на дабигатран етексилат скоро (на 3-тия ден) след хирургичната операция за смяна на сърдечна клапа (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Клинични проучвания при превенцията на VTE след протезиране на големи стави

Превенция на мозъчен 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 референтния лекарствен продукт, съдържащ дабигатран етексилат във всички подгрупи на педиатричната популация за показанието първична превенция на VTE при пациенти, които са били подложени на планово цялостно протезиране на тазобедрена става или цялостно протезиране на колянна става и показанието превенция на мозъчен инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Лечение на VTE и превенция на рецидивирани VTE при педиатрични пациенти

Проучването DIVERSITY е проведено, за да демонстрира ефикасността и безопасността на дабигатран етексилат в сравнение със стандартно лечение (standard of care, SOC) на VTE при педиатрични пациенти от раждането до под 18-годишна възраст. Според дизайна проучването е открито, рандомизирано проучване с паралелни групи за доказване на не по-малка ефикасност. Включените за участие пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават съобразена с възрастта лекарствена форма (капсули, обвити гранули или перорален разтвор) на дабигатран етексилат (с дози, адаптирани според възрастта и телесното тегло) или SOC с нискомолекулни хепарини (LMWH) или антагонисти на витамин К (VKA), или фондапаринукс (1 пациент на 12 години). Първичната крайна точка е съставна крайна точка от пациенти с пълно разтваряне на тромба, с липса на рецидивиращо VTE и с липса на смъртност, свързана с VTE. Критериите за изключване включват активен менингит, енцефалит и вътречерепен абсцес.

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

От рандомизираните 267 пациенти 81 пациенти (45,8 %) в групата на дабигатран етексилат и 38 пациенти (42,2 %) в групата на SOC отговарят на критериите за съставната първична крайна точка (пълно изчистване на тромба, липса на рецидивиращо VTE и липса на смъртност, свързана с VTE). Съответната разлика в честотата показва не по-малка ефикасност на дабигатран етексилат в сравнение с SOC. Съвместими резултати като цяло са наблюдавани и в подгрупите: няма значителни различия в ефекта от лечението за подгрупите по възраст, пол, географска област и наличие на определени рискови фактори. За 3-те различни възрастови страти съотношението на пациентите, постигнали първичната крайна точка за ефикасност в групите съответно на дабигатран етексилат и SOC, е 13/22 (59,1 %) и 7/13 (53,8 %) при пациентите на

възраст от раждането до < 2 години, 21/43 (48,8 %) и 12/21 (57,1 %) при пациентите на възраст 2 до <12 години и 47/112 (42,0 %) и 19/56 (33,9 %) при пациентите на възраст 12 до <18 години. Потвърдени събития на голямо кървене са съобщени за 4 пациенти (2,3 %) в групата на дабигатран етексилат и 2 пациенти (2,2 %) в групата на SOC. Няма статистически значима разлика във времето до поява на първо събитие на голямо кървене. Тридесет и осем пациенти (21,6 %) в групата на дабигатран етексилат и 22 пациенти (24,4 %) в групата на SOC имат потвърдено събитие на кървене, като при повечето от тях то е категоризирано като незначително. Комбинираната крайна точка на потвърдено събитие на голямо кървене (major bleeding event, MBE) или клинично значимо неголямо (clinically relevant non-major, CRNM) кървене (когато пациентите са на лечение) са съобщени за 6 (3,4%) пациенти в групата на дабигатран етексилат и 3 (3,3 %) пациенти в групата на SOC.

Едно открито, проспективно, кохортно, многоцентрово проучване за безопасност фаза III с едно рамо (1160.108) е проведено за оценка на безопасността на дабигатран етексилат при превенция на рецидивиращ VTE при педиатрични пациенти от раждането до под 18-годишна възраст. Пациенти, които са се нуждаели от по-нататъшно антикоагулантно лечение поради наличие на клиничен рисков фактор след завършване на началното лечение за потвърден VTE (за най-малко 3 месеца) или след завършване на проучването DIVERSITY, са включени в проучването. Подходящите за включване пациенти са получавали адаптирани според възрастта и телесното тегло дози от съобразена с възрастта лекарствена форма (капсули, обвити гранули или перорален разтвор) на дабигатран етексилат до елиминиране на клиничния рисков фактор или до максимум 12 месеца. Първичните крайни точки на проучването са рецидив на VTE, събития на голямо или незначително кървене и смъртност (обща и във връзка с тромботични или тромбоемболични събития) на 6 и 12 месеца. Изходите от събитията са потвърдени от независима, заслепена комисия за оценка.

Общо 214 пациенти са включени в проучването. От тях 162 пациенти са във възрастова страта 1 (от 12 до под 18 години), 43 пациенти са във възрастова страта 2 (от 2 до под 12 години) и 9 пациенти са във възрастова страта 3 (от раждането до под 2-годишна възраст). По време на периода на лечение 3 пациенти (1,4 %) са развили потвърден от комисията рецидив на VTE в рамките на първите 12 месеца след започване на лечението. Потвърдени от комисията събития на кървене по време на периода на лечение са съобщени за 48 пациенти (22,5 %) в рамките на първите 12 месеца. Повечето събития на кървене са незначителни. При 3 пациенти (1,4%) има потвърдено от комисията събитие на голямо кървене в рамките на първите 12 месеца. При 3 пациенти (1,4 %) има потвърдено от комисията събитие на CRNM кървене в рамките на първите 12 месеца. Няма смъртни случаи по време на периода на лечение. По време на периода на лечение 3 пациенти (1,4 %) са развили посттромботичен синдром (post-thrombotic syndrome, PTS) или са имали влошаване на PTS в рамките на първите 12 месеца.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение дабигатран етексилат бързо и напълно се превръща в дабигатран, който е активната форма в плазмата. Разцепването на предлекарството дабигатран етексилат чрез катализирана от естераза хидролиза до активното вещество дабигатран е преобладаващата метаболитна реакция. 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 нарастване на плазмените концентрации с достигане на C_{max} в рамките на 0,5 и 2,0 часа след приложението.

Абсорбция

Проучване, оценяващо постоперативната абсорбция на дабигатран етексилат 1-3 часа след операция, демонстрира относително бавна абсорбция в сравнение с тази при здрави доброволци, показвайки плавен профил плазмената концентрация-време, без високи пикови плазмени концентрации. Пикови плазмени концентрации се достигат 6 часа след приложението в постоперативния период поради допринасящи фактори, като например анестезия, стомашночревна пареза и хирургични ефекти, независимо от пероралната лекарствена форма. Друго проучване демонстрира, че бавна и закъсняваща абсорбция обикновено се наблюдава

само в деня на операцията. На следващите дни абсорбцията на дабигатран е бърза и пикови плазмени концентрации се достигат 2 часа след приложение на лекарствения продукт.

Храната не повлиява бионаличността на дабигатран етексилат, но забавя времето до пиковите плазмени концентрации с 2 часа.

C_{max} и AUC са пропорционални на дозата.

Бионаличността след перорално приложение може да се повиши със 75 % след приложение на единична доза и с 37 % в стационарно състояние, в сравнение с референтната капсулна форма, когато пелетите се приемат без капсулата от хипромелоза (HPMC). Следователно целостта на капсулите от HPMC винаги трябва да е запазена при клинична употреба, за да се избегне неумишленото 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 означава, че дабигатран има умерено тъканно разпределение.

Биотрансформация

Метаболизмът и екскрецията на дабигатран са проучени при здрави мъже доброволци след единична интравенозна доза дабигатран, белязан с радиоактивен изотоп. След интравенозната доза произхождащата от дабигатран радиоактивност се елиминира главно с урината (85 %). Фекалната екскреция отговаря на 6 % от приложената доза. До 168 часа след приложение на дозата общата радиоактивност се възстановява в рамките на 88-94% от приложената доза. Дабигатран се подлага на конюгация, при което се образуват фармакологично активни ацилглюкурониди. Съществуват четири позиционни изомера, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-ацилглюкуронид, всеки от които съставлява по-малко от 10 % от общото количество дабигатран в плазмата. Следи от други метаболити се установяват само с високочувствителни аналитични методи. Дабигатран се елиминира главно в непроменен вид с урината с приблизителна скорост 100 ml/min, съответстваща на скоростта на гломерулна филтрация.

Елиминиране

Плазмените концентрации на дабигатран показват биекспоненциален спад със среден терминален полуживот 11 часа при здрави индивиди в старческа възраст. След многократно прилагане се наблюдава терминален полуживот около 12-14 часа. Полуживотът е независим от дозата. Полуживотът е удължен, ако бъбречната функция е нарушена, както е показано в таблица 30.

Специални популации

Бъбречна недостатъчност

В 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 наблюдаваните в популация без бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

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

Скорост на гломеруларната филтрация (CrCL) [ml/min]	Среден геометричен (gCV%; граници) 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)

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

Клирънсът на дабигатран чрез хемодиализа е изследван при 7 възрастни пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD), без предсърдно мъждене. Диализата е проведена със 700 ml/min диализен дебит, продължителност четири часа и скорост на кръвния ток 200 ml/min или 350-390 ml/min. Това води до отстраняване съответно на 50 % до 60 % от концентрацията на дабигатран. Количеството на веществото, отстранено чрез диализа, е пропорционално на скоростта на кръвния ток, при скорост на кръвния ток до 300 ml/min. Антикоагулантната активност на дабигатран намалява с намаляване на плазмените концентрации и ФК/ФД връзката не е засегната от процедурата.

Медианата на CrCL в RE-LY е 68,4 ml/min. Почти половината (45,8%) от пациентите в RE-LY имат CrCL >50-< 80 ml/min. Пациентите с бъбречно увреждане в умерена степен (CrCL между 30 и 50 ml/min) имат средно 2,29 пъти и 1,81 пъти по-висока плазмена концентрация, съответно преди и след прием на дозата на дабигатран, в сравнение с пациенти без бъбречно увреждане (CrCL ≥80 ml/min).

Медианата на CrCl в проучването RE-COVER е 100,4 ml/min. При 21,7 % от пациентите е имало бъбречно увреждане в лека степен (CrCl > 50-< 80 ml/min) и при 4,5 % от тях – бъбречно увреждане в умерена степен (CrCl между 30 и 50 ml/min). Пациентите с бъбречно увреждане в лека и умерена степен са имали в стационарно състояние съответно средно 1,8 пъти и 3,6 пъти по-високи плазмени концентрации преди приложение на дозата дабигатран в сравнение с пациентите с CrCl >80 ml/min. Сходни стойности на CrCl са установени в RE-COVER II.

Медианата на CrCl в проучванията RE-MEDY и RE-SONATE е съответно 99,0 ml/min и 99,7 ml/min. При 22,9 % и 22,5 % от пациентите стойностите на CrCl са > 50-< 80 ml/min, а при 4,1 % и 4,8 % от тях CrCl е между 30 и 50 ml/min в проучванията RE-MEDY и RE-SONATE.

Пациенти в старческа възраст

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

Чернодробно нарушение

Не се наблюдава промяна в експозицията на дабигатран при 12 възрастни пациенти 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 са около 20 % по-ниски при възрастни пациенти с телесно тегло > 100 kg в сравнение с 50-100 kg. Мнозинството (80,8 %) от индивидите са в категорията ≥ 50 kg и <100 kg, без установена ясна разлика (вж. точки 4.2 и 4.4). При възрастни пациенти с телесно тегло < 50 kg клиничните данни са ограничени.

Пол

Експозицията на активното вещество в проучванията за първична превенция на VTE е около 40 % до 50 % по-висока при пациенти от женски пол, но не се препоръчва корекция на дозата. При пациентите с предсърдно мъждене, пациентите от женски пол са имали средно 30 % по-високи стойности на най-ниска и пост-дозова концентрация. Не се изисква корекция на дозата (вж. точка 4.2).

Етнически произход

Няма клинично значими междуетнически различия между пациенти от европейската раса, пациенти с афро-американски, латино-американски, японски и китайски произход по отношение на фармакокинетиката и фармакодинамиката на дабигатран.

Педиатрична популация

При перорално приложение на дабигатран етексилат, според определения в протокола алгоритъм за дозиране, експозицията е в рамките на тази, наблюдавана при възрастни с DVT/PE. Сборният анализ от фармакокинетични данни от проучванията DIVERSITY и 1160.108 показва, че средните геометрични най-ниски експозиции са 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml и 99,1 ng/ml съответно при 0 до < 2-годишни, 2 до < 12-годишни и 12 до < 18-годишни педиатрични пациенти с VTE.

Фармакокинетични взаимодействия

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

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

Ефект върху фертилитета при женски животни е наблюдаван под формата на намаляване на броя на имплантациите и повишаване на предимплантационните загуби при доза 70 mg/kg (5-кратното ниво на плазмена експозиция при пациенти). При дози, които са токсични за майките (5- до 10-кратното ниво на плазмена експозиция при пациенти), при плъхове и зайци се наблюдава намаляване на телесното тегло и жизнеспособността на фетуса, заедно с повишаване на феталните вариации. В пренаталните и постнаталните проучвания е наблюдавано повишаване на феталната смъртност при дози, които са токсични за майките (доза, съответстваща на 4 пъти по-високо ниво на плазмена експозиция от наблюдаваното при пациенти).

В едно проучване за ювенилна токсичност при плъхове от порода Wistar смъртността е свързана със събития на кървене при подобни нива на експозиция, при които е наблюдавано кървене при възрастните животни. Счита се, че както при възрастните, така и при младите плъхове смъртността е свързана със засилената фармакологична активност на дабигатран във

връзка с упражняването на механични сили по време на прилагането и третирането. Данните от проучването за ювенилна токсичност не показват нито повишена чувствителност към токсични прояви, нито токсичност, специфична за ювенилни животни.

Дългосрочните токсикологични проучвания при плъхове и мишки не показват данни за туморогенен потенциал на дабигатран до максимални дози 200 mg/kg.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Винена киселина (E334)

Хипромелоза (E464)

Талк (E553b)

Хидроксипропилцелулоза (E463)

Кроскармелоза натрий (E468)

Магнезиев стеарат (E572)

Състав на капсулата

Титанов диоксид (E171)

Хипромелоза (E464)

Черно печатно мастило

Шеллак (E904)

Пропиленгликол (E1520)

Черен железен оксид (E172)

Калиев хидроксид (E525)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

Бутилка: След първо отваряне: 60 дни

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

ОРА/Al/сушител PE-PET/Al/PE блистери, съдържащи 10, 30, 60, 100 и 180 твърди капсули в картонена кутия.

ОРА/Al/сушител PE-PET/Al/PE перфорирани блистери с единични дози, съдържащи 10 × 1, 30 × 1 и 60 × 1, 100 × 1 и 180 × 1 твърда капсула в картонена кутия.

Полипропиленова бутилка със защитена от деца запушалка, съдържаща 60 твърди капсули в картонена кутия.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6ª Planta
Barcelona, 08039
Испания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1665/007
EU/1/22/1665/008
EU/1/22/1665/009
EU/1/22/1665/010
EU/1/22/1665/011
EU/1/22/1665/012
EU/1/22/1665/013
EU/1/22/1665/014
EU/1/22/1665/015
EU/1/22/1665/016
EU/1/22/1665/026

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

Дата на първо разрешаване: 26 май 2023 г.

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 Accord 150 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа дабигатран етексилат мезилат, еквивалентен на 150 mg дабигатран етексилат (dabigatran etexilate).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула).

Капсула размер 0 (приблизително 22×8 mm) с бяло непрозрачно капаче с отпечатано „MD“ и бяло непрозрачно тяло, с отпечатано „150“ с черно мастило, съдържаща смес от бели до светложълти пелети и светложълт гранулат.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Превенция на мозъчен инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене (NVAF) с един или повече рискови фактори, като предшестващ мозъчен инсулт или преходна исхемична атака (TIA); възраст ≥ 75 години; сърдечна недостатъчност (клас по NYHA $\geq$ II); захарен диабет; хипертония.

Лечение на дълбока венозна тромбоза (DVT) и белодробен емболизъм (PE), както и превенция на рецидиви на DVT и PE при възрастни пациенти.

Лечение на венозни тромбоемболични събития (VTE) и превенция на рецидивиращи VTE при педиатрични пациенти от момента, в който станат способни да поглъщат мека храна до под 18-годишна възраст.

За подходящи за възрастта дозови форми вижте точка 4.2.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дабигатран етексилат Accord твърди капсули може да се използва при възрастни и педиатрични пациенти на 8 години или по-големи, които са способни да поглъщат капсулите цели. Други лекарствени форми могат да бъдат по-подходящи за приложение на тази популация като обвити гранули, които може да се използват при деца под 12-годишна възраст, ако те са способни да поглъщат мека храна.

Когато се преминава от една лекарствена форма на друга, може да е необходимо да се промени дозата. Дозата, посочена в таблицата за дозиране за съответната лекарствена форма, трябва да се предписва въз основа на телесното тегло и възрастта на детето.

Превенция на мозъчен инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF с един или повече рискови фактори (SPAF)

Лечение на DVT и PE, както и превенция на рецидиви на DVT и PE при възрастни пациенти (DVT/PE)

Препоръчителните дози дабигатран етексилат при показанията SPAF, DVT и PE са показани в таблица 1.

Таблица 1: Препоръки за дозировката при SPAF, DVT и PE

	Препоръка за дозировката
Превенция на мозъчен инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF с един или повече рискови фактори (SPAF)	300 mg дабигатран етексилат, приемани като една капсула от 150 mg два пъти дневно
Лечение на DVT и PE, както и превенция на рецидиви на DVT и PE при възрастни пациенти (DVT/PE)	300 mg дабигатран етексилат, приемани като 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 220 mg дабигатран етексилат, приемана като една капсула от 110 mg два пъти дневно
Пациенти, които приемат съпътстващо верапамил	
<u>Трябва да се обсъди намаляване на дозата</u>	
Пациенти на възраст между 75-80 години	Трябва да се избере дневна доза 300 mg или 220 mg дабигатран етексилат, базирайки се на индивидуалната 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	

За DVT/PE препоръката за прилагане на 220 mg дабигатран етексилат, приемани като една капсула от 110 mg два пъти дневно, се основава на фармакокинетични и фармакодинамични анализи и не е проучвана в клинични условия. Вижте по-долу и точки 4.4, 4.5, 5.1 и 5.2.

В случай на непоносимост към дабигатран етексилат пациентите трябва да бъдат инструктирани да се консултират веднага с лекуващия си лекар, за да бъде предприето приемливо алтернативно лечение за превенция на мозъчен инсулт и системен емболизъм, асоциирани с предсърдно мъждене, или за DVT/PE.

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

При всички пациенти и особено в старческа възраст (> 75 години), тъй като бъбречното увреждане може да е често срещано в тази възрастова група:

- Преди започване на лечение с дабигатран етексилат бъбречната функция трябва да бъде оценена чрез изчисляване на креатининовия клирънс (CrCL), 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 също и при съмнения за влошаване на бъбречната функция по време на лечението (напр. хиповолемия, дехидратация, и при съпътстваща употреба на някои лекарствени продукти).

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

- По време на лечение с дабигатран етексилат бъбречната функция трябва да бъде оценявана най-малко един път годишно или по-често, при необходимост, в определени клинични ситуации, когато има съмнения, че бъбречната функция може да се понижи или да се влоши (напр. хиповолемия, дехидратация, както и при съпътстваща 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 употреба

Продължителността на употребата на дабигатран етексилат при показанията SPAF, DVT и PE е показана в таблица 2.

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

Показание	Продължителност на употреба
SPAF	Лечението трябва да е дългосрочно.
DVT/PE	Продължителността на лечението трябва да се определя индивидуално след внимателна оценка на ползата от лечението спрямо риска от кървене (вж. точка 4.4). Краткосрочно лечение (най-малко 3 месеца) трябва да се провежда при наличие на преходни рискови фактори (напр. скорошна хирургична операция, травма, обездвижване), а по-продължително лечение – при трайни рискови фактори или идиопатична DVT или PE.

Пропуснатата доза

Пропуснатата доза дабигатран етексилат може да се приеме до 6 часа преди следващата предписана доза. При по-малко от 6 часа до времето на следващия прием, пропуснатата доза не трябва да се приема.

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

Прекратяване на приема на дабигатран етексилат

Лечението с дабигатран етексилат не трябва да се прекъсва 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 изчакване от 12 часа след последната доза преди преминаване от дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с парентерален антикоагулант към дабигатран етексилат:

Парентералният антикоагулант трябва да се прекъсне и да се започне дабигатран етексилат 0-2 часа преди часа, назначен за приемането на следващата доза от алтернативното лекарствено средство, или при прекратяване на лечението, в случай на непрекъснато лечение (напр. нефракциониран интравенозен хепарин (UFH) (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с дабигатран етексилат към антагонисти на витамин К (VKA):

Моментът на започване на VKA трябва да се коригира спрямо CrCL както следва:

- CrCL ≥ 50 ml/min, приемът на VKA трябва да започне 3 дни преди прекъсването на дабигатран етексилат

- $\text{CrCL} \geq 30 < 50 \text{ ml/min}$, приемът на VKA трябва да започне 2 дни преди прекъсването на дабигатран етексилат

Тъй като дабигатран етексилат може да повлияе на международното нормализирано съотношение (INR), INR ще отрази по-добре ефекта на VKA едва след спирането на дабигатран етексилат за най-малко 2 дни. Дотогава, INR стойностите трябва да се тълкуват с внимание.

Преминаване от лечение с VKA към дабигатран етексилат:

Приемът на VKA трябва да се преустанови. Дабигатран етексилат може да се прилага веднага щом $\text{INR} \leq 2,0$.

Кардиоверзио (SPAF)

Пациентите могат да продължат приема на дабигатран етексилат по време на кардиоверзио.

Катетърна аблация на предсърдно мъждене (SPAF)

При пациенти на лечение с дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно може да се проведе катетърна аблация. Не се налага прекъсване на лечението с дабигатран етексилат (вж. точка 5.1).

Перкутанна коронарна интервенция (PCI) със стентирание (SPAF)

Пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които са подложени на PCI със стентирание, могат да бъдат лекувани с дабигатран етексилат в комбинация с тромбоцитни антиагреганти, след като се постигне хемостаза (вж. точка 5.1).

Специални популации

Старческа възраст

За промени в дозата при тази популация вижте таблица 1 по-горе.

Пациенти с риск от кървене

Пациенти с повишен риск от кървене (вж. точки 4.4, 4.5, 5.1 и 5.2) трябва да бъдат строго клинично мониторираны (следене за признаци на кървене и анемия). Коригиране на дозата трябва да бъде решено по усмотрение на лекуващия лекар, след оценка на съотношението полза/риск за конкретния пациент (вж. таблица 1 по-горе). Коагулационен тест (вж. точка 4.4) може да помогне за идентифициране на пациентите 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 прилагане на намалена доза 220 mg, приемана като една капсула 110 mg два пъти дневно. При поява на клинично значимо кървене лечението трябва да се прекъсне.

Поради повишения риск от стомашно-чревно кървене при пациенти с гастрит, езофагит или гастроэзофагиален рефлукс може да се обмисли намаляване на дозата (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 умерена бъбречна недостатъчност ($\text{CrCL} 30-50 \text{ ml/min}$), препоръчителната доза дабигатран етексилат е също 300 mg, приемани като 1 капсула 150 mg два пъти дневно. Въпреки това, при пациенти с висок риск от кървене трябва да се обмисли намаляване на дозата дабигатран етексилат до 220 mg, приемани като една капсула 110 mg два пъти дневно (вж. точки 4.4 и 5.2). Внимателно клинично наблюдение се препоръчва при пациенти с бъбречно увреждане.

Съпътстваща употреба на дабигатран етексилат и слаби до умерени инхибитори на Р-глицопротеина (Р-гр), напр. амиодарон, хинидин или верапамил

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

Препоръчва се намаляване на дозата при пациенти, които приемат съпътстващо верапамил (вж. таблица 1 по-горе и точки 4.4 и 4.5). В такъв случай дабигатран етексилат и верапамил трябва да се приемат по едно и също време.

Телесно тегло

Не се налага коригиране на дозата (вж. точка 5.2), но се препоръчва внимателно клинично наблюдение при пациенти с телесно тегло < 50 kg (вж. точка 4.4).

Пол

Не се налага коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на дабигатран етексилат в педиатричната популация за показанието превенция на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF.

Лечение на VTE и превенция на рецидивиращи VTE при педиатрични пациенти

При лечение на VTE при педиатрични пациенти лечението трябва да се започне след лечение с парентерален антикоагулант в продължение на най-малко 5 дни. При превенция на рецидивиращи VTE лечението трябва да се 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 е колкото се може по-близо до 12 часа.

Препоръчителната доза дабигатран етексилат капсули се определя въз основа на телесното тегло и възрастта на пациента, както е показано в таблица 3. Дозата трябва да се коригира въз основа на телесното тегло и възрастта.

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

Таблица 3: Единични и общи дневни дози дабигатран етексилат, в милиграми (mg), според телесното тегло в килограми (kg) и възрастта на пациента в години

Комбинации тегло/възраст		Единична доза в mg	Обща дневна доза в mg
Тегло в kg	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 150 mg или
четири капсули 75 mg

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

220 mg:	две капсули 110 mg
185 mg:	една капсула 75 mg плюс една капсула 110 mg
150 mg:	една капсула 150 mg или две капсули 75 mg

Оценка на бъбречната функция преди и по време на лечението

Преди започване на лечението трябва да се определи изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) по формулата Schwartz (методът, използван за оценка на креатинина, трябва да бъде проверен в местната лаборатория).

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

Пациенти с eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m² трябва да бъдат лекувани с доза съгласно таблица 3.

По време на лечението бъбречната функция трябва да се оценява при определени клинични ситуации, когато има съмнения, че бъбречната функция може да се понижи или да се влоши (напр. хиповолемия, дехидратация, както и при съпътстваща употреба на определени лекарствени продукти и др.).

Продължителност на употреба

Продължителността на лечението трябва да се определя индивидуално в зависимост от оценката полза/риск.

Пропуснатата доза

Пропуснатата доза дабигатран етексилат може да се приеме до 6 часа преди следващата предписана доза. При оставащи по-малко от 6 часа до следващия прием, пропуснатата доза не трябва да се приема.

В никакъв случай не трябва да се приема двойна доза, за да се компенсират пропуснатите индивидуални дози.

Прекъсване на лечението с дабигатран етексилат

Лечението с дабигатран етексилат не трябва да се прекъсва без консултация с лекар. Пациентите или обгрижващите ги лица трябва да бъдат инструктирани да се свържат с лекуващия лекар, ако пациентът развие 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 преминаване от дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с парентерален антикоагулант към дабигатран етексилат: Парентералният антикоагулант трябва да се прекъсне и да се започне дабигатран етексилат 0-2 часа преди часа, определен за приложението на парентералния антикоагулант, или при прекратяване на лечението, в случай на непрекъснато лечение (напр. нефракциониран интравенозен хепарин (UFH) (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с дабигатран етексилат към антагонисти на витамин К (VKA): Пациентите трябва да започнат прием на VKA 3 дни преди прекъсването на дабигатран етексилат.

Тъй като дабигатран етексилат може да повлияе на международното нормализирано съотношение (INR), INR ще отрази по-добре ефекта на VKA едва след спирането на дабигатран етексилат за най-малко 2 дни. Дотогава, INR стойностите трябва да се тълкуват с внимание.

Преминаване от лечение с VKA към дабигатран етексилат:

Приемът на VKA трябва да се преустанови. Дабигатран етексилат може да се прилага веднага щом $INR \leq 2,0$.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт е за перорално приложение.

Капсулите могат да се приемат със или без храна. Капсулите трябва да се поглъщат 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 повиши риска от кървене (вж. точки 5.2 и 6.6).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Тежко бъбречно увреждане ($CrCL < 30 \text{ ml/min}$) при възрастни пациенти
- $eGFR < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ при педиатрични пациенти
- Активно клинично значимо кървене
- Лезия или състояние, което се определя като значим рисков фактор за голямо кървене. Това може да включва настоящи или скорошни стомашно-чревни разязвявания, наличие на злокачествени новообразувания с висок риск от кървене, скорошно мозъчно или гръбначно нараняване, скорошна мозъчна, гръбначна или очна хирургична интервенция, скорошна вътречерепна хеморагия, известни или вероятни варици на хранопровода, артериовенозни малформации, съдови аневризми или големи вътрегръбначни или вътремозъчни съдови аномалии
- Съпътстващо лечение с някои други антикоагуланти, напр. нефракциониран хепарин (UFH), хепарини с ниско молекулно тегло (еноксапарин, далтепарин и др.), производни на хепарина (фондапаринукс и др.), антикоагуланти за перорално приложение (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), освен в специфични условия. Това са случаите на промяна на антикоагулантното лечение (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, за което се очаква да има отражение върху преживяемостта
- Съпътстващо лечение със следните мощни P-gp инхибитори: кетоназол, циклоспорин, итраконазол, дронедарон и комбинацията с фиксирани дози глекапревир/пибрентасвир за системно приложение (вж. точка 4.5)
- Сърдечни клапни протези, изискващи антикоагулантно лечение (вж. точка 5.1)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хеморагичен риск

Дабигатран етексилат трябва да се прилага с повишено внимание при състояния с повишен риск от кървене или при съпътстваща употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата чрез инхибиране на тромбоцитната агрегация. По време на терапията кървене може да се появи навсякъде. При неочакван спад на хемоглобина и/или хематокрита, или спад на кръвното налягане, трябва да се извърши преглед за установяване мястото на кървене.

При възрастни пациенти в случаи на животозастрашаващо или неконтролирано кървене, когато е необходимо бързо неутрализиране на антикоагулантния ефект на дабигатран, може да се използва специфичното неутрализиращо средство идаруцизумаб. Ефикасността и безопасността на идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти. Дабигатран може да бъде отстранен посредством хемодиализа. При възрастни пациенти са възможни други опции като 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 изпитвания дабигатран етексилат се свързва с по-високи нива на голямо стомашно-чревно (СЧ) кървене. Повишен риск е наблюдаван при пациенти в старческа възраст (≥ 75 години) при схема на прилагане 150 mg два пъти дневно. Други рискови фактори (вж. също таблица 4) включват съпътстващо лечение с инхибитори на тромбоцитната агрегация, като клопидогрел и ацетилсалицилова киселина (ASA) или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), както и наличието на езофагит, гастрит или гастроезофагеален рефлукс.

Рискови фактори

Таблица 4 обобщава факторите, които могат да повишат хеморагичния риск.

Таблица 4: Фактори, които могат да повишат хеморагичния риск.

	Рисков фактор
Фармакодинамични и кинетични фактори	Възраст ≥ 75 години
Фактори, които повишават плазмените нива на дабигатран	<u>Главни:</u> - Умерено бъбречно увреждане при възрастни пациенти (30-50 ml/min CrCL) - Мощни P-гр инхибитори (вж. точки 4.3 и 4.5) - Съвместно прилагане на слаби до умерени P-гр инхибитори (напр. амиодарон, верапамил, хинидин и тикагрелор, вж. точка 4.5) <u>Второстепенни:</u> - Ниско телесно тегло (< 50 kg) при възрастни пациенти
Фармакодинамични взаимодействия (вж. точка 4.5)	- 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 хеморагичен риск	- Вродени или придобити нарушения на коагулацията - Тромбоцитопения или функционални тромбоцитни дефекти - Скорошна биопсия или голяма травма - Бактериален ендокардит - Езофагит, гастрит или гастроезофагеален рефлукс

Съществуват ограничени данни при възрастни пациенти < 50 kg (вж. точка 5.2).

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

Предпазни мерки и овладяване на хеморагичния риск

За овладяване на усложнения с кървене вижте също точка 4.9.

Оценка на съотношението полза/риск

Наличието на лезии, заболявания, процедури и/или фармакологично лечение (като НСПВС, тромбоцитни антиагреганти, SSRI и SNRI, вж. точка 4.5), които значително увеличават риска от

голямо кървене, изискват внимателна оценка на съотношението полза/риск. Дабигатран етексилат трябва да се дава само ако ползата надвишава риска от кървене.

Наличните клинични данни за педиатрични пациенти с рискови фактори, включително пациенти с активен менингит, енцефалит и вътречерепен абсцес (вж. точка 5.1), са ограничени. При такива пациенти дабигатран етексилат трябва да се дава само ако очакваната полза надвишава риска 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). Трябва да се внимава особено много, когато дабигатран етексилат се прилага съпътстващо с верапамил, амиодарон, хинидин или кларитромицин (P-гр инхибитори) и особено при поява на кървене, най-вече при пациенти с намалена бъбречна функция (вж. точка 4.5).

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

Прекъсване на лечението с дабигатран етексилат

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

Когато се появи тежко кървене, трябва да се прекрати лечението, да се изследва причината за кървенето и при възрастни пациенти може да се обмисли приложение на специфичното неутрализиращо средство (идаруцизумаб). Ефикасността и безопасността на идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти. Дабигатран може да бъде отстранен посредством хемодиализа.

Употреба на инхибитори на протонната помпа

Може да се обмисли приложение на инхибитор на протонната помпа (PPI) за превенция на СЧ кървене. При педиатрични пациенти трябва да се следват препоръките, описани в кратката характеристика на продукта 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 от полза за установяване на прекомерно висока експозиция на дабигатран при наличие на допълнителни рискови фактори.

Тромбиновото време чрез разреждане (dTT), екариновото време на съсирване (ECT) и активираното парциално тромбопластиново време (aPTT) могат да предоставят полезна информация, но резултатите трябва да се тълкуват с повишено внимание поради вариационността между тестовете (вж. точка 5.1).

Тестът за определяне на международното нормализирано съотношение (international normalised ratio, INR) не е надежден при пациенти на лечение с дабигатран етексилат и има докладвани случаи с фалшиво положително повишение на INR. Затова INR тестове не трябва да бъдат провеждани.

Таблица 5 показва 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 възрастни пациенти, които могат да бъдат свързани с повишен риск от кървене.

Тест (най-ниска стойност)	Показание
	SPAF и DVT/PE
dTT [ng/ml]	> 200
ECT [х-пъти над горната граница на нормата]	> 3
aPTT [х-пъти над горната граница на нормата]	> 2
INR	Не трябва да се провежда

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

Хирургични операции и интервенции

При пациенти, приемащи дабигатран етексилат, които са подложени на хирургична интервенция или инвазивни процедури, съществува риск от кървене. По тази причина хирургичните интервенции могат да наложат временно прекратяване на приемането на дабигатран етексилат.

Пациентите могат да продължат приема на дабигатран етексилат, когато са подложени на кардиоверзио. Не се налага прекъсване на лечението с дабигатран етексилат (150 mg два пъти дневно) при пациенти, подложени на катетърна аблация на предсърдно мъждене (вж. точка 4.2).

Необходимо е повишено внимание, когато лечението временно се прекрати поради интервенции и се препоръчва мониториране на антикоагулацията. При пациенти с бъбречна недостатъчност клирънсът на дабигатран може да продължи по-дълго (вж. точка 5.2). Това трябва да се вземе предвид преди всяка процедура. В такива случаи коагулационен тест (вж. точки 4.4 и 5.1) може да помогне да се определи дали все още има нарушение на хемостазата.

Спешни хирургични операции или неотложни процедури

Приемът на дабигатран етексилат трябва да бъде временно прекратен. Ако е необходимо бързо неутрализиране на антикоагулантния ефект, може да се използва специфичното неутрализиращо средство на дабигатран (идаруцизумаб) за възрастни пациенти. Ефикасността и безопасността на идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти. Дабигатран може да бъде отстранен посредством хемодиализа.

При преустановяване на терапията с дабигатран пациентите са изложени на тромботичен риск, свързан с основното им заболяване. Лечението с дабигатран етексилат може да се възобнови 24 часа след приложение на идаруцизумаб, ако пациентът е клинично стабилен и е постигната адекватна хемостаза.

Хирургични операции/интервенции при подостри състояния

Приемът на дабигатран етексилат трябва временно да се прекрати. По възможност, хирургичната операция/интервенция трябва да се отложи до изминаването на най-малко 12 часа след приема на последната доза. Ако хирургичната операция не може да се отложи, съществува повишен риск от кървене. Този риск трябва да се оцени спрямо спешността на интервенцията.

Планова хирургична операция

При възможност, приемът на дабигатран етексилат трябва да се прекрати най-малко 24 часа преди извършването на инвазивна или хирургична процедура. Прекратяване приема на дабигатран етексилат 2-4 дни преди хирургична операция трябва да се има предвид при пациенти с повишен риск от кървене или в случай на голяма операция, при която може да е необходима пълна хемостаза.

Таблица 6 обобщава правилата за прекратяване на приема преди инвазивни или хирургични процедури при възрастни пациенти.

Таблица 6: Правила за прекратяване на приема преди инвазивни или хирургични процедури при възрастни пациенти

Бъбречна функция (CrCL в ml/min)	Приблизителен полуживот (часове)	Приемът на дабигатран етексилат трябва да се спре преди планова хирургична операция	
		Висок риск от кървене или голяма хирургична 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 приема преди инвазивни или хирургични процедури при педиатрични пациенти са обобщени в таблица 7.

Таблица 7: Правила за прекратяване на приема преди инвазивни или хирургични процедури при педиатрични пациенти

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

Спинална анестезия/епидурална анестезия/лумбална пункция

Процедури като спинална анестезия изискват пълноценна хемостатична функция.

Рискът от спинален или епидурален хематом може да се повиши при случаи на травматични или многократни пункции и при продължителна употреба на епидурални катетри. След отстраняване на катетър трябва да минат най-малко 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 дабигатран етексилат трябва да се поднови/започне възможно най-скоро, при условие че клиничната ситуация позволява и има адекватна хемостаза.

Необходимо е повишено внимание при пациенти с риск от кървене или пациенти с риск от свръхекспозиция, особено пациенти с намалена бъбречна функция (вж. също таблица 4) (вж. точка 4.4 и 5.1).

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

Съществуват ограничени данни за ефикасността и безопасността на дабигатран етексилат при тези пациенти и поради това те трябва да бъдат лекувани с повишено внимание.

Чернодробно увреждане

Пациенти с повишени чернодробни ензими > 2 ULN са изключени от основните изпитвания. Няма наличен терапевтичен опит за тази субпопулация от пациенти и следователно при тази популация употребата на дабигатран етексилат не се препоръчва. Чернодробно увреждане или

чернодробно заболяване, за което се очаква да има отражение върху преживяемостта, е противопоказано (вж. точка 4.3).

Взаимодействие с P-гр индуктори

Съпътстващото приложение на P-гр индуктори се очаква да понижи плазмените концентрации на дабигатран и трябва да се избягва (вж. точки 4.5 и 5.2).

Пациенти с антифосфолипиден синдром

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

Инфаркт на миокарда (ИМ)

В проучването RE-LY фаза III (SPAF, вж. точка 5.1) общата честота на ИМ е 0,82, 0,81 и 0,64 %/година съответно за дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно, дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно и варфарин – увеличение в относителния риск за дабигатран от 29 % и 27 % в сравнение с варфарин. Независимо от лечението, най-високият абсолютен риск от ИМ се наблюдава в следните подгрупи, с подобен относителен риск: пациенти с предишен ИМ, пациенти ≥ 65 години с диабет или коронарна артериална болест, пациенти с левокамерна фракция на изтласкване < 40 % и пациенти с умерена бъбречна дисфункция. В допълнение по-висок риск от ИМ се наблюдава при пациенти, приемащи съпътстващо ASA плюс клопидогрел или клопидогрел самостоятелно.

В трите активно контролирани проучвания фаза III за DVT/PE се съобщава по-висока честота на случаи на ИМ при пациентите, приемащи дабигатран етексилат, в сравнение с тези, приемащи варфарин: 0,4 % спрямо 0,2 % в краткосрочните проучвания RE-COVER и RE-COVER II и 0,8% спрямо 0,1 % в дългосрочното изпитване RE-MEDY. Увеличението е статистически значимо в това проучване ($p=0,022$).

В проучването RE-SONATE, което сравнява дабигатран етексилат с плацебо, честотата на ИМ е 0,1% при пациентите, приемащи дабигатран етексилат, и 0,2 % при пациентите на плацебо.

Пациенти с активно онкологично заболяване (DVT/PE, VTE при педиатрични пациенти)

Не са установени ефикасността и безопасността при пациенти, страдащи от активно онкологично заболяване и DVT/PE. Има ограничени данни за ефикасността и безопасността при педиатрични пациенти с активно онкологично заболяване.

Педиатрична популация

При някои педиатрични пациенти със строго специфични заболявания, напр. пациенти с болест на тънките черва, при които може да е засегната абсорбцията, трябва да се обмисли използването на антикоагулант, който се прилага парентерално.

Информация за помощните вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия с транспортери

Дабигатран етексилат е субстрат за ефлуксния транспортер P-гр. Съпътстващото приложение на P-гр инхибитори (вж. таблица 8) се очаква да доведе до повишени нива на плазмената концентрация на дабигатран.

Ако не е предписано друго, е необходимо внимателно клинично наблюдение (следене за признаци на кървене или анемия), когато дабигатран се прилага съпътстващо с мощни P-гр инхибитори. Може да са необходими намалявания 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>P-гр инхибитори</u>	
<i>Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3)</i>	
Кетоконазол	Кетоконазол повишава тоталните AUC _{0-∞} и C _{max} стойности на дабигатран съответно 2,38 пъти и 2,35 пъти след единична перорална доза 400 mg и съответно 2,53 пъти и 2,49 пъти след многократно перорално приложение на 400 mg кетоконазол веднъж дневно.
Дронедарон	При съпътстващо приложение на дабигатран етексилат и дронедарон тоталните AUC _{0-∞} и C _{max} стойности на дабигатран се увеличават съответно около 2,4 пъти и 2,3 пъти след многократно приложение 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, както с кетоконазол.
Глекапревир / пибрентасвир	Съпътстващата употреба на дабигатран етексилат с комбинацията с фиксирани дози на P-гр инхибиторите глекапревир/пибрентасвир показва увеличаване на експозицията на дабигатран и може да повиши риска от кървене.
<i>Съпътстващата употреба не се препоръчва</i>	
Такролимус	<i>In vitro</i> е установено, че степента на инхибиторния ефект на такролимус върху P-гр е подобна на тази, наблюдавана при итраконазол и циклоспорин. Съпътстващото приложение на дабигатран етексилат с такролимус не е проучено клинично. Въпреки това, ограничените клинични данни от други P-гр субстрати (еверолимус) предполагат по-слабо инхибиране на P-гр от такролимус, в сравнение с наблюдаваното при силни P-гр инхибитори.
<i>Необходимо е повишено внимание при съпътстваща употреба (вж. точки 4.2 и 4.4)</i>	
Верапамил	Когато дабигатран етексилат (150 mg) се прилага съпътстващо с перорален верапамил, C_{max} и AUC на дабигатран се увеличават, но степента на тази промяна е различна в зависимост от времето на приемане и формата на верапамил (вж. точки 4.2 и 4.4). Най-голямото повишаване на експозицията на дабигатран се наблюдава при първата доза на верапамил с незабавно освобождаване, приета един час преди приема на дабигатран етексилат (увеличаване на C_{max} около 2,8 пъти и на AUC около 2,5 пъти). Ефектът прогресивно намалява при приложение на формата с удължено освобождаване (увеличаване на C_{max} около 1,9 пъти и на AUC около 1,7 пъти) или при приложение на многократни дози верапамил (увеличаване на C_{max} около 1,6 пъти и на AUC около 1,5 пъти). Не се наблюдава значимо взаимодействие, когато верапамил се приема 2 часа след дабигатран етексилат (увеличаване на C_{max} около 1,1 пъти и на

	AUC около 1,2 пъти). Това се обяснява с пълната абсорбция на дабигатран след 2 часа.
Амиодарон	Когато дабигатран етексилат се прилага съпътстващо с единична перорална доза 600 mg амиодарон, степента и скоростта на абсорбция на амиодарон и на активния му метаболит DEA по същество не се променят. AUC и C_{max} на дабигатран нарастват съответно около 1,6 пъти и 1,5 пъти. Поради дългия полуживот на амиодарон възможността за взаимодействие може да съществува седмици след прекратяване на лечението с амиодарон (вж. точки 4.2 и 4.4).
Хинидин	Хинидин е прилаган като доза от 200 mg на всеки 2 часа до обща доза 1 000 mg. Дабигатран етексилат е прилаган два пъти дневно в продължение на 3 последователни дни, със или без хинидин на третия ден. $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран се увеличават средно съответно 1,53 пъти и 1,56 пъти при съпътстващо приложение на хинидин (вж. точки 4.2 и 4.4).
Кларитромицин	Когато кларитромицин (500 mg два пъти дневно) се прилага заедно с дабигатран етексилат при здрави доброволци, се наблюдава повишаване на AUC около 1,19 пъти и на C_{max} около 1,15 пъти.
Тикагрелор	Когато единична доза от 75 mg дабигатран етексилат се прилага съпътстващо с натоварваща доза от 180 mg тикагрелор, AUC и C_{max} на дабигатран се повишават съответно 1,73 пъти и 1,95 пъти. След многократни дози на тикагрелор 90 mg, два пъти дневно, увеличаването на експозицията на дабигатран е 1,56 пъти и 1,46 пъти, съответно за C_{max} и AUC. Съпътстващото приложение на натоварваща доза тикагрелор 180 mg и дабигатран етексилат 110 mg (в стационарно състояние) повишава $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран съответно 1,49 пъти и 1,65 пъти в сравнение с дабигатран етексилат, прилаган самостоятелно. Когато натоварваща доза от 180 mg тикагрелор се дава 2 часа след прием на 110 mg дабигатран етексилат (в стационарно състояние), повишаването на $AUC_{\tau,ss}$ и C_{max} на дабигатран намалява съответно до 1,27 пъти и 1,23 пъти в сравнение с дабигатран етексилат, прилаган самостоятелно. Такъв незастъпващ се прием се препоръчва при започване на тикагрелор с натоварваща доза. Съпътстващото приложение на 90 mg тикагрелор два пъти дневно (поддържаща доза) и 110 mg дабигатран етексилат повишава коригираните $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран съответно 1,26 пъти и 1,29 пъти в сравнение с дабигатран етексилат, прилаган самостоятелно.
Позаконазол	Позаконазол също инхибира в някаква степен P-гр, но това не е проучено клинично. Съпътстващото приложение на дабигатран етексилат с позаконазол налага внимателно проследяване.
<u>P-гр индуктори</u>	
Съпътстващата употреба трябва да се избягва.	
Напр. рифампицин, жълт кантарион, (Hypericum perforatum), карбамазепин или фенитоин	Съпътстващото приложение се очаква да доведе до понижаване на концентрацията на дабигатран. Премедикацията с изследвания индуктор рифампицин при доза 600 mg веднъж дневно за 7 дни понижава общата пикова концентрация на дабигатран и общата експозиция със съответно 65,5 % и 67 %. Индукцираният ефект е понижен, което води до ниво на експозиция на дабигатран, близко до референтната стойност до ден 7 след спиране на лечението с рифампицин. Не е наблюдавано по-нататъшно повишение на бионаличността след още 7 дни.

<u>Протеазни инхибитори, като ритонавир</u>	
Съпътстващата употреба не се препоръчва	
Напр. ритонавир и комбинациите му с други протеазни инхибитори	Те повлияват P-gp (както като инхибитор, така и като индуктор). Те не са били проучвани, поради което не се препоръчват за съпътстващо лечение с дабигатран етексилат.
<u>P-gp субстрат</u>	
Дигоксин	В проучване, проведено с 24 здрави доброволци, при съпътстващото приложение на дабигатран етексилат и дигоксин не са наблюдавани промени в експозицията на дигоксин и клинично значими промени в експозицията на дабигатран.

Антикоагуланти и лекарствени продукти срещу тромбоцитна агрегация

Липсва или съществува само ограничен опит със следните лечения, които могат да повишат риска от кървене, когато се прилагат съпътстващо 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 антикоагуланти за перорално приложение (вж. точка 4.3), или лекарствени продукти срещу тромбоцитна агрегация, като GPIIb/IIIa рецепторни антагонисти, тиклопидин, прасугрел, тикагрелор, декстран и сулфинпиразон (вж. точка 4.4).

От данните, събрани по време на фаза III проучване RE-LY (вж. точка 5.1), е наблюдавано, че съпътстващата употреба на други перорални или парентерални антикоагуланти повишава честотата на голямо кървене приблизително 2,5 пъти, както при дабигатран етексилат, така и при варфарин, главно в ситуации, свързани с преминаване от единия антикоагулант към другия (вж. точка 4.3). Освен това, съпътстващата употреба на антитромботични средства, ASA или клопидогрел приблизително удвоява честотата на голямо кървене, както при дабигатран етексилат, така и при варфарин (вж. точка 4.4).

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

Таблица 9: Взаимодействия с антикоагуланти и лекарствени продукти срещу тромбоцитна агрегация

НСПВС	Прилаганите за краткосрочна аналгезия НСПВС не се свързват с повишен риск от кървене, когато се прилагат съпътстващо с дабигатран етексилат. При продължителна употреба в проучването RE-LY НСПВС увеличават риска от кървене с около 50 % както при дабигатран етексилат, така и при варфарин.
Клопидогрел	При млади здрави доброволци от мъжки пол съпътстващото приложение на дабигатран етексилат и клопидогрел не е довело до допълнително удължаване на времето на капилярно кървене в сравнение с монотерапия с клопидогрел. Освен това $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$, и измерителите на коагулацията за ефекта на дабигатран, или инхибирането на тромбоцитната агрегация като измерител на ефекта на клопидогрел, по същество остават непроменени при сравняване на комбинираното лечение и съответните монотерапии. При натоварваща доза 300 mg или

	600 mg клопидогрел, $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран се повишават с около 30-40 % (вж. точка 4.4).
ASA	Съпътстващото приложение на ASA и 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно може да повиши риска от всякакво кървене от 12 % до 18 % и 24 % съответно при дози 81 mg и 325 mg ASA (вж. точка 4.4).
Нискомолекулни хепарини (LMWH)	Съпътстващата употреба на нискомолекулни хепарини (LMWH), като еноксапарин и дабигатран етексилат, не е специално проучвана. След преминаване от 3-дневно лечение с еноксапарин 40 mg s.c. веднъж дневно, 24 часа след последната доза еноксапарин, експозицията на дабигатран е била малко по-ниска, отколкото тази, непосредствено след приложението само на дабигатран етексилат (единична доза 220 mg). Наблюдавана е по-висока анти-FXa/FIIa активност след приложение на дабигатран етексилат с предварително лечение с еноксапарин в сравнение с лечението само с дабигатран етексилат. Счита се, че това се дължи на продължителността на ефекта на еноксапарин след лечението (carry-over ефект) и следователно не е клинично значимо. Останалите резултати от антикоагулационни изследвания, свързани с дабигатран, не са променени значимо от лечението с еноксапарин.

Други взаимодействия

Таблица 10: Други взаимодействия

<u>Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина и норепинефрина (SNRI)</u>	
SSRI, SNRI	SSRI и SNRI повишават риска от кървене във всички групи на лечение в проучването RE-LY.
<u>Вещества, които повлияват стомашното pH</u>	
Пантопразол	При съпътстващо приложение на дабигатран етексилат и пантопразол се наблюдава приблизително 30 % намаление на AUC на дабигатран. Пантопразол и други инхибитори на протонната помпа (PPI) са прилагани съпътстващо с дабигатран етексилат в клинични проучвания и съпътстващото лечение с PPI не изглежда да намалява ефикасността на дабигатран етексилат.
Ранитидин	Приложението на ранитидин заедно с дабигатран етексилат не оказва 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 цитохром P450 ензими. Следователно, с дабигатран не се очакват свързани лекарствени взаимодействия.

Педиатрична популация

Проучванията за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да избягват бременност по време на лечение с дабигатран етексилат.

Бременност

Има ограничени данни от употребата на дабигатран етексилат при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Дабигатран етексилат не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Няма клинични данни за ефекта на дабигатран върху кърмачетата по време на кърмене. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с дабигатран етексилат.

Фертилитет

Няма данни при хора.

При проучвания върху животни е наблюдаван ефект върху фертилитета при женските под формата на намаляване на броя на имплантациите и повишаване на предимплантационните загуби при доза 70 mg/kg (5-кратното ниво на плазмена експозиция при пациенти). Не са наблюдавани други ефекти върху фертилитета при женските. Няма влияние върху фертилитета при мъжките. При дози, които са токсични за майките (5- до 10-кратното ниво на плазмена експозиция при пациенти), при плъхове и зайци се наблюдава намаляване на телесното тегло и ембриофеталната жизнеспособност, заедно с повишаване на феталните вариации. В пренаталното и постнаталното проучване е наблюдавано повишаване на феталната смъртност при дози, които са токсични за майките (доза, съответстваща на 4 пъти по-високо ниво на плазмена експозиция от наблюдаваното при пациенти).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Дабигатран етексилат е оценен в клинични изпитвания при общо приблизително 64 000 пациенти, от които приблизително 35 000 пациенти са лекувани с дабигатран етексилат.

Общо 22% от пациентите с предсърдно мъждене, лекувани за превенция на инсулт и системен емболизъм (дългосрочно лечение до 3 години), 14 % от пациентите, лекувани за DVT/PE, и 15 % от пациентите, лекувани за превенция на DVT/PE, са получили нежелани реакции.

Най-често съобщаваните събития са случаи на кървене, възникващи при приблизително 16,6 % от пациентите с предсърдно мъждене, лекувани дългосрочно за превенция на инсулт и системен емболизъм, и при 14,4 % от възрастните пациенти, лекувани за DVT/PE. Освен това има случаи на кървене при 19,4 % от пациентите в изпитването за превенция на DVT/PE, RE-MEDY (възрастни пациенти), и при 10,5 % от пациентите в изпитването за превенция на DVT/PE, RE-SONATE(възрастни пациенти).

Тъй като популациите от пациенти, лекувани за трите показания, не са сравними и събитията на кървене обхващат няколко системно-органи класа (SOC), в обобщено описание събитията на голямо и на всякакво кървене са разпределени според показанието и са посочени в таблици 12-15 по-долу.

Въпреки че е с ниска честота при клинични проучвания, може да настъпи голямо или тежко кървене, което независимо от мястото на възникване може да доведе до инвалидизиране, животозастрашаващо състояние или дори летален изход.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В таблица 11 са показани нежеланите реакции, установени в проучванията и постмаркетингови

данни при показанията превенция на тромбоемболичен инсулт и системен емболизъм при пациенти с предсърдно мъждене, лечение на DVT/PE и превенция на DVT/PE. Те са групирани по системо-органен клас (SOC) и по честота с използване на 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	
SOC/Предпочитан термин	Превенция на инсулт и системен емболизъм при пациенти с предсърдно мъждене	Лечение на DVT/PE и превенция на DVT/PE
Нарушения на кръвта и лимфната система		
Анемия	Чести	Нечести
Понижен хемоглобин	Нечести	С неизвестна честота
Тромбоцитопения	Нечести	Редки
Понижен хематокрит	Редки	С неизвестна честота
Неутропения	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Агранулоцитоза	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система		
Лекарствена свръхчувствителност	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		
Вътречерепна хеморагия	Нечести	Редки
Съдови нарушения		
Хематом	Нечести	Нечести
Хеморагия	Нечести	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
Епистаксис	Чести	Чести
Хемофтиза	Нечести	Нечести
Стомашно-чревни нарушения		
Стомашно-чревна хеморагия	Чести	Чести
Абдоминална болка	Чести	Нечести
Диария	Чести	Нечести
Диспепсия	Чести	Чести
Гадене	Чести	Нечести
Ректална хеморагия	Нечести	Чести
Хемороидална хеморагия	Нечести	Нечести
Стомашно-чревна язва, включително езофагеална язва	Нечести	Нечести
Гастроезофагит	Нечести	Нечести
Гастроезофагеална рефлуксна болест	Нечести	Нечести
Повръщане	Нечести	Нечести
Дисфагия	Нечести	Редки

Хепатобилиарни нарушения		
Нарушена чернодробна функция/Отклонения във функционалните чернодробни показатели	Нечести	Нечести
Повишение на аланин аминотрансферазата	Нечести	Нечести
Повишение на аспартат аминотрансферазата	Нечести	Нечести
Повишени чернодробни ензими	Редки	Нечести
Хипербилирубинемия	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Кожни кръвоизливи	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		
Урогенитална хеморагия, включително хематурия	Чести	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Хеморагия на мястото на инжектиране	Редки	Редки
Хеморагия на мястото на поставяне на катетъра	Редки	Редки
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		
Травматична хеморагия	Редки	Нечести
Хеморагия на мястото на инцизия	Редки	Редки

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на кръвене

Поради фармакологичния механизъм на действие употребата на дабигатран етексилат може да бъде свързана с повишен риск от окултно или видимо кръвене от която и да е тъкан или орган. Признаците, симптомите и тежестта (включително и летален изход) варират според мястото и степента или обхвата на кръвенето и/или анемията. В клиничните проучвания мукозното кръвене (напр. стомашно-чревно, урогенитално) е наблюдавано по-често при дългосрочно лечение с дабигатран етексилат, в сравнение с лечение с VKA. Така, в допълнение към подходящо клинично наблюдение, лабораторното изследване на хемоглобин/хематокрит е ценно за откриване на окултно кръвене. Рискът от кръвене може да се повиши при определени групи пациенти, напр. тези, които имат умерено бъбречно увреждане и/или са на съпътстващо лечение, засягащо хемостазата, или силни Р-гр инхибитори (вж. точка 4.4 Хеморагичен риск). Хеморагичните усложнения може да се проявят като слабост, бледност, замаяност, главоболие или необяснимо подуване, диспнея и необясним шок.

Съобщава се за познати усложнения с кръвене, като компартмент синдром и остра бъбречна недостатъчност поради хипоперфузия и свързана с антикоагуланти нефропатия при пациенти с предразполагащи рискови фактори, във връзка с дабигатран етексилат. Следователно, трябва да се отчита вероятността за хеморагия при оценката на състоянието на всеки антикоагулиран пациент. За възрастни пациенти има налично специфично неутрализиращо средство за дабигатран, идаруцизумаб, в случай на неконтролируемо кръвене (вж. точка 4.9).

Превенция на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене с един или повече рискови фактори (SPAF)

Таблица 12 показва събитията на кървене, разпределени като събития на голямо и на всякакво кървене в основното проучване, изследващо превенцията на тромбоемболичен инсулт и системен емболизъм при пациенти с предсърдно мъждене.

Таблица 12: Събития на кървене в проучване, изследващо 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
Рандомизирани пациенти	6 015	6 076	6 022
Голямо кървене	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Вътречерепно кървене	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
СЧ кървене	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Кървене с летален изход	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Малко кървене	1 566 (13,16 %)	1 787 (14,85 %)	1 931 (16,37 %)
Всякакво кървене	1 759 (14,78 %)	1 997 (16,60 %)	2 169 (18,39 %)

В рандомизирано проучване, при пациентите, приемали дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно или 150 mg два пъти дневно е съществувал значително по-нисък риск от животозастрашаващо кървене и вътречерепно кървене в сравнение с тези, приемали варфарин [$p < 0,05$]. И при двете концентрации на дабигатран етексилат е имало и статистически значимо по-ниска обща честота на кървене. При пациентите, приемали рандомизирано 110 mg дабигатран етексилат два пъти дневно е съществувал значително по-нисък риск от голямо кървене в сравнение с варфарин (коефициент на риска 0,81 [$p=0,0027$]). При пациентите, приемали рандомизирано 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно е съществувал значително по-голям риск от СЧ кървене в сравнение с варфарин (коефициент на риска 1,48 [$p=0,0005$]). Този ефект е наблюдаван главно при пациенти ≥ 75 години.

Клиничната полза от дабигатран по отношение на превенцията на инсулт и системен емболизъм и пониженият риск от интракраниална хеморагия (ICH) в сравнение с варфарин се запазват при отделните подгрупи, напр. бъбречно увреждане, възраст, съпътстваща употреба на лекарствени продукти като напр. антитромботици или Р-р инхибитори. Докато някои подгрупи пациенти са с повишен риск от голямо кървене, когато са лекувани с антикоагулант, повишеният риск от кървене при дабигатран етексилат е свързан със СЧ кървене, обикновено наблюдавана през първите 3-6 месеца след започване на лечението с дабигатран етексилат.

Лечение на DVT и PE, както и превенция на рецидиви на DVT и PE при възрастни пациенти (DVT/PE)

В таблица 13 са посочени събития на кървене от обобщените основни проучвания RE-COVER и RE-COVER II, в които се изпитва лечението на DVT и PE. В сборните проучвания, събитията на първичните крайни точки за безопасност „голямо кървене, голямо или клинично значимо кървене и всякакво кървене“ са значително по-малко в сравнение с варфарин при номинално алфа ниво 5 %.

Таблица 13: Събития на кървене в проучванията RE-COVER и RE-COVER II, в които се изпитва лечението на DVT и PE

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин	Коефициент на риска спрямо варфарин (95 %CI)
Пациенти, включени в анализа на безопасността	2 456	2 462	
Събития на голямо кървене	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36; 0,99)

Вътречерепно кървене	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09; 2,74)
Голямо СЧ кървене	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36; 1,93)
Животозастрашаващо кървене	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19; 2,36)
Събития на голямо кървене/клинично значимо кървене	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45; 0,71)
Всякакво кървене	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59; 0,77)
Всякакво СЧ кървене	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90; 1,82)

Събитията на кървене при двете лечения са отчитани от първия прием на дабигатран етексилат или варфарин след прекратяване на парентералната терапия (период само на перорално лечение). Това включва всички събития на кървене, възникнали по време на терапията с дабигатран етексилат. Включени са всички събития на кървене, възникнали по време на терапията с варфарин, освен онези, които са възникнали по време на периода, в който се застъпват лечението с варфарин и парентералната терапия.

В таблица 14 са посочени данни за събития на кървене в основното проучване RE-MEDY, в което се изпитва превенцията на DVT и PE. Някои събития на кървене (събития на голямо кървене (МВЕ)/клинично значимо кървене (CRBE); всякакво кървене) са значително по-малко при номинално алфа ниво 5% при пациенти, приемали дабигатран етексилат, в сравнение с тези, приемали варфарин.

Таблица 14: Събития на кървене в проучване RE-MEDY, в което се изпитва превенцията на DVT и PE

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин	Коефициент на риска спрямо варфарин (95 %доверителен интервал)
Лекувани пациенти	1 430	1 426	
Събития на голямо кървене	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25; 1,16)
Вътречерепно кървене	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Не може да бъде изчислен*
Голямо СЧ кървене	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Не може да бъде изчислен*
Животозастрашаващо кървене	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Не може да бъде изчислен*
Събития на голямо кървене/клинично значимо кървене	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41; 0,72)
Всякакво кървене	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61; 0,83)
Всякакво СЧ кървене	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87; 2,20)

*КР не може да бъде изчислен поради липсата на събитие в която и да е кохорта/лечение

В таблица 15 са посочени данни за събития на кървене в основното проучване RE-SONATE, в което се изпитва превенцията на DVT и PE. Честотата на комбинацията МВЕ/CRBE и на всякакво кървене е значително по-малка при номинално алфа ниво 5% при пациенти, приемали плацебо, в сравнение с тези, приемали дабигатран етексилат.

Таблица 15: Събития на кървене в проучване RE-SONATE, в което се изпитва превенцията на DVT и PE

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Плацебо	Коефициент на риска спрямо плацебо (95 %доверителен интервал)
Лекувани пациенти	684	659	
Събития на голямо кървене	2 (0,3 %)	0	Не може да бъде изчислен *
Вътречерепно кървене	0	0	Не може да бъде изчислен *
Голямо СЧ кървене	2 (0,3 %)	0	Не може да бъде изчислен *
Животозастрашаващо кървене	0	0	Не може да бъде изчислен *
Събития на голямо кървене/клинично значимо кървене	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43; 5,07)
Всякакво кървене	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20; 2,61)
Всякакво СЧ кървене	5 (0,7 %)	2 (0,3 %)	2,38 (0,46; 12,27)

*КР не може да бъде изчислен поради липсата на събитие при което и да е от леченията

Агранулоцитоза и неутропения

Агранулоцитоза и неутропения са съобщавани много рядко след разрешаване за употреба на дабигатран етексилат. Тъй като нежеланите реакции са съобщавани при постмаркетинговото наблюдение от популация с неустановен размер, честотата им не може да бъде достоверно определена. Честотата на съобщаване е изчислена на 7 събития на 1 милион пациентогодини за агранулоцитоза и 5 събития на 1 милион пациентогодини за неутропения.

Педиатрична популация

Безопасността на дабигатран етексилат при лечението на VTE и превенция на рецидивиращи VTE при педиатрични пациенти е проучена в две изпитвания фаза III (DIVERSITY и 1160.108). Общо 328 педиатрични пациенти са лекувани с дабигатран етексилат. Пациентите са получавали адаптирани според възрастта и телесното тегло дози от съобразена с възрастта лекарствена форма на дабигатран етексилат.

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

Общо 26 % от педиатричните пациенти, лекувани с дабигатран етексилат за VTE и за превенция на рецидивиращи VTE, са получили нежелани реакции.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В таблица 16 са показани нежеланите реакции, установени в проучванията при лечение на VTE и превенция на рецидивиращи VTE при педиатрични пациенти. Те са групирани по системно-органен клас (SOC) и по честота с използване на 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 16: Нежелани реакции

	Честота
SOC/Предпочитан термин	лечение на VTE и превенция на рецидивиращи VTE при педиатрични пациенти
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Анемия	Чести
Понижен хемоглобин	Нечести
Тромбоцитопения	Чести
Понижен хематокрит	Нечести
Неутропения	Нечести
Агранулоцитоза	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	
Лекарствена свръхчувствителност	Нечести
Обрив	Чести
Пруритус	Нечести
Анафилактична реакция	С неизвестна честота
Ангиедем	С неизвестна честота
Уртикария	Чести
Бронхоспазъм	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	
Вътречерепна хеморагия	Нечести
Съдови нарушения	
Хематом	Чести
Хеморагия	С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Епистаксис	Чести
Хемофтиза	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	
Стомашно-чревна хеморагия	Нечести
Абдоминална болка	Нечести
Диария	Чести
Диспепсия	Чести
Гадене	Чести
Ректална хеморагия	Нечести
Хемороидална хеморагия	С неизвестна честота
Стомашно-чревна язва, включително езофагеална язва	С неизвестна честота
Гастроезофагит	Нечести
Гастроезофагеална рефлуксна болест	Чести
Повръщане	Чести
Дисфагия	Нечести
Хепатобилиарни нарушения	
Нарушена чернодробна функция/Отклонения във функционалните чернодробни показатели	С неизвестна честота
Повишение на аланин аминотрансферазата	Нечести
Повишение на аспартат аминотрансферазата	Нечести
Повишени чернодробни ензими	Чести
Хипербилирубинемия	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	

Кожни кръвоизливи	Нечести
Алоpecia	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Хемартроза	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Урогенитална хеморагия, включително хематурия	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Хеморагия на мястото на инжектиране	С неизвестна честота
Хеморагия на мястото на поставяне на катетъра	С неизвестна честота
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Травматична хеморагия	Нечести
Хеморагия на мястото на инцизия	С неизвестна честота

Реакции на кръвене

В две изпитвания фаза III при показанието лечение на VTE и превенция на рецидивиращи VTE при педиатрични пациенти общо 7 пациенти (2,1 %) са имали събитие на голямо кръвене, 5 пациенти (1,5 %) са имали събитие на клинично значимо неголямо кръвене, а 75 пациенти (22,9 %) са имали събитие на незначително кръвене. Като цяло честотата на събитията на кръвене е по-висока при по-възрастната група (12 до <18 години: 28,6 %), отколкото в групите с по-малка възраст (от раждането до <2 години: 23,3 %; 2 до <12 години: 16,2 %). Голямо или тежко кръвене, независимо от мястото на възникване, може да доведе до инвалидизиране, животозастрашаващо състояние или дори летален изход.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Дози дабигатран етексилат, надвишаващи препоръчителните дози, излагат пациента на повишен риск от кръвене.

При съмнение за предозиране провеждането на коагулационен тест може да помогне за определяне на риска от кръвене (вж. точка 4.4 и 5.1). Калибриран количествен dTT тест или многократни dTT измервания позволяват предвиждане на времето, когато ще бъдат достигнати определени нива на дабигатран (вж. точка 5.1), също в случай че са предприети допълнителни мерки – напр. диализа.

Прекомерната антикоагулация може да изисква преустановяване на лечението с дабигатран етексилат. Тъй като дабигатран се екскретира предимно чрез бъбреците, трябва да се поддържа достатъчна диуреза. Тъй като свързването с протеини е в ниска степен, дабигатран може да бъде диализиран; има ограничен клиничен опит, демонстриращ ползата от този подход в клинични проучвания (вж. точка 5.2).

Овладяване на усложнения с кръвене

В случай на хеморагични усложнения лечението с дабигатран етексилат трябва да бъде преустановено, а причината за кръвенето – изследвана. По преценка на лекуващия лекар и в зависимост от клиничната ситуация трябва да се предприеме подходящо поддържащо лечение, като хирургична хемостаза или заместване на кръвен обем.

При възрастни пациенти в случаи, когато е необходимо бързо неутрализиране на антикоагулантния ефект на дабигатран, може да се използва специфичното неутрализиращо средство (идаруцизумаб), което антагонизира 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. Има някои експериментални доказателства в подкрепа на ролята на тези лекарствени продукти в обръщане на антикоагулантния ефект на дабигатран, но данните за ползата им в клинични условия, както и за възможния риск от рибавунд тромбоемболизъм, са много ограничени. Коагулационните тестове могат да станат ненадеждни след приложение на препоръчителните концентрати на коагулационни фактори. Трябва да се внимава при тълкуването на тези тестове. Трябва да се обмисли приложение на тромбоцитна маса в случаите, когато има тромбоцитопения или са били използвани дългодействащи антитромботични лекарствени продукти. Цялото симптоматично лечение трябва да се прилага по преценка на лекаря.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Дабигатран етексилат е малка молекула предлекарство, което не показва фармакологична активност. След перорално приложение дабигатран етексилат се абсорбира бързо и се превръща в дабигатран чрез катализирана от естераза хидролиза в плазмата и в черния дроб. Дабигатран е мощен, конкурентен, обратим, директен тромбинов инхибитор и е основното вещество с активно действие в плазмата.

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

Фармакодинамични ефекти

In vivo и *ex vivo* проучвания при животни демонстрират антитромботна ефикасност и антикоагулантна активност на дабигатран след интравенозно приложение и на дабигатран етексилат след перорално приложение при различни животински експериментални модели на тромбоза.

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

Калибрираният количествен тест на ТТ чрез разреждане (dTT) дава оценка за плазмената концентрация на дабигатран, която може да бъде сравнена с очакваните плазмени концентрации на дабигатран. В случай че калибрираният dTT тест покаже резултат за плазмената концентрация на дабигатран, който е на или под границата на количественото определяне, следва да се обмисли провеждане на допълнително изследване на коагулацията, например ТТ, ЕСТ или аРТТ.

ЕСТ може да осигури директна оценка на активността на директните тромбинови инхибитори.

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

Като цяло, може да се приеме, че тези показатели за антикоагулантна активност могат да отразят нивата на дабигатран, както и да предоставят насоки за оценката на риска от кървене, т.е. над 90^{ия} перцентил на най-ниските нива на дабигатран или коагулационен тест, като най-ниски измерени стойности на aPTT (за праговете на aPTT вж. точка 4.4, таблица 5), може да се асоциира с повишен риск от кървене.

Превенция на мозъчен инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF с един или повече рискови фактори (SPAF)

Стационарната средна геометрична пикова плазмена концентрация на дабигатран, измерена около 2 часа след прилагане на 150 mg дабигатран етексилат, е 175 ng/ml, с граници 117-275 ng/ml (в интервала 25-ти-75-ти перцентил). Средната геометрична най-ниска концентрация на дабигатран, измерена сутрин в края на дозовия интервал (т.е. 12 часа след вечерната доза дабигатран 150 mg), е средно около 91,0 ng/ml, с граници 61,0-143 ng/ml (в интервала 25-ти-75-ти перцентил).

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

- 90-ият перцентил на измерените най-ниски плазмени концентрации на дабигатран (10-16 часа след приема на предишната доза) е около 200 ng/ml,
- най-ниските стойности на ЕСТ (10-16 часа след приема на предишната доза), повишени приблизително 3 пъти над горната граница на нормата, се отнасят до наблюдавания 90-ти перцентил на удължаване на ЕСТ от 103 секунди,
- най-ниски стойности на aPTT, повече от 2 пъти над горната граница на нормата (удължаване на aPTT с около 80 секунди), (10-16 часа след приема на предишната доза) са отразени на 90-ия перцентил от наблюдението.

Лечение на DVT и PE, както и превенция на рецидиви на DVT и PE при възрастни пациенти (DVT/PE)

При пациенти, лекувани за DVT и PE със 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно, средната геометрична най-ниска концентрация на дабигатран, измерена 10-16 часа след прием на доза, в края на дозовия интервал (т.е. 12 часа след вечерната доза дабигатран етексилат 150 mg), е 59,7 ng/ml, с граници 38,6-94,5 ng/ml (в интервала от 25-ти до 75-ти перцентил). При лечението на DVT и PE с дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно

- 90-ият перцентил на измерените най-ниски плазмени концентрации на дабигатран (10-16 часа след приема на предишната доза) е около 146 ng/ml,
- най-ниските стойности на ЕСТ (10-16 часа след приема на предишната доза), повишени приблизително 2,3 пъти спрямо началните стойности, се отнасят до наблюдавания 90-ти перцентил на удължаване на ЕСТ от 74 секунди
- 90-ият перцентил на най-ниски стойности на aPTT (10-16 часа след приема на предишната доза) е 62 секунди, което е 1,8 пъти стойността на изходно ниво.

Няма данни за фармакокинетиката при пациенти, лекувани за превенция на рецидивираща DVT и PE със 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно.

Клинична ефикасност и безопасност

Етнически произход

Не се наблюдават клинично значими етнически разлики между пациентите от европейската раса, с афро-американски, латино-американски, японски или китайски произход.

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

Клиничните данни за ефикасността на дабигатран етексилат са резултат от проучването RE-LY (Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy) – мултицентрово, мултинационално, рандомизирано паралелно сляпо изпитване с две дози дабигатран етексилат (110 mg и 150 mg два пъти дневно) в сравнение с открит прием на варфарин при пациенти с предсърдно мъждене с умерен до висок риск от инсулт и системен емболизъм. Първичната цел на проучването е да определи дали дабигатран етексилат отстъпва на варфарин при понижаването на събитията на съставната крайна точка „инсулт и системен емболизъм“. Също така е анализирано и статистическото превъзходство.

В проучването RE-LY са рандомизирани общо 18 113 пациенти на средна възраст 71,5 години и среден CHADS₂ сбор 2,1. Популацията от пациенти е 64% от мъжки пол, 70 % от европейден произход и 16 % от азиатски произход. При пациентите, рандомизирани да получават варфарин, средният процент на времето в терапевтичен обхват (TTR) (INR 2-3) е 64,4 % (медиана на TTR 67 %).

Проучването RE-LY показва, че дабигатран етексилат при доза 110 mg два пъти дневно не отстъпва на ефекта от варфарин при превенция на инсулт и системен емболизъм при пациенти с предсърдно мъждене, с понижен риск от ICH, общо кървене и голямо кървене. Дозата 150 mg два пъти дневно понижава значимо риска от исхемичен и хеморагичен инсулт, съдова смърт, ICH и общо кървене в сравнение с варфарин. Честотата на голямо кървене при тази доза е сравнима с варфарин. Честотата на миокарден инфаркт е леко повишена при дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно и 150 mg два пъти дневно в сравнение с варфарин (коефициент на риска 1,29; p=0,0929 и коефициент на риска 1,27; p=0,1240, съответно). С подобряване на проследяването на INR, наблюдаваните ползи от дабигатран етексилат в сравнение с варфарин отслабват.

Таблицы 17-19 показват подробно ключовите резултати в цялата популация:

Таблица 17: Анализ на първото събитие - инсулт или системен емболизъм (първична крайна точка) по време на периода на проучване на RE-LY.

	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Рандомизирани пациенти	6 015	6 076	6 022
Инсулт и/или системен емболизъм			
Честота (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Коефициент на риска с/у варфарин (95 %CI)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
Превъзходство p-стойност	p=0,2721	p=0,0001	

% се отнася до годишната честота на събитията

Таблица 18: Анализ на първото събитие на исхемичен или хеморагичен инсулт по време на периода на проучване на RE-LY.

	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Рандомизирани пациенти	6 015	6 076	6 022
Инсулт			
Честота (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Коефициент на риска с/у варфарин (95 %CI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
р-стойност	0,3553	0,0001	
Системен емболизъм			
Честота (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Коефициент на риска с/у варфарин (95 %CI)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
р-стойност	0,3099	0,1582	
Исхемичен инсулт			
Честота (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Коефициент на риска с/у варфарин (95 %CI)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
р-стойност	0,3138	0,0351	
Хеморагичен инсулт			
Честота (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Коефициент на риска с/у варфарин (95 %CI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
р-стойност	0,0001	< 0,0001	

% се отнася до годишната честота на събитията

Таблица 19: Анализ на смъртността по всякаква причина и на сърдечносъдовата смъртност по време на периода на проучване на RE-LY.

	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Рандомизирани пациенти	6 015	6 076	6 022
Смъртност по всякаква причина			
Честота (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Коефициент на риска с/у варфарин (95 %CI)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
р-стойност	0,1308	0,0517	
Съдова смъртност			
Честота (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)

Коефициент на риска с/у варфарин (95 %CI)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
p-стойност	0,2081	0,0430	

% се отнася до годишната честота на събитията

Таблицы 20-21 показват резултатите от първичната крайна точка за ефикасност и безопасност в съответните субпопулации:

За първичната крайна точка „инсулт и системен емболизъм“ не са идентифицирани подгрупи (т.е. възраст, тегло, пол, бъбречна функция, етническа принадлежност и др.) с различен коефициент на риска в сравнение с варфарин.

Таблица 20: Коефициент на риска и 95 %CI за инсулт/системен емболизъм по подгрупи

Крайна точка	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно с/у варфарин	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно с/у 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 „голямо кървене“ има взаимодействие на ефекта от лечението и възрастта. Относителният риск от кървене с дабигатран в сравнение с варфарин се увеличава с възрастта. Относителният риск е най-висок при пациенти ≥ 75 години. Съпътстващата употреба на анти тромботични средства, ASA или клопидогрел приблизително удвоява честотата на МБЕ, както при дабигатран етексилат, така и при варфарин. Няма значимо взаимодействие на терапевтичните ефекти при подгрупите по бъбречна функция и CHADS₂ резултат.

Таблица 21: Коефициент на риска и 95 %CI за събития на голямо кървене по подгрупи

Крайна точка	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно с/у варфарин	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно с/у 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)
Употреба 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, мултицентрово продължение на изпитването на лечението с дабигатран при пациенти с предсърдно мъждене, които са завършили изпитването RE-LY)

Продължението на изпитването RE-LY (RELY-ABLE) осигурява допълнителна информация за безопасността при кохорта пациенти, които са продължили да приемат дабигатран етексилат, в същата доза, определена в изпитването RE-LY. За изпитването RELY-ABLE са избрани пациенти, които по времето на последната им визита от изпитването RE-LY не са прекъснали окончателно приложението на изпитвания лекарствен продукт. Включените пациенти са продължили да приемат същата двойно-сляпа доза дабигатран етексилат, рандомизирано определена в RE-LY, за проследяване до 43 месеца след RE-LY (общо средно проследяване RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 години). Подбрани са 5 897 пациенти, които представляват 49% от пациентите първоначално, рандомизирано определени да приемат дабигатран етексилат в RE-LY и 86 % от избраните пациенти в RELY-ABLE.

По време на допълнителните 2,5 години на лечение в RELY-ABLE, с максимална експозиция над 6 години (обща експозиция в RE-LY + RELY-ABLE), профилът на безопасност на дабигатран етексилат в дългосрочен план е потвърден за двете изпитвани дози 110 mg два пъти дневно и 150 mg два пъти дневно. Не са наблюдавани нови находки, свързани с безопасността. Честотата на изходни събития, включително голямо кървене и други събития на кървене, съответства на тази, наблюдавана в RE-LY.

Данни от неинтервенционални проучвания

При едно неинтервенционално проучване (GLORIA-AF), проспективно са събрани (във втората му фаза) данни за безопасността и ефективността при новодиагностицирани пациенти с NVAF на дабигатран етексилат в реални условия. Проучването включва 4 859 пациенти на дабигатран етексилат (55 % лекувани със 150 mg два пъти дневно, 43 % лекувани със 110 mg два пъти дневно, 2 % лекувани със 75 mg два пъти дневно). Пациентите са проследявани в продължение на 2 години. Средните CHADS₂ и HAS-BLED скорове са съответно 1,9 и 1,2. Средното време на проследяване по време на терапията е 18,3 месеца. Голямо кървене е възникнало при 0,97 на 100 пациентогодини. Има съобщения за животозастрашаващо кървене при 0,46 на 100 пациентогодини, вътречерепна хеморагия при 0,17 на 100 пациентогодини и стомашно-чревно кървене при 0,60 на 100 пациентогодини. Инсулт е възникнал при 0,65 на 100 пациентогодини.

Освен това в едно неинтервенционално проучване [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] при повече от 134 000 пациенти в старческа възраст с NVAF в Съединените щати (допринесло за повече от 37 500 пациентогодини време на проследяване с приложение на терапия) дабигатран етексилат (84 % от пациентите са лекувани със 150 mg два пъти дневно, 16% от пациентите са лекувани със 75 mg два пъти дневно) се свързва с понижен риск от исхемичен инсулт (коефициент на риска 0,80, 95 % доверителен интервал [CI] 0,67-0,96), вътречерепна хеморагия (коефициент на риска 0,34, CI (0,26-0,46) и смъртност (коефициент на риска 0,86, CI 0,77-0,96) и увеличен риск от стомашно-чревно кървене (коефициент на риска 1,28, CI 1,14-1,44) в сравнение с варфарин. Не е открита разлика по отношение на голямо кървене (коефициент на риска 0,97, CI 0,88-1,07).

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

Пациенти, подложени на катетърна аблация при предсърдно мъждене

Проведено е проспективно, рандомизирано, открито, многоцентрово, изследователско проучване със заслепена, централно установена оценка на крайната точка (RE-CIRCUIT) при 704 пациенти на установено антикоагулантно лечение. В проучването е сравнено непрекъснатото лечение с дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно с непрекъснатото лечение с коригирана въз основа на INR доза варфарин при катетърна аблация на пароксизмално или персистиращо предсърдно мъждене. От 704-те включени пациенти, 317 са подложени на аблация на предсърдното мъждене при непрекъснато лечение с дабигатран, а 318 са подложени на аблация на предсърдното мъждене при непрекъснато лечение с варфарин. На всички пациенти е направена трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ) преди катетърната аблация. Основният резултат (установено голямо кървене според критериите на ISTH) настъпва при 5 (1,6 %) пациенти в групата на лечение с дабигатран етексилат и при 22 (6,9 %) пациенти в групата на лечение с варфарин (разлика в риска -5,3%; 95 % CI -8,4, -2,2; P=0,0009). Няма

събитие на инсулт/системен емболизъм/преходна исхемична атака (TIA) (комбинирано) в рамките на лечението с дабигатран етексилат и има едно събитие (TIA) в рамките на лечение с варфарин от времето на аблацията и до 8 седмици след аблацията. Това изследователско проучване показва, че дабигатран етексилат е свързан със значително намаляване на честотата на MBE в сравнение с коригирана въз основа на INR доза варфарин в условията на аблация.

Пациенти, които са били подложени на перкутанна коронарна интервенция (PCI) със стентирание

Проспективно, рандомизирано, открито проучване със заслепени крайни точки (PROBE) (Фаза IIIb) за оценка на двойна терапия с дабигатран етексилат (110 mg или 150 mg два пъти дневно) плюс клопидогрел или тикагрелор (антагонист на P2Y₁₂) в сравнение с тройна терапия с варфарин (коригирана към INR 2,0-3,0) плюс клопидогрел или тикагрелор и ASA, е проведено при 2 725 пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които са били подложени на PCI със стентирание (RE-DUAL PCI). Пациентите са рандомизирани за двойна терапия с дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно, двойна терапия с дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно или тройна терапия с варфарин. Пациенти в старческа възраст извън САЩ (на възраст ≥ 80 години за всички страни, ≥ 70 години за Япония) са разпределени на случаен принцип към групата на двойна терапия с дабигатран етексилат 110 mg или към групата на тройна терапия с варфарин. Първичната крайна точка е комбинирана крайна точка „събития на голямо кървене на базата на дефиниция на ISTH или събитие на клинично значимо неголямо кървене“.

Честотата на първичната крайна точка е 15,4 % (151 пациенти) в групата на двойна терапия с дабигатран етексилат 110 mg спрямо 26,9 % (264 пациенти) в групата на тройна терапия с варфарин (KP 0,52; 95 %CI 0,42; 0,63; $P < 0,0001$ за не по-малка ефикасност и $P < 0,0001$ за превъзходство) и 20,2 % (154 пациенти) в групата на двойна терапия с дабигатран етексилат 150 mg, в сравнение с 25,7 % (196 пациенти) в съответната група за тройна терапия с варфарин (KP 0,72; 95 %CI 0,58; 0,88; $P < 0,0001$ за не по-малка ефикасност и $P = 0,002$ за превъзходство). Като част от описателния анализ, честотата на събития на голямо кървене при тромболиза при инфаркт на миокарда (Thrombolysis In Myocardial Infarction, TIMI) е по-ниска и в двете групи на двойна терапия с дабигатран етексилат, отколкото в групата на 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 (KP 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 (KP 0,51; 95 %CI 0,28; 0,93; $P = 0,03$). И двете групи на двойна терапия с дабигатран етексилат имат по-ниски честоти на вътречерепна хеморагия, отколкото съответната група на тройна терапия с варфарин: 3 събития (0,3 %) в групата на двойна терапия с дабигатран етексилат 110 mg, в сравнение с 10 събития (1,0 %) в групата на тройна терапия с варфарин (KP 0,30; 95 % CI 0,08; 1,07; $P = 0,06$) и 1 събитие (0,1 %) в групата на двойна терапия с дабигатран етексилат 150 mg, в сравнение с 8 събития (1,0 %) в съответната група на тройна терапия с варфарин (KP 0,12; 95 %CI 0,02; 0,98; $P = 0,047$). Честотата на събитията от комбинираната крайна точка за ефикасност „смърт, тромбоемболични събития (инфаркт на миокарда, инсулт или системен емболизъм) или непланирана реваскуларизация“ комбинирано в двете групи на двойна терапия с дабигатран етексилат е с не по-малка ефикасност от тази в групата на тройна терапия с варфарин (съответно 13,7 % спрямо 13,4 %; KP 1,04; 95 % CI: 0,84; 1,29; $P = 0,0047$ за не по-малка ефикасност). Няма статистически разлики в индивидуалните компоненти на крайните точки за ефикасност между която и да било от групите на двойна терапия с дабигатран етексилат и групата на тройна терапия с варфарин.

Проучването показва, че двойната терапия с дабигатран етексилат и антагонист на P2Y₁₂ значително понижава риска от кървене, в сравнение с тройната терапия с варфарин, с не по-малка ефикасност за комбинираната крайна точка „тромбоемболични събития“ при пациенти с предсърдно мъждене, които са били подложени на PCI със стентирание.

Лечение на DVT и PE при възрастни пациенти (лечение на DVT/PE)

Ефикасността и безопасността са проучвани в две многоцентрови, рандомизирани, двойно-слепи, проучвания с повтарящо се лечение и паралелни групи RE-COVER и RE-COVER II. В

тези проучвания се сравнява дабигатран етексилат (150 mg два пъти дневно) с варфарин (целева стойност на INR 2,0-3,0) при пациенти с остра DVT и/или PE. Основната цел на тези проучвания е да се определи дали дабигатран етексилат има не по-малка ефикасност от варфарин при намаляване събитията на първичната крайна точка, която представлява комбинацията от рецидивираща симптоматична DVT и/или PE, и на свързаните смъртни случаи в рамките на 6-месечния период на лечение.

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

Продължителността на лечението с фиксирана доза дабигатран е 174,0 дни без проследяване на коагулацията. При пациентите, рандомизирани за прием на варфарин, медианата на времето в терапевтичен интервал (INR 2,0 до 3,0) е 60,6 %.

Изпитванията показват, че лечението с дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно е не по-малко ефикасно от лечението с варфарин (граница за не по-малка ефикасност за RE-COVER и RE-COVER II: 3,6 % за разлика в риска и 2,75 за коефициент на риска)

Таблица 22: Анализ на първичната и вторичните крайни точки за ефикасност (VTE се състои от DVT и/или PE) до края на периода след лечението в сборните проучвания RE-COVER и RE-COVER II

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Лекувани пациенти	2 553	2 554
Рецидивиращ и симптоматичен VTE и свързана с VTE смърт	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Коефициент на риска спрямо варфарин (95 %доверителен интервал)	1,09 (0,77; 1,54)	
Вторични крайни точки за ефикасност		
Рецидивиращ симптоматичен VTE и смърт по всякаква причина	109 (4,3%)	104 (4,1 %)
95 %доверителен интервал	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Симптоматична DVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95 %доверителен интервал	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Симптоматичен PE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95 %доверителен интервал	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Свързана с VTE смърт	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 %доверителен интервал	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Смърт по всякаква причина	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95 %доверителен интервал	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Превенция на рецидивираща DVT и PE при възрастни (превенция на DVT/PE)

Две рандомизирани, двойно-слепи проучвания с паралелни групи са проведени при пациенти с предходна антикоагулантна терапия. В проучването RE-MEDY, контролирано с варфарин, са включени пациенти, предходно лекувани в продължение на 3 до 12 месеца, които се нуждаят от допълнително антикоагулантно лечение, а плацебо-контролираното проучване RE-SONATE включва пациенти, предходно лекувани в продължение на 6 до 18 месеца с инхибитори на витамин К.

Целта на проучването RE-MEDY е да се сравнят безопасността и ефикасността на пероралния дабигатран етексилат (150 mg два пъти дневно) с варфарин (целева стойност на INR 2,0--0) при продължително лечение и превенция на рецидивираща симптоматична DVT и/или PE. Общо 2 866 пациенти са рандомизирани и 2 856 са лекувани. Продължителността на лечението с дабигатран етексилат варира от 6 до 36 месеца (медиана - 534,0 дни). При пациентите, рандомизирани на лечение с варфарин, медианата на времето в терапевтичен диапазон (INR 2,0-3,0) е 64,9 %.

RE-MEDY показва, че лечението с дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно е не по-малко ефикасно от варфарин (граница за не по-малка ефикасност: 2,85 за коефициент на риска и 2,8 за разлика в риска).

Таблица 23: Анализ на първичните и вторичните крайни точки за ефикасност (VTE се състои от DVT и/или PE) до края на периода след лечението в проучването RE-MEDY

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Лекувани пациенти	1 430	1 426
Рецидивиращ симптоматичен VTE и свързана с VTE смърт	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Коефициент на риска спрямо варфарин (95 %доверителен интервал)	1,44 (0,78; 2,64)	
не по-малка ефикасност	2,85	
Пациенти, при които е възникнало събитие към 18 ^{ия} месец	22	17
Кумулативен риск към 18-ия месец (%)	1,7	1,4
Разлика в риска спрямо варфарин (%)	0,4	
95 %доверителен интервал		
не по-малка ефикасност	2,8	
Вторични крайни точки за ефикасност		
Рецидивиращ симптоматичен VTE и смърт по всякаква причина	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95 %доверителен интервал	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Симптоматична DVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95 %доверителен интервал	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Симптоматичен PE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95 %доверителен интервал	0,34; 1,28	0,11; 0,82
Свързана с VTE смърт	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 %доверителен интервал	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Смърт по всякаква причина	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 дабигатран етексилат спрямо плацебо при превенцията на рецидивиращи симптоматични DVT и/или PE при пациенти, преминали предходно лечение от 6 до 18 месеца с VKA. Планираното лечение е дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно в продължение на 6 месеца, без необходимост от наблюдение.

Проучването RE-SONATE показва превъзходство на дабигатран етексилат спрямо плацебо по отношение превенцията на събития с рецидивиращи симптоматични DVT/PE, включително смърт по необясними причини, с понижение на риска от 5,6 % до 0,4 % (намаление на относителния риск 92 % базирано на коефициента на риска) по време на периода на лечение ($p < 0,0001$). Всички вторични анализи и анализи на чувствителността на първичната крайна точка и на всички вторични крайни точки показват превъзходство на дабигатран етексилат спрямо плацебо.

Проучването включва 12-месечно проследяване за наблюдение след края на лечението. След прекратяване на прилагането на изпитвания лекарствен продукт, ефектът се запазва до края на периода на проследяване, което показва поддържане на ефекта от първоначалното лечение с дабигатран етексилат. Не е наблюдаван ребаунд ефект. В края на проследяването събитията с VTE при пациентите, лекувани с дабигатран етексилат е 6,9 % спрямо 10,7 % в групата на плацебо (коефициент на риска 0,61 (95 %CI 0,42; 0,88) $p=0,0082$).

Таблица 24: Анализ на първичната и вторичните крайни точки за ефикасност (VTE се състои от DVT и/или PE) до края на периода след лечението в проучването RE-SONATE.

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Плацебо
Лекувани пациенти	681	662
Рецидивиращ симптоматичен VTE и свързана с него смърт	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Коефициент на риска спрямо плацебо (95 %доверителен интервал)	0,08 (0,02; 0,25)	
p-стойност за превъзходство	< 0,0001	
Вторични крайни точки за ефикасност		
Рецидивиращ симптоматичен VTE и смърт по всякаква причина	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95 %доверителен интервал	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Симптоматична DVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95 %доверителен интервал	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Симптоматичен PE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95 %доверителен интервал	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Свързана с VTE смърт	0 (0)	0 (0)
95 %доверителен интервал	0,00; 0,54	0,00; 0,56

Смърт по необясними причини	0 (0)	2 (0,3 %)
95 %доверителен интервал	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Смърт по всякаква причина	0 (0)	2 (0,3 %)
95 %доверителен интервал	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Клинични изпитвания за превенцията на тромбоемболизъм при пациенти със сърдечни клапни протези

В изпитване фаза II дабигатран етексилат и варфарин са проучени при общо 252 пациенти, претърпели наскоро хирургична операция за поставяне на механична сърдечна клапа (т.е. в рамките на настоящата им хоспитализация), както и при пациенти, претърпели операция за поставяне на механична сърдечна клапа преди повече от три месеца. Повече тромбоемболични събития (основно инсулти и симптомни/асимптомни тромбози на протезираните клапи) и повече събития на кървене са наблюдавани при дабигатран етексилат в сравнение с варфарин. При пациентите в ранния постоперативен период, голямото кървене се е проявявало основно като хеморагичен перикарден излив, по-специално при пациенти, започнали прием на дабигатран етексилат скоро (на 3-тия ден) след хирургичната операция за смяна на сърдечна клапа (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Превенция на мозъчен 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 референтния лекарствен продукт дабигатран етексилат във всички подгрупи на педиатричната популация за показанието превенция на мозъчен инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

Лечение на VTE и превенция на рецидивиращи VTE при педиатрични пациенти

Проучването DIVERSITY е проведено, за да демонстрира ефикасността и безопасността на дабигатран етексилат в сравнение със стандартно лечение (standard of care, SOC) на VTE при педиатрични пациенти от раждането до под 18-годишна възраст. Според дизайна проучването е открито, рандомизирано проучване с паралелни групи за доказване на не по-малка ефикасност. Включените за участие пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават съобразена с възрастта лекарствена форма (капсули, обвити гранули или перорален разтвор) на дабигатран етексилат (с дози, адаптирани според възрастта и телесното тегло) или SOC с нискомолекулни хепарини (LMWH) или антагонисти на витамин К (VKA), или фондапаринукс (1 пациент на 12 години). Първичната крайна точка е съставна крайна точка от пациенти с пълно разтваряне на тромба, с липса на рецидивиращо VTE и с липса на смъртност, свързана с VTE. Критериите за изключване включват активен менингит, енцефалит и вътречерепен абсцес. Общо 267 пациенти са рандомизирани. От тях 176 пациенти са лекувани с дабигатран етексилат, а 90 пациенти с SOC (1 рандомизиран пациент не е лекуван). 168 пациенти са на 12 до под 18 години, 64 пациенти са на 2 до под 12 години, а 35 пациенти са под 2-годишна възраст. От рандомизираните 267 пациенти 81 пациенти (45,8 %) в групата на дабигатран етексилат и 38 пациенти (42,2 %) в групата на SOC отговарят на критериите за съставната първична крайна точка (пълно изчистване на тромба, липса на рецидивиращо VTE и липса на смъртност, свързана с VTE). Съответната разлика в честотата показва не по-малка ефикасност на дабигатран етексилат в сравнение с SOC. Съвместими резултати като цяло са наблюдавани и в подгрупите: няма значителни различия в ефекта от лечението за подгрупите по възраст, пол, географска област и наличие на определени рискови фактори. За 3-те различни възрастови страти съотношението на пациентите, постигнали първичната крайна точка за ефикасност в групите съответно на дабигатран етексилат и SOC, е 13/22 (59,1 %) и 7/13 (53,8 %) при пациентите на

възраст от раждането до < 2 години, 21/43 (48,8 %) и 12/21 (57,1%) при пациентите на възраст 2 до <12 години и 47/112 (42,0 %) и 19/56 (33,9 %) при пациентите на възраст 12 до < 18 години. Потвърдени събития на голямо кървене са съобщени за 4 пациенти (2,3 %) в групата на дабигатран етексилат и 2 пациенти (2,2 %) в групата на SOC. Няма статистически значима разлика във времето до поява на първо събитие на голямо кървене. Тридесет и осем пациенти (21,6 %) в групата на дабигатран етексилат и 22 пациенти (24,4 %) в групата на SOC имат потвърдено събитие на кървене, като при повечето от тях то е категоризирано като незначително. Комбинираната крайна точка на потвърдено събитие на голямо кървене (major bleeding event, MBE) или клинично значимо неголямо (clinically relevant non-major, CRNM) кървене (когато пациентите са на лечение) са съобщени за 6 (3,4 %) пациенти в групата на дабигатран етексилат и 3 (3,3 %) пациенти в групата на SOC.

Едно открито, проспективно, кохортно, многоцентрово проучване за безопасност фаза III с едно рамо (1160.108) е проведено за оценка на безопасността на дабигатран етексилат при превенция на рецидивиращ VTE при педиатрични пациенти от раждането до под 18-годишна възраст. Пациенти, които са се нуждаели от по-нататъшно антикоагулантно лечение поради наличие на клиничен рисков фактор след завършване на началното лечение за потвърден VTE (за най-малко 3 месеца) или след завършване на проучването DIVERSITY, са включени в проучването. Подходящите за включване пациенти са получавали адаптирани според възрастта и телесното тегло дози от съобразена с възрастта лекарствена форма (капсули, обвити гранули или перорален разтвор) на дабигатран етексилат до елиминиране на клиничния рисков фактор или до максимум 12 месеца. Първичните крайни точки на проучването са рецидив на VTE, събития на голямо или незначително кървене и смъртност (обща и във връзка с тромботични или тромбоемболични събития) на 6 и 12 месеца. Изходите от събитията са потвърдени от независима, заслепена комисия за оценка.

Общо 214 пациенти са включени в проучването. От тях 162 пациенти са във възрастова страта 1 (от 12 до под 18 години), 43 пациенти са във възрастова страта 2 (от 2 до под 12 години) и 9 пациенти са във възрастова страта 3 (от раждането до под 2-годишна възраст). По време на периода на лечение 3 пациенти (1,4 %) са развили потвърден от комисията рецидив на VTE в рамките на първите 12 месеца след започване на лечението. Потвърдени от комисията събития на кървене по време на периода на лечение са съобщени за 48 пациенти (22,5 %) в рамките на първите 12 месеца. Повечето събития на кървене са незначителни. При 3 пациенти (1,4 %) има потвърдено от комисията събитие на голямо кървене в рамките на първите 12 месеца. При 3 пациенти (1,4 %) има потвърдено от комисията събитие на CRNM кървене в рамките на първите 12 месеца. Няма смъртни случаи по време на периода на лечение. По време на периода на лечение 3 пациенти (1,4 %) са развили посттромботичен синдром (post-thrombotic syndrome, PTS) или са имали влошаване на PTS в рамките на първите 12 месеца.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение дабигатран етексилат бързо и напълно се превръща в дабигатран, който е активната форма в плазмата. Разцепването на предлекарството дабигатран етексилат чрез катализирана от естераза хидролиза до активното вещество дабигатран е преобладаващата метаболитна реакция. 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 нарастване на плазмените концентрации с достигане на C_{max} в рамките на 0,5 и 2,0 часа след приложението.

Абсорбция

Проучване, оценяващо постоперативната абсорбция на дабигатран етексилат 13 часа след операция, демонстрира относително бавна абсорбция в сравнение с тази при здрави доброволци, показвайки плавен профил на плазмената концентрация във времето без високи пикови плазмени концентрации. Пикови плазмени концентрации се достигат 6 часа след приложението в постоперативния период поради допринасящи фактори, като например анестезия, стомашночревна пареза и хирургични ефекти, независимо от пероралната лекарствена форма. Друго проучване демонстрира, че бавна и закъсняваща абсорбция

обикновено се наблюдава само в деня на операцията. На следващите дни абсорбцията на дабигатран е бърза и пикови плазмени концентрации се достигат 2 часа след приложение на лекарствения продукт.

Храната не повлиява бионаличността на дабигатран етексилат, но забавя времето до пиковите плазмени концентрации с 2 часа.

$C_{\max}$ и AUC са пропорционални на дозата.

Бионаличността след перорално приложение може да се повиши със 75% след приложение на единична доза и с 37% в стационарно състояние, в сравнение с референтната капсулна форма, когато таблетите се приемат без капсулата от хипромелоза (НРМС). Следователно целостта на капсулите от НРМС винаги трябва да е запазена при клинична употреба, за да се избегне неумишленото 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 означава, че дабигатран има умерено тъканно разпределение.

Биотрансформация

Метаболизмът и екскрецията на дабигатран са проучени при здрави мъже доброволци след единична интравенозна доза дабигатран, белязан с радиоактивен изотоп. След интравенозната доза произхождащата от дабигатран радиоактивност се елиминира главно с урината (85%). Фекалната екскреция отговаря на 6% от приложената доза. До 168 часа след приложение на дозата общата радиоактивност се възстановява в рамките на 88-94% от приложената доза. Дабигатран се подлага на конюгация, при което се образуват фармакологично активни ацилглюкурониди. Съществуват четири позиционни изомера, 1-О, 2-О, 3-О, 4-О-ацилглюкуронид, всеки от които съставлява по-малко от 10 % от общото количество дабигатран в плазмата. Следи от други метаболити се установяват само с високочувствителни аналитични методи. Дабигатран се елиминира главно в непроменен вид с урината с приблизителна скорост 100 ml/min, съответстваща на скоростта на гломерулна филтрация.

Елиминиране

Плазмените концентрации на дабигатран показват биекспоненциален спад със среден терминален полуживот 11 часа при здрави индивиди в старческа възраст. След многократно прилагане се наблюдава терминален полуживот около 12-14 часа. Полуживотът е независим от дозата. Полуживотът е удължен, ако бъбречната функция е нарушена, както е показано в таблица 25.

Специални популации

Бъбречна недостатъчност

В 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 наблюдаваните в популация без бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Таблица 25: Полуживот на общия дабигатран при здрави индивиди и индивиди с нарушена бъбречна функция

Скорост на гломеруларната филтрация (CrCL) [ml/min]	Среден геометричен (gCV%; граници) 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)

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

Клирънсът на дабигатран чрез хемодиализа е изследван при 7 възрастни пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD), без предсърдно мъждене. Диализата е проведена със 700 ml/min диализен дебит, продължителност четири часа и скорост на кръвния ток 200 ml/min или 350-390 ml/min. Това води до отстраняване съответно на 50 % до 60 % от концентрацията на дабигатран. Количеството на веществото, отстранено чрез диализа, е пропорционално на скоростта на кръвния ток, при скорост на кръвния ток до 300 ml/min. Антикоагулантната активност на дабигатран намалява с намаляване на плазмените концентрации и ФК/ФД връзката не е засегната от процедурата.

Медианата на CrCL в RE-LY е 68,4 ml/min. Почти половината (45,8 %) от пациентите в RE-LY имат CrCL > 50-< 80 ml/min. Пациентите с бъбречно увреждане в умерена степен (CrCL между 30-50 ml/min) имат средно 2,29 пъти и 1,81 пъти по-висока плазмена концентрация, съответно преди и след прием на дозата на дабигатран, в сравнение с пациенти без бъбречно увреждане (CrCL ≥ 80 ml/min).

Медианата на CrCl в проучването RE-COVER е 100,4 ml/min. При 21,7 % от пациентите е имало бъбречно увреждане в лека степен (CrCl > 50-< 80 ml/min) и при 4,5 % от тях – бъбречно увреждане в умерена степен (CrCl между 30 и 50 ml/min). Пациентите с бъбречно увреждане в лека и умерена степен са имали в стационарно състояние съответно средно 1,8 пъти и 3,6 пъти по-високи плазмени концентрации преди приложение на дозата дабигатран в сравнение с пациентите с CrCl > 80 ml/min. Сходни стойности на CrCl са установени в RE-COVER II.

Медианата на CrCl в проучванията RE-MEDY и RE-SONATE е съответно 99,0 ml/min и 99,7 ml/min. При 22,9 % и 22,5 % от пациентите стойностите на CrCl са > 50-< 80 ml/min, а при 4,1 % и 4,8 % от тях CrCl е между 30 и 50 ml/min в проучванията RE-MEDY и RE-SONATE.

Пациенти в старческа възраст

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

Чернодробно нарушение

Не се наблюдава промяна в експозицията на дабигатран при 12 възрастни пациенти 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 са около 20 % по-ниски при възрастни пациенти с телесно тегло >100 kg в сравнение с 50-100 kg. Мнозинството (80,8 %) от индивидите са в категорията ≥ 50 kg и < 100 kg, без установена ясна разлика (вж. точки 4.2 и 4.4). При възрастни пациенти с телесно тегло < 50 kg клиничните данни са ограничени.

Пол

При пациентите с предсърдно мъждене, пациентите от женски пол са имали средно 30 % по-високи стойности на най-ниска и пост-дозова концентрация. Не се изисква корекция на дозата (вж. точка 4.2).

Етнически произход

Няма клинично значими междуетнически различия между пациенти от европейската раса, пациенти с афро-американски, латино-американски, японски и китайски произход по отношение на фармакокинетиката и фармакодинамиката на дабигатран.

Педиатрична популация

При перорално приложение на дабигатран етексилат, според определения в протокола алгоритъм за дозиране експозицията, е в рамките на тази, наблюдаваната при възрастни с DVT/PE. Сборният анализ от фармакокинетични данни от проучванията DIVERSITY и 1160.108 показва, че средните геометрични най-ниски експозиции са 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml и 99,1 ng/ml съответно при 0 до < 2-годишни, 2 до < 12-годишни и 12 до < 18-годишни педиатрични пациенти с VTE.

Фармакокинетични взаимодействия

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

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

Ефект върху фертилитета при женски животни е наблюдаван под формата на намаляване на броя на имплантациите и повишаване на предимплантационните загуби при доза 70 mg/kg (5-кратното ниво на плазмена експозиция при пациенти). При дози, които са токсични за майките (5- до 10-кратното ниво на плазмена експозиция при пациенти), при плъхове и зайци се наблюдава намаляване на телесното тегло и жизнеспособността на фетуса, заедно с повишаване на феталните вариации. В пренаталните и постнаталните проучвания е наблюдавано повишаване на феталната смъртност при дози, които са токсични за майките (доза, съответстваща на 4 пъти по-високо ниво на плазмена експозиция от наблюдаваното при пациенти).

В едно проучване за ювенилна токсичност при плъхове от порода Wistar смъртността е свързана със събития на кървене при подобни нива на експозиция, при които е наблюдавано кървене при възрастните животни. Счита се, че както при възрастните, така и при младите плъхове смъртността е свързана със засилената фармакологична активност на дабигатран във връзка с упражняването на механични сили по време на прилагането и третирането. Данните от

проучването за ювенилна токсичност не показват нито повишена чувствителност към токсични прояви, нито токсичност, специфична за ювенилни животни.

Дългосрочните токсикологични проучвания при плъхове и мишки не показват данни за туморогенен потенциал на дабигатран до максимални дози 200 mg/kg.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Винена киселина (E334)

Хипромелоза (E464)

Талк (E553b)

Хидроксипропилцелулоза (E463)

Кроскармелоза натрий (E468)

Магнезиев стеарат (E572)

Състав на капсулата

Титанов диоксид (E171)

Хипромелоза (E464)

Черно печатно мастило

Шеллак (E904)

Пропиленгликол (E1520)

Черен железен оксид (E172)

Калиев хидроксид (E525)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

Бутилка: След първо отваряне: 60 дни

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

ОРА/Alu/сушител PE-PET/Alu/PE блистери, съдържащи 10, 30, 60 и 180 твърди капсули в картонена кутия.

ОРА/Alu/сушител PE-PET/Alu/PE перфорирани блистери с единични дози, съдържащи 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 и 180 x 1 твърда капсула в картонена кутия.

Полипропиленова бутилка със защита от отваряне от деца, съдържаща 60 твърди капсули в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6^a Planta
Barcelona, 08039
Испания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1665/017
EU/1/22/1665/018
EU/1/22/1665/019
EU/1/22/1665/020
EU/1/22/1665/021
EU/1/22/1665/022
EU/1/22/1665/023
EU/1/22/1665/024
EU/1/22/1665/027

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

Дата на първо разрешаване: 26 май 2023 г.

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/>.

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:

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul. Lutomska 50
95-200, Pabianice,
Полша

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000
Малта

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht
Нидерландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. 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 свеждане на риска до минимум**

За всяко от терапевтичните показания, ПРУ трябва да предостави обучителен пакет, предназначен за всички лекари, за които се предполага, че ще предписват/използват Дабигатран етексилат Accord. Обучителният пакет е предназначен за повишаване на вниманието към потенциалния риск от кървене по време на терапията с Дабигатран етексилат Accord и предоставяне на ръководство за управлението на този риск.

ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителния материал, заедно с плана за комуникация, със съответния национален регулаторен орган, преди да разпространи обучителния пакет. Обучителният пакет за всички терапевтични показания трябва да бъде готов за разпространение преди пускането на пазара в държава членка.

Обучителният пакет за лекари трябва да съдържа:

- Кратка характеристика на продукта
- Ръководство за предписващия лекар
- Сигнални карти на пациента

Ръководството за предписващия лекар трябва да съдържа следната ключова информация за безопасността:

- Подробна информация за популациите с потенциално по-висок риск от кървене
- Информация за лекарствените продукти, които са противопоказани или които трябва да се прилагат с повишено внимание поради повишен риск от кървене и/или повишена експозиция на дабигатран
- Противопоказание при пациенти със сърдечни клапни протези, изискващи антикоагулантно лечение
- Таблици за дозиране за различните лекарствени форми (само за VTE при педиатрични пациенти)
- Препоръка за измерване на бъбречната функция
- Препоръки за намаляване на дозата при рискови популации (само за показания при възрастни)
- Мерки, в случаи на предозиране
- Употреба на коагулационни тестове и интерпретацията им
- На всички пациенти трябва да се предостави Сигнална карта на пациента и да се обсъди следното:
 - Признаци или симптоми на кървене и кога да се потърси консултация с медицински специалист
 - Значението на придържането към лечението
 - Необходимостта пациентът да носи винаги със себе си своята Сигнална карта
 - Необходимостта да информират медицинските специалисти за всички лекарства, които приемат в момента
 - Необходимостта да информира медицинските специалисти, че приемат Dalbigatran etexilate Accord в случай, че на пациента му предстои операция или инвазивна процедура
- Указание как да се приема Dalbigatran etexilate Accord

Освен това, във всяка опаковка на лекарствения продукт, ПРУ трябва да осигури и сигнална карта на пациента, текстът на която се съдържа в Приложение III.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕР 75 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дабигатран етексилат Accord 75 mg твърди капсули
дабигатран етексилат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

10 капсули

30 капсули

60 капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Гълтайте капсулата цяла. Не дъвчете и не чупете капсулата.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Включена е 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 се съхранява под 30°C.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6ª Planta
Barcelona, 08039
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1665/001-003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Дабигатран етексилат Accord 75 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 ЗА 75 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дабигатран етексилат Accord 75 mg капсули
дабигатран етексилат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА БЛИСТЕР С ЕДИНИЧНИ ДОЗИ ЗА 75 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дабигатран етексилат Accord 75 mg твърди капсули
дабигатран етексилат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

10 × 1 капсула

30 × 1 капсула

60 × 1 капсула

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Гълтайте капсулата цяла. Не дъвчете и не чупете капсулата.

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

Включена е 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 се съхранява под 30°C.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6ª Planta
Barcelona, 08039
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1665/004-006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Дабигатран етексилат Accord 75 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 С ЕДИНИЧНИ ДОЗИ ЗА 75 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дабигатран етексилат Accord 75 mg капсули
дабигатран етексилат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БУТИЛКА 75 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дабигатран етексилат Accord 75 mg твърди капсули
дабигатран етексилат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

60 капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Гълтайте капсулата цяла. Не дъвчете и не чупете капсулата.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Включена е 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:
След първото отваряне бутилката може да се използва до 60 дни.
Дата на отваряне:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6ª Planta
Barcelona, 08039
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1665/025

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Дабигатран етексилат Accord 75 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ ЗА БУТИЛКА 75 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дабигатран етексилат Accord 75 mg капсули
дабигатран етексилат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

60 капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Гълтайте капсулата цяла. Не дъвчете и не чупете капсулата.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Включена е 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:
След първото отваряне бутилката може да се използва до 60 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1665/025

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕР 110 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дабигатран етексилат Accord 110 mg твърди капсули
дабигатран етексилат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

10 капсули
30 капсули
60 капсули
100 капсули
180 капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Гълтайте капсулата цяла. Не дъвчете и не чупете капсулата.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Включена е сигнална карта на пациента.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ 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 се съхранява под 30°C.

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**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6ª Planta
Barcelona, 08039
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1665/007-011

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Дабигатран етексилат Accord 110 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 ЗА 110 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дабигатран етексилат Accord 110 mg капсули
дабигатран етексилат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С БЛИСТЕР С ЕДИНИЧНИ ДОЗИ ЗА 110 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дабигатран етексилат Accord 110 mg твърди капсули
дабигатран етексилат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

10 × 1 капсула
30 × 1 капсула
60 × 1 капсула
100 × 1 капсула
180 × 1 капсула

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Гълтайте капсулата цяла. Не дъвчете и не чупете капсулата.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Включена е сигнална карта на пациента.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ 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 се съхранява под 30°C.

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**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6ª Planta
Barcelona, 08039
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1665/012-016

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Дабигатран етексилат Accord 110 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 С ЕДИНИЧНИ ДОЗИ ЗА 110 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дабигатран етексилат Accord 110 mg капсули
дабигатран етексилат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БУТИЛКА 110 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дабигатран етексилат Accord 110 mg твърди капсули
дабигатран етексилат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

60 капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Гълтайте капсулата цяла. Не дъвчете и не чупете капсулата.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Включена е 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:
След първото отваряне бутилката може да се използва до 60 дни.
Дата на отваряне:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6ª Planta
Barcelona, 08039
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1665/026

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Дабигатран етексилат Accord 110 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ ЗА БУТИЛКА 110 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дабигатран етексилат Accord 110 mg капсули
дабигатран етексилат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

60 капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Гълтайте капсулата цяла. Не дъвчете и не чупете капсулата.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Включена е 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:
След първото отваряне бутилката може да се използва до 60 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6ª Planta
Barcelona, 08039
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1665/026

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕР 150 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дабигатран етексилат Accord 150 mg твърди капсули
дабигатран етексилат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

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 капсули

30 капсули

60 капсули

180 капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Гълтайте капсулата цяла. Не дъвчете и не чупете капсулата.

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

Включена е 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 се съхранява под 30°C.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6ª Planta
Barcelona, 08039
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1665/017-020

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Дабигатран етексилат Accord 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 ЗА 150 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дабигатран етексилат Accord 150 mg капсули
дабигатран етексилат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С БЛИСТЕР С ЕДИНИЧНИ ДОЗИ ЗА 150 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дабигатран етексилат Accord 150 mg твърди капсули
дабигатран етексилат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

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 × 1 капсула
30 × 1 капсула
60 × 1 капсула
180 × 1 капсула

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Гълтайте капсулата цяла. Не дъвчете и не чупете капсулата.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Включена е 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 се съхранява под 30°C.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6ª Planta
Barcelona, 08039
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1665/021-024

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Дабигатран етексилат Accord 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 С ЕДИНИЧНИ ДОЗИ ЗА 150 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дабигатран етексилат Accord 150 mg капсули
дабигатран етексилат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БУТИЛКА 150 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дабигатран етексилат Accord 150 mg твърди капсули
дабигатран етексилат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

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

60 капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Гълтайте капсулата цяла. Не дъвчете и не чупете капсулата.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Включена е 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:
След първото отваряне бутилката може да се използва до 60 дни.
Дата на отваряне:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6ª Planta
Barcelona, 08039
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1665/027

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Дабигатран етексилат Accord 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ ЗА БУТИЛКА 150 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дабигатран етексилат Accord 150 mg капсули
дабигатран етексилат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

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

60 капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Гълтайте капсулата цяла. Не дъвчете и не чупете капсулата.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Включена е 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:
След първото отваряне бутилката може да се използва до 60 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6ª Planta
Barcelona, 08039
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1665/027

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Дабигатран етексилат Accord 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 Accord и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Дабигатран етексилат Accord
3. Как да приемате Дабигатран етексилат Accord
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Дабигатран етексилат Accord
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Дабигатран етексилат Accord и за какво се използва

Дабигатран етексилат Accord съдържа активното вещество дабигатран етексилат и принадлежи към група лекарства, наречени антикоагуланти. Той блокира действието на вещество в организма, което участва в образуването на кръвни съсиреци.

Дабигатран етексилат Accord се използва при възрастни за:

- предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци във вените след протезиране на колянна или тазобедрена става.

Дабигатран етексилат Accord се използва при деца за:

- разтваряне на вече образували се кръвни съсиреци и предотвратяване на повторното им образуване.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Дабигатран етексилат Accord

Не приемайте Дабигатран етексилат Accord

- ако сте алергични към дабигатран етексилат или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако имате силно понижена бъбречна функция;
- ако в момента имате кървене;
- ако имате заболяване на орган, което увеличава риска от сериозно кървене (напр., стомашна язва, нараняване или кървене в мозъка, скорошна операция на мозъка или очите);
- ако при Вас има повишена склонност към кървене, която може да е вродена, с неизвестен произход или да се дължи на приема на други лекарства;

- ако приемате лекарства за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци (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 се поддържа проходимостта, 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 понижена чернодробна функция или чернодробно заболяване, което е възможно да причини смърт;
- ако приемате кетоконазол или итраконазол перорално, лекарства за лечение на гъбични инфекции;
- ако приемате перорален циклоспорин, лекарство, предпазващо от отхвърляне на орган след трансплантация;
- ако приемате дронедазон, лекарство, използвано за лечение на нарушен сърдечен ритъм;
- ако приемате комбиниран продукт от глекапревир и пибрентасвир – антивирусно 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 Дабигатран етексилат Accord. Може също да се наложи да говорите с Вашия лекар по време на лечението с това лекарство, ако усетите симптоми или ако Ви предстои хирургична операция.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате или сте имали някакви болестни състояния или заболявания, особено някои от включените в следния списък:

- ако при Вас има повишен риск от кървене, например:
 - ако наскоро сте имали кървене;
 - ако хирургично Ви е взета проба от тъкан за изследване (биопсия) в последния месец;
 - ако сте имали сериозно нараняване (напр. счупване на кост, нараняване на главата или някакво нараняване, изискващо хирургично лечение);
 - ако страдате от възпаление на хранопровода или стомаха;
 - ако имате проблеми с връщане на стомашен сок в хранопровода;
 - ако приемате лекарства, които могат да повишат риска от кървене. Вижте „Други лекарства и Дабигатран етексилат Accord“ 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 ако страдате от дехидратация (симптомите включват жажда и отделяне на намалено количество тъмно оцветена (концентрирана) урина/урина, в която има пясък);
 - ако сте 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 при Вас са диагностицирани заболявания, които повишават риска от инфаркт.
- ако имате чернодробно заболяване, което е свързано с промени в кръвните изследвания. В този случай употребата на това лекарство не се препоръчва.

Внимавайте особено много при употребата на Дабигатран етексилат Accord

- ако Ви предстои операция:

В този случай Дабигатран етексилат Accord трябва да се спре временно поради увеличен риск от кървене по време на и малко след операцията. Много е важно да приемете Дабигатран етексилат Accord преди и след операцията точно във времето, указано от Вашия 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 приемете Дабигатран етексилат Accord преди и след операцията точно във времето, указано от Вашия лекар;
 - трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако усетите изтръпване или слабост в краката или проблеми с червата или пикочния мехур след края на анестезията, защото са необходими спешни грижи.
- ако паднете или се нараните по време на лечение, особено ако си ударите главата, моля, потърсете спешна медицинска помощ. Може да се наложи да Ви прегледа лекар, тъй като може да сте с повишен риск от кървене.
- ако знаете, че имате заболяване, наречено антифосфолипиден синдром (нарушение на имунната система, което причинява повишен риск от образуване на кръвни съсиреци), кажете на Вашия лекар, който ще вземе решение за необходимостта от промяна на лечението.

Други лекарства и Дабигатран етексилат Accord

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. **По-специално, трябва да кажете на Вашия лекар, преди да започнете да приемате Дабигатран етексилат Accord, ако приемате едно от лекарствата, изброени по-долу:**

- Лекарства, които намаляват 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 те се нанасят само върху кожата.
- Лекарства за лечение на нарушен сърдечен ритъм (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 Accord в зависимост от заболяването, за което Ви е предписан. Вижте точка 3.
- Лекарства за предпазване от органно отхвърляне след трансплантация (напр. такролимус, циклоспорин).
- Комбиниран продукт от глекапревир и пибрентасвир (антивирусно лекарство, използвано за лечение на хепатит С).
- Противовъзпалителни средства и болкоуспокояващи лекарства (напр. ацетилсалицилова киселина, ибупрофен, диклофенак).
- Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), растително лекарство за лечение на депресия.
- Лекарства за лечение на депресия, наречени селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина или инхибитори на обратното захващане на серотонин-норепинефрин.
- Рифампицин или кларитромицин (два антибиотика).
- Антивирусни лекарства срещу СПИН (напр. ритонавир).
- Определени лекарства за лечение на епилепсия (напр. карбамазепин, фенитоин).

Бременност и кърмене

Ефектите на Дабигатран етексилат Accord върху бременността и все още нероденото дете не са известни. Вие трябва да приемате това лекарство, ако сте бременна, освен ако Вашият лекар Ви

каже, че е безопасно да го правите. Ако сте жена в детеродна възраст, трябва да избягвате забременяване, докато приемате Дабигатран етексилат Accord.

Вие не трябва да кърмите, докато приемате Дабигатран етексилат Accord.

Шофиране и работа с машини

Не са известни ефекти на Дабигатран етексилат Accord върху способността за шофиране или работа с машини.

Дабигатран етексилат Accord съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на една капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Дабигатран етексилат Accord

Дабигатран етексилат Accord твърди капсули може да се използват при възрастни и деца на 8-годишна възраст или по-големи, които са способни да гълтат капсулите цели. Съществуват и други подходящи дозови форми, като обвити гранули, за лечение на деца под 12-годишна възраст, ако те са способни да поглъщат мека храна.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни за нещо, попитайте Вашия лекар.

Приемайте Дабигатран етексилат Accord съгласно препоръките при следните заболявания:

Предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци след протезиране на колянна или тазобедрена става

Препоръчителната доза е **220 mg веднъж дневно** (приети като 2 капсули от 110 mg).

Ако **бъбречната Ви функция е намалена** повече от наполовина или сте на **възраст 75 години или повече**, препоръчителната доза е **150 mg веднъж дневно** (приети като 2 капсули от 75 mg).

Ако приемате лекарства, съдържащи **амиодарон, хинидин или верапамил**, препоръчителната доза е **150 mg веднъж дневно** (приети като 2 капсули от 75 mg).

Ако приемате лекарства, съдържащи **верапамил**, и **функцията на Вашите бъбреци е намалена** повече от наполовина, трябва да бъдете лекувани с намалена доза от **75 mg** Дабигатран етексилат Accord, защото рискът Ви от кървене може да е повишен.

И при двата вида протезиране не трябва да се започва лечение, ако се наблюдава кървене от мястото на операцията. Ако лечението не може да започне до деня след операцията, приемът трябва да започне с 2 капсули веднъж дневно.

След протезиране на колянната става

Трябва да започнете лечение с Дабигатран етексилат Accord в рамките на 1-4 часа след приключване на операцията с прием на една капсула. След това Вие трябва да приемате две капсули веднъж дневно за общо 10 дни.

След протезиране на тазобедрената става

Трябва да започнете лечение с Дабигатран етексилат Accord в рамките на 1-4 часа след

приключване на операцията с прием на една капсула. След това Вие трябва да приемате две капсули веднъж дневно за общо 28-35 дни.

Лечение за разтваряне на вече образували се кръвни съсиреци и предотвратяване на повторното им образуване при деца

Дабигатран етексилат Accord 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 е колкото се може по-близо до 12 часа.

Препоръчителната доза зависи от телесното тегло и възрастта. Вашият лекар ще определи точната доза. Вашият лекар може да коригира дозата с напредването на лечението. Продължавайте да използвате всички други лекарства, освен ако Вашият лекар не Ви каже да спрете да използвате някои от тях.

Таблица 1 показва единични и общи дневни дози Дабигатран етексилат Accord в милиграми (mg). Дозите зависят от телесното тегло в килограми (kg) и възрастта на пациента в години:

Таблица 1: Таблица за дозиране на Дабигатран етексилат Accord 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	8 до по-малко от 11 години	110	220
16 до по-малко от 21 kg	8 до по-малко от 14 години	110	220
21 до по-малко от 26 kg	8 до по-малко от 16 години	150	300
26 до по-малко от 31 kg	8 до по-малко от 18 години	150	300
31 до по-малко от 41 kg	8 до по-малко от 18 години	185	370
41 до по-малко от 51 kg	8 до по-малко от 18 години	220	440
51 до по-малко от 61 kg	8 до по-малко от 18 години	260	520
61 до по-малко от 71 kg	8 до по-малко от 18 години	300	600
71 до по-малко от 81 kg	8 до по-малко от 18 години	300	600
81 kg или повече	10 до по-малко от 18 години	300	600

Единични дози, изискващи комбинации от повече от една капсула:

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

Как да приемате Дабигатран етексилат Accord

Дабигатран етексилат Accord може да се приема със или без храна. Капсулата трябва да се поглъща цяла, с чаша вода, за да се осигури достигането ѝ до стомаха. Не чупете, не дъвчете

капсулата и не вадете пелетите от капсулата, тъй като това може да повиши риска от кървене.

Промяна на антикоагулантното лечение

Не променяйте Вашето антикоагулантно лечение без конкретно указание от Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Дабигатран етексилат Accord

Приемът на прекалено голяма доза от това лекарство повишава риска от кървене. Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако сте приели твърде много капсули. Има на разположение възможности за специфично лечение.

Ако сте пропуснали да приемете Дабигатран етексилат Accord

Предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци след протезиране на колянна или тазобедрена става

Продължете да приемате Вашите оставащи дневни дози Дабигатран етексилат Accord по същото време на следващия ден.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Лечение за разтваряне на вече образували се кръвни съсиреци и предотвратяване на повторното им образуване при деца

Пропуснатата доза може да се приеме до 6 часа преди времето за прием на следващата доза.

Пропуснатата доза не трябва да се приема, ако оставащото време до следващата доза е по-малко от 6 часа.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Дабигатран етексилат Accord

Приемайте Дабигатран етексилат Accord точно както Ви е предписано. Не спирайте приема на това лекарство, без най-напред да сте говорили с Вашия лекар, защото рискът от образуване на кръвен съсирек може да се увеличи, ако спрете лечението твърде рано. Свържете се с Вашия лекар, ако имате лошо храносмилане след прием на Дабигатран етексилат Accord.

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 Accord действа върху процеса на кръвосъсирване, поради което повечето нежелани реакции са свързани с прояви като образуване на синини или кървене. Може да настъпи голямо или тежко кървене – това са най-сериозните нежелани реакции и независимо от мястото на възникване, могат да доведат до инвалидизиране, животозастрашаващо състояние или дори смърт. В някои случаи това кървене може да не е видимо.

Ако при Вас се появи кървене, което не спира само или ако имате признаци на прекомерно кървене (изключителна слабост, умора, бледност, замаяност, главоболие или необясним оток), незабавно се посъветвайте с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да Ви наблюдава по-строго или да промени лечението Ви.

Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако усетите сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замаяване.

Възможните нежелани реакции са изброени по-долу, като са групирани по това колко често се появяват.

Предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци след протезиране на колянна или тазобедрена става

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- спад на нивото на хемоглобина в кръвта (веществото в червените кръвни клетки)
- отклонения в резултатите от лабораторните изследвания на чернодробната функция

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- кървене може да възникне от носа, в 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 става, от или след нараняване, или след операция;
- образуване на кръвонасядане или синини след операцията;
- кръв в изпражненията, установена чрез лабораторен тест;
- спад в броя на червените кръвни клетки;
- намаляване на процента на кръвните клетки;
- алергична реакция;
- повръщане;
- често изхождане на кашави или воднисти изпражнения;
- гадене;
- секрция от раната (отделяне на течност от оперативната рана);
- повишени чернодробни ензими;
- пожълтяване на кожата или бялото на очите, причинено от чернодробни проблеми или проблеми с кръвта.

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- кървене;
- кървене може да възникне в мозъка, от хирургичен разрез, от мястото на поставяне на инжекция или от мястото на поставяне на катетър във вена;
- отделяне на кървениста течност от мястото на поставяне на венозен катетър;
- изкашляне на кръв или кървава храчка;
- спад в броя на тромбоцитите в кръвта;
- спад в броя на червените кръвни клетки след операция;
- сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замайване;
- сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето или гърлото;
- кожен обрив в резултат на алергична реакция, изявяващ се като тъмночервени, надигнати, сърбящи пъпки;
- 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;
- затруднено гълтане;
- 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 хриптене;
- намаляване на броя или дори липса на бели кръвни клетки (които помагат в борбата с инфекциите);
- косопад;

Лечение за разтваряне на вече образували се кръвни съсиреци и предотвратяване на повторното им образуване при деца

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- спад в броя на червените кръвни клетки;
- спад в броя на тромбоцитите в кръвта;
- кожен обрив в резултат на алергична реакция, изявяващ се като тъмночервени, надигнати, сърбящи пъпки;
- внезапна промяна в цвета и вида на кожата;
- образуване на кръвонасядане;
- кървене от носа;
- връщане на стомашни сокове в хранопровода;
- повръщане;
- гадене;
- често изхождане на кашави или воднисти изпражнения;
- лошо храносмилане;
- косопад;
- повишени чернодробни ензими.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- намаляване на броя на бели кръвни клетки (които помагат в борбата с инфекциите);
- кървене може да възникне в стомаха или червата, от мозъка, от ректума, от пениса/вагината или пикочните пътища (включително кръв в урината, която оцветява урината в розово или червено), или под кожата;
- спад на нивото на хемоглобина в кръвта (веществото в червените кръвни клетки);
- намаляване на процента на кръвните клетки;
- сърбеж;
- изкашляне на кръв или кървава храчка;
- болка в корема или стомаха;
- възпаление на хранопровода и стомаха;
- алергична реакция;
- затруднено гълтане;
- пожълтяване на кожата или бялото на очите, причинено от чернодробни проблеми или проблеми с кръвта.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- липса 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 хриптене;
- кървене;
- кървене може да възникне в става или от травма, от хирургичен разрез, от мястото на поставяне на инжекция или от мястото на поставяне на катетър във вена;
- кървене може да възникне от хемороиди;
- язва на стомаха или червата (включително язва на хранопровода);
- отклонения в резултатите от лабораторните 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 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 Accord

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, блистера и бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 30°C.

След първо отваряне бутилката може да се използва до 60 дни.

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 Дабигатран етексилат Accord

- Активно вещество: дабигатран. Всяка твърда капсула съдържа 75 mg дабигатран етексилат (като мезилат).
- Други съставки: винена киселина (E334), хипромелоза (E464), талк (E553b), хидроксипропилцелулоза (E463), кроскармелоза натрий (E468) и магнезиев стеарат (E572) (вижте точка 2).
- Капсулата съдържа титанов диоксид (E171) и хипромелоза (E464).
- Черното печатно мастило съдържа шеллак (E904), пропиленгликол (E1520), черен железен оксид (E172) и калиев хидроксид (E525).

Как изглежда Дабигатран етексилат Accord и какво съдържа опаковката

Дабигатран етексилат Accord 75 mg са твърди капсули размер 2 (приблизително 18 × 6 mm) с бяло непрозрачно капаче с отпечатано „MD“ и бяло непрозрачно тяло с отпечатано „75“ с черно мастило, съдържащи смес от бели до светложълти пелети и светложълт гранулат.

Дабигатран етексилат Accord 75 mg твърди капсули се предлага в опаковки, съдържащи ОРА/АІ/сушител PE-PET/АІ/PE блистери, съдържащи 10, 30 и 60 капсули, в картонена кутия.

Дабигатран етексилат Accord 75 mg твърди капсули се предлага в опаковки, съдържащи ОРА/АІ/сушител PE-PET/АІ/PE перфорирани блистери с единични дози, съдържащи 10 × 1, 30 × 1, и 60 × 1 капсули, в картонена кутия.

Дабигатран етексилат Accord 75 mg твърди капсули се предлага в опаковки, съдържащи полипропиленова бутилка със защитена от деца капачка, съдържаща 60 капсули, в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona

Испания

Производител

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul.Lutomierska 50
95-200, Pabianice
Полша

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Малта

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL
/ NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES
Accord Healthcare S.L.U.
тел: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica Pharmaceutical S.A.
тел: +30 210 7488 821

Дата на последно преразглеждане на листовката

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

Листовка: информация за пациента

Дабигатран етексилат Accord 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 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 Accord и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Дабигатран етексилат Accord
3. Как да приемате Дабигатран етексилат Accord
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Дабигатран етексилат Accord
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Дабигатран етексилат Accord и за какво се използва

Дабигатран етексилат Accord съдържа активното вещество дабигатран етексилат и принадлежи към група лекарства, наречени антикоагуланти. Той блокира действието на вещество в организма, което участва в образуването на кръвни съсиреци.

Дабигатран етексилат Accord се използва при възрастни за:

- предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци във вените след протезиране на колянна или тазобедрена става.
- предотвратяване на кръвни съсиреци в мозъка (инсулт) и други кръвоносни съдове в тялото, ако имате форма на неравномерен сърдечен ритъм, наречена неклапно предсърдно мъждене и поне още един рисков фактор.
- лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове, както и за предотвратяване на повторното им образуване.

Дабигатран етексилат Accord се използва при деца за:

- разтваряне на вече образували се кръвни съсиреци и предотвратяване на повторното им образуване.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Дабигатран етексилат Accord

Не приемайте Дабигатран етексилат Accord

- ако сте алергични към дабигатран етексилат или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако имате силно понижена бъбречна функция;
- ако в момента имате кръвене;

- ако имате заболяване на орган, което увеличава риска от сериозно кървене (напр., стомашна язва, нараняване или кървене в мозъка, скорошна операция на мозъка или очите);
- ако при Вас има повишена склонност към кървене, която може да е вродена, с неизвестен произход или да се дължи на приема на други лекарства;
- ако приемате лекарства за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци (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 се поддържа проходимостта, 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 понижена чернодробна функция или чернодробно заболяване, което е възможно да причини смърт;
- ако приемате кетоконазол или итраконазол перорално, лекарства за лечение на гъбични инфекции;
- ако приемате перорален циклоспорин, лекарство, предпазващо от отхвърляне на орган след трансплантация;
- ако приемате дронедазон, лекарство, използвано за лечение на нарушен сърдечен ритъм.
- ако приемате комбиниран продукт от глекапревир и пибрентасвир – антивирусно 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 Дабигатран етексилат Accord. Може също да се наложи да говорите с Вашия лекар по време на лечението с това лекарство, ако усетите симптоми или ако Ви предстои хирургична операция.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате или сте имали някакви болестни състояния или заболявания, особено някое от включените в следния списък:

- ако при Вас има повишен риск от кървене, например:
 - ако наскоро сте имали кървене;
 - ако хирургично Ви е взета проба от телесна тъкан за изследване (биопсия) в последния месец;
 - ако сте имали сериозно нараняване (напр. счупване на кост, нараняване на главата или някакво нараняване, изискващо хирургично лечение);
 - ако страдате от възпаление на хранопровода или стомаха;
 - ако имате проблеми с връщане на стомашен сок в хранопровода;
 - ако приемате лекарства, които могат да повишат риска от кървене. Вижте „Други лекарства и Дабигатран етексилат Accord“ 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 ако страдате от дехидратация (симптомите включват жажда и отделяне на намалено количество тъмно оцветена (концентрирана) урина/урина, в която има пяна);
 - ако сте 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 при Вас са диагностицирани заболявания, които повишават риска от инфаркт.
- ако имате чернодробно заболяване, което е свързано с промени в кръвните тестове. В този случай употребата на това лекарство не се препоръчва.

Внимавайте особено много при употребата на Дабигатран етексилат Accord

- ако Ви предстои операция:
В този случай Дабигатран етексилат Accord трябва да се спре временно поради увеличен риск от кървене по време на и малко след операцията. Много е важно да приемете Дабигатран етексилат Accord преди и след операцията точно във времето, указано от Вашия 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 приемете Дабигатран етексилат Accord преди и след операцията точно във времето, указано от Вашия лекар;
 - трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако усетите изтръпване или слабост в краката или проблеми с червата или пикочния мехур след края на анестезията, защото са необходими спешни грижи.
- ако паднете или се нараните по време на лечение, особено ако си ударите главата, моля, потърсете спешна медицинска помощ. Може да се наложи да Ви прегледа лекар, тъй като може да сте с повишен риск от кървене.
- ако знаете, че имате заболяване, наречено антифосфолипиден синдром (нарушение на имунната система, което причинява повишен риск от образуване на кръвни съсиреци), кажете на Вашия лекар, който ще вземе решение за необходимостта от промяна на лечението.

Други лекарства и Дабигатран етексилат Accord

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. **По-специално, трябва да кажете на Вашия лекар, преди да започнете да приемате Дабигатран етексилат Accord, ако приемате едно от лекарствата, изброени по-долу:**

- Лекарства, които намаляват съсирването на кръвта (напр. варфарин, фенпрокумон, аценокумарол, хепарин, клопидогрел, прасутрел, тикагрелор, ривароксабан, ацетилсалицилова киселина).
- Лекарства за лечение на гъбични инфекции (напр. кетоконазол, итраконазол), освен ако те се нанасят само върху кожата.
- Лекарства за лечение на нарушен сърдечен ритъм (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 Accord в зависимост от заболяването, за което Ви е предписан. Вижте точка 3.
- Лекарства за предпазване от органно отхвърляне след трансплантация (напр. такролимус, циклоспорин).
- Комбиниран продукт от глекапревир и пибрентасвир (антивирусно лекарство, използвано за лечение на хепатит С).
- Противовъзпалителни средства и болкоуспокояващи лекарства (напр. ацетилсалицилова киселина, ибупрофен, диклофенак).
- Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), растително лекарство за лечение на депресия.
- Лекарства за лечение на депресия, наречени селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина или инхибитори на обратното захващане на серотонин-норепинефрин.
- Рифампицин или кларитромицин (два антибиотика).
- Антивирусни лекарства срещу СПИН (напр. ритонавир).
- Определени лекарства за лечение на епилепсия (напр. карбамазепин, фенитоин).

Бременност и кърмене

Ефектите на Дабигатран етексилат Accord върху бременността и все още нероденото дете не са известни. Вие не трябва да приемате това лекарство, ако сте бременна, освен ако Вашият лекар Ви каже, че е безопасно да го правите. Ако сте жена в детеродна възраст, трябва да избягвате забременяване, докато приемате Дабигатран етексилат Accord.

Вие не трябва да кърмите, докато приемате Дабигатран етексилат Accord.

Шофиране и работа с машини

Не са известни ефектите на Дабигатран етексилат Accord върху способността за шофиране или работа с машини.

Дабигатран етексилат Accord съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на една капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Дабигатран етексилат Accord

Дабигатран етексилат Accord твърди капсули може да се използва при възрастни и деца на 8-годишна възраст или по-големи, които са способни да гълтат капсулите цели. Съществуват и други подходящи дозови форми, като обвити гранули, за лечение на деца под 12-годишна възраст, ако те са способни да поглъщат мека храна.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни за нещо, попитайте Вашия лекар.

Приемайте Дабигатран етексилат Accord съгласно препоръките при следните заболявания:

Предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци след протезиране на колянна или тазобедрена става

Препоръчителната доза е **220 mg веднъж дневно** (приети като 2 капсули от 110 mg).

Ако **бъбречната Ви функция е намалена** повече от наполовина или сте на **възраст 75 години или повече**, препоръчителната доза е **150 mg веднъж дневно** (приети като 2 капсули от 75 mg).

Ако приемате лекарства, съдържащи **амиодарон, хинидин или верапамил**, препоръчителната доза е **150 mg веднъж дневно** (приети като 2 капсули от 75 mg).

Ако приемате лекарства, съдържащи **верапамил**, и **функцията на Вашите бъбреци е намалена** повече от наполовина, трябва да бъдете лекувани с намалена доза от **75 mg** Дабигатран етексилат Accord, защото рискът Ви от кървене може да е повишен.

И при двата вида протезиране не трябва да се започва лечение, ако се наблюдава кървене от мястото на операцията. Ако лечението не може да започне до деня след операцията, приемът трябва да започне с 2 капсули веднъж дневно.

След протезиране на колянната става

Трябва да започнете лечение с Дабигатран етексилат Accord в рамките на 1-4 часа след приключване на операцията с прием на една капсула. След това Вие трябва да приемате две капсули веднъж дневно за общо 10 дни.

След протезиране на тазобедрената става

Трябва да започнете лечение с Дабигатран етексилат Accord в рамките на 1-4 часа след приключване на операцията с прием на една капсула. След това Вие трябва да приемате две капсули веднъж дневно за общо 28-35 дни.

Предотвратяване на запушване на кръвоносен съд в мозъка или тялото от кръвен съсирек, образуван вследствие на нарушен сърдечен ритъм, и лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове, включително предотвратяване на повторното им образуване

Препоръчителната доза е 300 mg, приети като една капсула от 150 mg два пъти дневно.

Ако сте на **80 години или по-възрастни**, препоръчителната доза е 220 mg, приети като една капсула от 110 mg два пъти дневно.

Ако приемате **лекарствени продукти, съдържащи верапамил**, трябва да бъдете лекувани с намалена доза от 220 mg Дабигатран етексилат Accord, приети като една капсула от 110 mg два пъти дневно, защото рискът Ви от кървене може да е повишен.

Ако при Вас има **потенциално по-висок риск от кървене**, Вашият лекар може да реши да Ви предпише доза от 220 mg Дабигатран етексилат Accord, приети като една капсула от 110 mg два пъти дневно.

Може да продължите да приемате това лекарство, когато се налага сърдечният Ви ритъм да се възстанови до нормален чрез една процедура, наречена кардиоверзия. Приемайте Дабигатран етексилат Accord така, както Ви е казал Вашият лекар.

Ако в кръвоносен съд е поставено медицинско изделие (стент), за да се поддържа проходимостта, чрез процедура, наречена перкутанна коронарна интервенция със стентирание, ще може да се лекувате с Дабигатран етексилат Accord, когато лекарят Ви прецени, че вече е постигнато нормално ниво на контрол на съсирването на кръвта. Приемайте Дабигатран етексилат Accord така, както Ви е казал Вашият лекар.

Лечение за разтваряне на вече образували се кръвни съсиреци и предотвратяване на повторното им образуване при деца

Дабигатран етексилат Accord 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 е колкото се може по-близо до 12 часа.

Препоръчителната доза зависи от телесното тегло и възрастта. Вашият лекар ще определи точната доза. Вашият лекар може да коригира дозата с напредването на лечението. Продължавайте да използвате всички други лекарства, освен ако Вашият лекар не Ви каже да спрете да използвате някои от тях.

Таблица 1 показва единични и общи дневни дози Дабигатран етексилат Accord в милиграми (mg). Дозите зависят от телесното тегло в килограми (kg) и възрастта на пациента в години.

Таблица 1: Таблица за дозиране на Дабигатран етексилат Accord 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	8 до по-малко от 11 години	110	220
16 до по-малко от 21 kg	8 до по-малко от 14 години	110	220

21 до по-малко от 26 kg	8 до по-малко от 16 години	150	300
26 до по-малко от 31 kg	8 до по-малко от 18 години	150	300
31 до по-малко от 41 kg	8 до по-малко от 18 години	185	370
41 до по-малко от 51 kg	8 до по-малко от 18 години	220	440
51 до по-малко от 61 kg	8 до по-малко от 18 години	260	520
61 до по-малко от 71 kg	8 до по-малко от 18 години	300	600
71 до по-малко от 81 kg	8 до по-малко от 18 години	300	600
81 kg или повече	10 до по-малко от 18 години	300	600

Единични дози, изискващи комбинации от повече от една капсула:

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

Как да приемате Дабигатран етексилат Accord

Дабигатран етексилат Accord може да се приема със или без храна. Капсулата трябва да се поглъща цяла, с чаша вода, за да се осигури достигането ѝ до стомаха. Не чупете, не дъвчете капсулата и не вадете пелетите от капсулата, тъй като това може да повиши риска от кървене.

Промяна на антикоагулантното лечение

Не променяйте Вашето антикоагулантно лечение без конкретно указание от Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Дабигатран етексилат Accord

Приемът на прекалено голяма доза от това лекарство повишава риска от кървене. Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако сте приели твърде много капсули. Има на разположение възможности за специфично лечение.

Ако сте пропуснали да приемете Дабигатран етексилат Accord

Предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци след протезиране на колянна или тазобедрена става

Продължете да приемате Вашите оставащи дневни дози Дабигатран етексилат Accord по същото време на следващия ден.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Употреба при възрастни: Предотвратяване на запушване на кръвоносен съд в мозъка или тялото от кръвен съсирек, образуван вследствие на нарушен сърдечен ритъм, и лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове, включително предотвратяване на повторното им образуване

Употреба при деца: Лечение за разтваряне на вече образували се кръвни съсиреци и предотвратяване на повторното им образуване

Пропусната доза може да се приеме до 6 часа преди времето за прием на следващата доза.

Пропуснатата доза не трябва да се приема, ако оставащото време до следващата доза е по-малко от 6 часа.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Дабигатран етексилат Accord

Приемайте Дабигатран етексилат Accord точно както Ви е предписано. Не спирайте приема на това лекарство, без най-напред да сте говорили с Вашия лекар, защото рискът от образуване на кръвен съсирек може да се увеличи, ако спрете лечението твърде рано. Свържете се с Вашия лекар, ако имате лошо храносмилане след прием на Дабигатран етексилат Accord.

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 Accord действа върху процеса на кръвосъсирване, поради което повечето нежелани реакции са свързани с прояви като образуване на синини или кръвене. Може да настъпи голямо или тежко кръвене – това са най-сериозните нежелани реакции и независимо от мястото на възникване, могат да доведат до инвалидизиране, животозастрашаващо състояние или дори смърт. В някои случаи това кръвене може да не е видимо.

Ако при Вас се появи кръвене, което не спира само или ако имате признаци на прекомерно кръвене (изключителна слабост, умора, бледност, замаяност, главоболие или необясним оток), незабавно се посъветвайте с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да Ви наблюдава по-строго или да промени лечението Ви.

Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако усетите сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замаяване.

Възможните нежелани реакции са изброени по-долу, като са групирани по това колко често се появяват.

Предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци след протезиране на колянна или тазобедрена става

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- спад на нивото на хемоглобина в кръвта (веществото в червените кръвни клетки);
- отклонения в резултатите от лабораторните изследвания на чернодробната функция;

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- кръвене може да възникне от носа, в 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 става, от или след нараняване, или след операция;
- образуване на кръвонасядане или синини след операцията;
- кръв в изпражненията, установена чрез лабораторен тест;
- спад в броя на червените кръвни клетки;
- намаляване на процента на кръвните клетки;
- алергична реакция;
- повръщане;
- често изхождане на кашави или воднисти изпражнения;
- гадене;
- секречия от раната (отделяне на течност от оперативната рана);

- повишени чернодробни ензими;
- пожълтяване на кожата или бялото на очите, причинено от чернодробни проблеми или проблеми с кръвта.

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- кървене;
- кървене може да възникне в мозъка, от хирургичен разрез, от мястото на поставяне на инжекция или от мястото на поставяне на катетър във вена;
- отделяне на кървениста течност от мястото на поставяне на венозен катетър;
- изкашляне на кръв или кървава хракка;
- спад в броя на тромбоцитите в кръвта;
- спад в броя на червените кръвни клетки след операция;
- сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замайване;
- сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето или гърлото;
- кожен обрив в резултат на алергична реакция, изглеждащ се като тъмночервени, надигнати, сърбящи пъпки;
- 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;
- затруднено гълтане;
- 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 хриптене;
- намаляване на броя или дори липса на бели кръвни клетки (които помагат в борбата с инфекциите);
- косопад.

Предотвратяване на запушване на кръвоносен съд в мозъка или тялото от кръвен съсирек, образуван вследствие на нарушен сърдечен ритъм

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- кървене може да възникне от носа, в стомаха или червата, от пениса/вагината или пикочните пътища (включително кръв в урината, която оцветява урината в розово или червено), или под кожата;
- спад в броя на червените кръвни клетки;
- болка в корема или стомаха;
- лошо храносмилане;
- често изхождане на кашави или воднисти изпражнения;
- гадене.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- кървене;
- кървенето може да се случи в става или от нараняване;
- кървенето може да се получи от хемороиди;
- намаляване на броя на червените кръвни клетки;
- образуване на хематом;
- изкашляне на кръв или оцветена с кръв хракка;
- алергична реакция;
- внезапна промяна на кожата, която се отразява на цвета и външния ѝ вид;
- сърбеж;
- язва на стомаха или червата (включително язва на хранопровода);

- възпаление на хранопровода и стомаха;
- рефлукс на стомашен сок в хранопровода;
- гадене;
- повръщане;
- болка в корема или стомаха;
- чести воднисти или течни изпражнения;
- необичайни резултати от лабораторни изследвания на чернодробната функция;
- повишени чернодробни ензими.

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- кървене може да се получи от хирургичен разрез, или от мястото на влизане на инжекцията или от мястото на влизане на катетър във вена или от мозъка;
- намаляване на броя на тромбоцитите в кръвта;
- сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замаяност;
- сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето или гърлото;
- кожни обриви, които се отличават с тъмночервени, повдигнати, сърбящи подутини, причинени от алергична реакция;
- трудност при преглъщане.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- затруднено дишане или хрипове;
- намаляване на количеството хемоглобин в кръвта (вещество в червените кръвни клетки)
- намаляване в съотношението на кръвните клетки;
- намаляване на броя или дори липса на бели кръвни клетки (които помагат за борба с инфекциите);
- пожълтяване на кожата или бялото на очите, причинено от проблеми с черния дроб или кръвта;
- косопад.

По време на клинично проучване, случаите на възникване на инфаркт на миокарда при приложение на Дабигатран етексилат Accord са били числено повече, отколкото при приложение на варфарин. Като цяло, честотата на възникване е била ниска.

Лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове, включително предотвратяване на повторното им образуване

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- кървене може да възникне 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 (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- намаляване на броя на червените кръвни клетки;
- намаляване на броя на тромбоцитите в кръвта;
- кожни обриви, които се отличават с тъмночервени, повдигнати, сърбящи подутини, причинени от алергична реакция;
- внезапна промяна на кожата, която се отразява на цвета и външния ѝ вид;
- образуване на хематом;
- кървене от носа;
- рефлукс на стомашен сок в хранопровода;
- повръщане;
- гадене;
- чести воднисти или течни изпражнения;
- лошо храносмилане;
- косопад;
- повишени чернодробни ензими.

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- кървене може да възникне от хирургичен разрез, от мястото на поставяне на инжекция или от мястото на поставяне на катетър във вената, или от мозъка;
- спад в 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 в резултат на алергична реакция, изглеждащ се като тъмночервени, надигнати, сърбящи пъпки;
- затруднено гълтане.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- затруднено дишане или хриптене;
- спад на нивото 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 чернодробни проблеми или проблеми с кръвта;
- косопад.

В програмата на проучването, случаите на възникване на инфаркт на миокарда при приложение на Дабигатран етексилат Accord са били повече, отколкото при приложение на варфарин. Като цяло, честотата на възникване е била ниска. Не се наблюдава дисбаланс в честотата на възникване на инфаркт на миокарда при пациентите, лекувани с дабигатран, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо.

Лечение за разтваряне на вече образували се кръвни съсиреци и предотвратяване на повторното им образуване при деца

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- спад в броя на червените кръвни клетки;
- спад в броя на тромбоцитите в кръвта;
- кожен обрив в резултат на алергична реакция, изглеждащ се като тъмночервени, надигнати, сърбящи пъпки;
- внезапна промяна в цвета и вида на кожата;
- образуване на кръвонасядане;
- кървене от носа;
- връщане на стомашни сокове в хранопровода;
- повръщане;
- гадене;
- често изхождане на кашави или воднисти изпражнения;
- лошо храносмилане;
- косопад;
- повишени чернодробни ензими.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- намаляване на броя на бели кръвни клетки (които помагат в борбата с инфекциите);
- кървене може да възникне в стомаха или червата, от мозъка, от ректума, от пениса/вагината или пикочните пътища (включително кръв в урината, която оцветява урината в розово или червено), или под кожата;
- спад на нивото на хемоглобина в кръвта (веществото в червените кръвни клетки);
- намаляване на процента на кръвните клетки;
- сърбеж;
- изкашляне на кръв или кървава храчка;
- болка в корема или стомаха;
- възпаление на хранопровода и стомаха;

- алергична реакция;
- затруднено гълтане;
- пожълтяване на кожата или бялото на очите, причинено от чернодробни проблеми или проблеми с кръвта.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- липса 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 хриптене;
- кървене;
- кървене може да възникне в става или от травма, от хирургичен разрез, от мястото на поставяне на инжекция или от мястото на поставяне на катетър във вена;
- кървене може да възникне от хемороиди;
- язва на стомаха или червата (включително язва на хранопровода);
- отклонения в резултатите от лабораторните 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 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 Accord

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, блистера или бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 30°C

След първо отваряне бутилката може да се използва до 60 дни.

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 Дабигатран етексилат Accord

- Активно вещество: дабигатран. Всяка твърда капсула съдържа 110 mg дабигатран етексилат (като мезилат).
- Други съставки: винена киселина (E334), хипромелоза (E464), талк (E553b), хидроксипропилцелулоза (E463), кроскармелоза натрий (E468) и магнезиев стеарат (E572) (вижте точка 2).
- Капсулата съдържа титанов диоксид (E171) и хипромелоза (E464).
- Черното печатно мастило съдържа шеллак (E904), пропиленгликол (E1520), черен железен оксид (E172) и калиев хидроксид (E525).

Как изглежда Дабигатран етексилат Accord и какво съдържа опаковката

Дабигатран етексилат Accord 110 mg са твърди капсули размер 1 (приблизително 19 x 7 mm) с бяло непрозрачно капаче с отпечатано „MD“ и бяло непрозрачно тяло, с отпечатано „110“ с черно мастило, съдържащи смес от бели до светложълти пелети и светложълт гранулат.

Дабигатран етексилат Accord 110 mg твърди капсули се предлага в опаковки, съдържащи ОРА/АI/сушител PE-PET/AI/PE перфорирани блистери, съдържащи 10, 30, 60, 100 и 180 капсули, в картонена кутия.

Дабигатран етексилат Accord 110 mg твърди капсули се предлага в опаковки, съдържащи ОРА/АI/сушител PE-PET/AI/PE перфорирани блистери с единични дози, съдържащи 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 и 180 x 1 капсула, в картонена кутия.

Дабигатран етексилат Accord 110 mg твърди капсули се предлага в опаковки, съдържащи полипропиленова бутилка с капачка със защитена от деца капачка, съдържаща 60 капсули, в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Испания

Производител

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul.Lutomierska 50
95-200, Pabianice
Полша

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Малта

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL
/ NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES
Accord Healthcare S.L.U.
тел: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
тел: +30 210 7488 821

Дата на последно преразглеждане на листовката

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

Листовка: информация за пациента

Дабигатран етексилат Accord 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 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 Accord и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Дабигатран етексилат Accord
3. Как да приемате Дабигатран етексилат Accord
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Дабигатран етексилат Accord
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Дабигатран етексилат Accord и за какво се използва

Дабигатран етексилат Accord съдържа активното вещество дабигатран етексилат и принадлежи към група лекарства, наречени антикоагуланти. Той блокира действието на вещество в организма, което участва в образуването на кръвни съсиреци.

Дабигатран етексилат Accord се използва при възрастни за:

- предотвратяване на кръвни съсиреци в мозъка (инсулт) и други кръвоносни съдове в тялото, ако имате форма на неравномерен сърдечен ритъм, наречена неклапно предсърдно мъждене и поне още един рисков фактор.
- лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове, както и за предотвратяване на повторното им образуване.

Дабигатран етексилат Accord се използва при деца за:

- разтваряне на вече образували се кръвни съсиреци и предотвратяване на повторното им образуване.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Дабигатран етексилат Accord

Не приемайте Дабигатран етексилат Accord

- ако сте алергични към дабигатран етексилат или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако имате силно понижена бъбречна функция;
- ако в момента имате кървене;
- ако имате заболяване на орган, което увеличава риска от сериозно кървене (напр., стомашна язва, нараняване или кървене в мозъка, скорошна операция на мозъка или очите);

- ако при Вас има повишена склонност към кървене. Ако при Вас има повишена склонност към кървене, която може да е вродена, с неизвестен произход или да се дължи на прием на други лекарства;
- ако приемате лекарства за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци (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 се поддържа проходимостта, 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 понижена чернодробна функция или чернодробно заболяване, което е възможно да причини смърт;
- ако приемате кетоконазол или итраконазол перорално, лекарства за лечение на гъбични инфекции;
- ако приемате перорален циклоспорин, лекарство, предпазващо от отхвърляне на орган след трансплантация;
- ако приемате дронедазон, лекарство, използвано за лечение на нарушен сърдечен ритъм;
- ако приемате комбиниран продукт от глекапревир и пибрентасвир – антивирусно 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 Дабигатран етексилат Accord. Може също да се наложи да говорите с Вашия лекар по време на лечението с това лекарство, ако усетите симптоми или ако Ви предстои хирургична операция.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате или сте имали някакви болестни състояния или заболявания, особено някои от включените в следния списък:

- ако при Вас има повишен риск от кървене, например:
 - ако наскоро сте имали кървене;
 - ако хирургично Ви е взета проба от телесна тъкан за изследване (биопсия) в последния месец;
 - ако сте имали сериозно нараняване (напр. костна фрактура, нараняване на главата или някакво нараняване, изискващо хирургично лечение);
 - ако страдате от възпаление на хранопровода или стомаха;
 - ако имате проблеми с връщане на стомашен сок в хранопровода;
 - ако приемате лекарства, които могат да повишат риска от кървене. Вижте „Други лекарства и Дабигатран етексилат Accord“ 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 ако страдате от дехидратация (симптомите включват жажда и отделяне на намалено количество тъмно оцветена (концентрирана) урина/урина, в която има пяна);
 - ако сте 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 при Вас са установени състояния, които повишават риска от инфаркт.
- ако имате чернодробно заболяване, което е свързано с промени в кръвните тестове. В този случай употребата на това лекарство не се препоръчва.

Внимавайте особено много при употребата на Дабигатран етексилат Accord

- ако Ви предстои операция:
В този случай Дабигатран етексилат Accord трябва да се спре временно поради увеличен риск от кървене по време на и малко след операцията. Много е важно да приемете Дабигатран етексилат Accord преди и след операцията точно във времето, указано от Вашия 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 приемете Дабигатран етексилат Accord преди и след операцията точно във времето, указано от Вашия лекар;
 - трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако усетите изтръпване или слабост в краката или проблеми с червата или пикочния мехур след края на анестезията, защото са необходими спешни грижи.
- ако паднете или се нараните по време на лечение, особено ако си ударите главата, моля, потърсете спешна медицинска помощ. Може да се наложи да Ви прегледа лекар, тъй като може да сте с повишен риск от кървене.
- ако знаете, че имате заболяване, наречено антифосфолипиден синдром (нарушение на имунната система, което причинява повишен риск от образуване на кръвни съсиреци), кажете на Вашия лекар, който ще вземе решение за необходимостта от промяна на лечението.

Други лекарства и Дабигатран етексилат Accord

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. **По-специално, трябва да кажете на Вашия лекар, преди да започнете да приемате Дабигатран етексилат Accord, ако приемате едно от лекарствата, изброени по-долу:**

- Лекарства, които намаляват съсирването на кръвта (напр. варфарин, фенпрокумон, аценокумарол, хепарин, клопидогрел, прасутрел, тикагрелор, ривароксабан, ацетилсалицилова киселина).
- Лекарства за лечение на гъбични инфекции (напр. кетоконазол, итраконазол), освен ако те се нанасят само върху кожата.
- Лекарства за лечение на нарушен сърдечен ритъм (напр. амиодарон, дронедарон, хинидин, верапамил).
Ако приемате лекарства, съдържащи верапамил, Вашият лекар може да Ви каже да използвате намалена доза Дабигатран етексилат Accord в зависимост от заболяването, за което Ви е предписан. Вижте точка 3.
- Лекарства за предпазване от органно отхвърляне след трансплантация (напр. такролимус, циклоспорин).
- Комбиниран продукт от глекапревир и пибрентасвир (антивирусно лекарство, използвано за лечение на хепатит С).
- Противовъзпалителни средства и болкоуспокояващи лекарства (напр. ацетилсалицилова киселина, ибупрофен, диклофенак).
- Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), растително лекарство за лечение на депресия.
- Лекарства за лечение на депресия, наречени селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина или инхибитори на обратното захващане на серотонин-норепинефрин.
- Рифампицин или кларитромицин (два антибиотика).
- Антивирусни лекарства срещу СПИН (напр. ритонавир).
- Определени лекарства за лечение на епилепсия (напр. карбамазепин, фенитоин).

Бременност и кърмене

Ефектите на Дабигатран етексилат Accord върху бременността и все още нероденото дете не са известни. Вие не трябва да приемате това лекарство, ако сте бременна, освен ако Вашият лекар Ви каже, че е безопасно да го правите. Ако сте жена в детеродна възраст, трябва да избягвате забременяване, докато приемате Дабигатран етексилат Accord.

Вие не трябва да кърмите, докато приемате Дабигатран етексилат Accord.

Шофиране и работа с машини

Не са известни ефектите на Дабигатран етексилат Accord върху способността за шофиране или работа с машини.

Дабигатран етексилат Accord съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на една капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Дабигатран етексилат Accord

Дабигатран етексилат Accord твърди капсули може да се използват при възрастни и деца на 8-годишна възраст или по-големи, които са способни да гълтат капсулите цели. Съществуват и други подходящи дозови форми, като обвити гранули, за лечение на деца под 12 годишна възраст, ако те са способни да поглъщат мека храна.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни за нещо, попитайте Вашия лекар.

Приемайте Дабигатран етексилат Accord съгласно препоръките при следните заболявания:

Предотвратяване на запушване на кръвоносен съд в мозъка или тялото от кръвен съсирек, образуван вследствие на нарушен сърдечен ритъм, и лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове, включително предотвратяване на повторното им образуване

Препоръчителната доза е 300 mg, приети като една капсула от **150 mg два пъти дневно**.

Ако сте на **80 години или по-възрастни**, препоръчителната доза е 220 mg, приети като **една капсула от 110 mg два пъти дневно**.

Ако приемате **лекарствени продукти, съдържащи верапамил**, трябва да бъдете лекувани с намалена доза от 220 mg Дабигатран етексилат Accord, приети като **една капсула от 110 mg два пъти дневно**, защото рискът Ви от кървене може да е повишен.

Ако при Вас има **потенциално по-висок риск от кървене**, Вашият лекар може да реши да Ви предпише доза от 220 mg Дабигатран етексилат Accord, приети като **една капсула от 110 mg два пъти дневно**.

Може да продължите да приемате това лекарство, когато се налага сърдечният Ви ритъм да се възстанови до нормален чрез една процедура, наречена кардиоверзия или чрез процедура, наречена катетърна аблация на предсърдно мъждене. Приемайте Дабигатран етексилат Accord така, както Ви е казал Вашият лекар.

Ако в кръвоносен съд е поставено медицинско изделие (стент), за да се поддържа проходимостта, чрез процедура, наречена перкутанна коронарна интервенция със стентирание, ще може да се лекувате с Дабигатран етексилат Accord, когато лекарят Ви прецени, че вече е

постигнато нормално ниво на контрол на съсирването на кръвта. Приемайте Дабигатран етексилат Accord така, както Ви е казал Вашият лекар.

Лечение за разтваряне на вече образували се кръвни съсиреци и предотвратяване на повторното им образуване при деца

Дабигатран етексилат Accord 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 е колкото се може по-близо до 12 часа.

Препоръчителната доза зависи от телесното тегло и възрастта. Вашият лекар ще определи точната доза. Вашият лекар може да коригира дозата с напредването на лечението. Продължавайте да използвате всички други лекарства, освен ако Вашият лекар не Ви каже да спрете да използвате някои от тях.

Таблица 1 показва единични и общи дневни дози Дабигатран етексилат Accord в милиграми (mg). Дозите зависят от телесното тегло в килограми (kg) и възрастта на пациента в години.

Таблица 1: Таблица за дозиране на Дабигатран етексилат Accord 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	8 до по-малко от 11 години	110	220
16 до по-малко от 21 kg	8 до по-малко от 14 години	110	220
21 до по-малко от 26 kg	8 до по-малко от 16 години	150	300
26 до по-малко от 31 kg	8 до по-малко от 18 години	150	300
31 до по-малко от 41 kg	8 до по-малко от 18 години	185	370
41 до по-малко от 51 kg	8 до по-малко от 18 години	220	440
51 до по-малко от 61 kg	8 до по-малко от 18 години	260	520
61 до по-малко от 71 kg	8 до по-малко от 18 години	300	600
71 до по-малко от 81 kg	8 до по-малко от 18 години	300	600
81 kg или повече	10 до по-малко от 18 години	300	600

Единични дози, изискващи комбинации от повече от една капсула:

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

Как да приемате Дабигатран етексилат Accord

Дабигатран етексилат Accord може да се приема със или без храна. Капсулата трябва да се поглъща цяла, с чаша вода, за да се осигури достигането ѝ до стомаха. Не чупете, не дъвчете

капсулата и не вадете пелетите от капсулата, тъй като това може да повиши риска от кървене.

Промяна на антикоагулантното лечение

Не променяйте Вашето антикоагулантно лечение без конкретно указание от Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Дабигатран етексилат Accord

Приемът на прекалено голяма доза от това лекарство повишава риска от кървене. Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако сте приели твърде много капсули. Има на разположение възможности за специфично лечение.

Ако сте пропуснали да приемете Дабигатран етексилат Accord

Пропуснатата доза може да се приеме до 6 часа преди времето за прием на следващата доза. Пропуснатата доза не трябва да се приема, ако оставащото време до следващата доза е по-малко от 6 часа.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Дабигатран етексилат Accord

Приемайте Дабигатран етексилат Accord точно както Ви е предписано. Не спирайте приема на това лекарство, без най-напред да сте говорили с Вашия лекар, защото рискът от образуване на кръвен съсирек може да се увеличи, ако спрете лечението твърде рано. Свържете се с Вашия лекар, ако имате лошо храносмилане след прием на Дабигатран етексилат Accord.

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 Accord действа върху процеса на кръвосъсирване, поради което повечето нежелани реакции са свързани с прояви като образуване на синини или кървене. Може да настъпи голямо или тежко кървене – това са най-сериозните нежелани реакции и независимо от мястото на възникване, могат да доведат до инвалидизиране, животозастрашаващо състояние или дори смърт. В някои случаи това кървене може да не е видимо.

Ако при Вас се появи кървене, което не спира само или ако имате признаци на прекомерно кървене (изключителна слабост, умора, бледност, замаяност, главоболие или необясним оток), незабавно се посъветвайте с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да Ви наблюдава по-строго или да промени лечението Ви.

Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако усетите сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замайване.

Възможните нежелани реакции са изброени по-долу, като са групирани по това колко често се появяват.

Предотвратяване на запушване на кръвоносен съд в мозъка или тялото от кръвен съсирек, образуван вследствие на нарушен сърдечен ритъм

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- кървене може да възникне от носа, в стомаха или червата, от пениса/вагината или

- пикочните пътища (включително кръв в урината, която оцветява урината в розово или червено), или под кожата;
- спад в броя на червените кръвни клетки;
- болка в корема или стомаха;
- лошо храносмилане;
- често изхождане на кашави или воднисти изпражнения;
- гадене.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- кървене;
- кървене може да възникне от хемороиди, от ректума или в мозъка;
- образуване на кръвонасядане;
- изкашляне на кръв или кървава храчка;
- спад в броя на тромбоцитите в кръвта;
- спад на нивото 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;
- затруднено гълтане;
- отклонения в резултатите от лабораторните изследвания на чернодробната функция.

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- кървене може да възникне в става, от хирургичен разрез, от нараняване, от мястото на поставяне на инжекция или от мястото на поставяне 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 в резултат на алергична реакция, изявяващ се като тъмночервени, надигнати, сърбящи пъпки;
- намаляване на процента на кръвните клетки;
- повишени чернодробни ензими;
- пожълтяване на кожата или бялото на очите, причинено от чернодробни проблеми или проблеми с кръвта.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- затруднено дишане или хрипене;
- намаляване на броя или дори липса на бели кръвни клетки (които помагат в борбата с инфекциите);
- косопад.

По време на клинично проучване, случаите на възникване на инфаркт на миокарда при приложение на Дабигатран етексилат Accord са били числено повече, отколкото при приложение на варфарин. Като цяло, честотата на възникване е била ниска.

Лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове, включително предотвратяване на повторното им образуване

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- кървене може да възникне 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 (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- кървене;
- кървене може да възникне в става или от травма;
- кървене може да възникне от хемороиди;
- спад в броя на червените кръвни клетки;
- 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;
- отклонения в резултатите от лабораторните изследвания на чернодробната функция;
- повишени чернодробни ензими.

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- кървене може да възникне от хирургичен разрез, от мястото на поставяне на инжекция или от мястото на поставяне на катетър във вената, или от мозъка;
- спад в 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 в резултат на алергична реакция, изразяващ се в тъмночервени, надигнати, сърбящи подутини;
- затруднено гълтане.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- затруднено дишане или хриптене;
- спад на нивото 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 чернодробни проблеми или проблеми с кръвта;
- косопад.

В програмата на проучването, случаите на възникване на инфаркт на миокарда при приложение на Дабигатран етексилат Accord са били повече, отколкото при приложение на варфарин. Като цяло, честотата на възникване е била ниска. Не се наблюдава дисбаланс в честотата на възникване на инфаркт на миокарда при пациентите, лекувани с дабигатран, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо.

Лечение за разтваряне на вече образували се кръвни съсиреци и предотвратяване на повторното им образуване при деца

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- спад в броя на червените кръвни клетки;
- кожен обрив в резултат на алергична реакция, изразяващ се като тъмночервени, надигнати, сърбящи пъпки;
- внезапна промяна в цвета и вида на кожата;
- образуване на кръвонасядане;
- кървене от носа;
- връщане на стомашни сокове в хранопровода;

- повръщане;
- гадене;
- често изхождане на кашави или воднисти изпражнения;
- лошо храносмилане;
- косопад;
- повишени чернодробни ензими.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- намаляване на броя на бели кръвни клетки (които помагат в борбата с инфекциите);
- кръвене може да възникне в стомаха или червата, от мозъка, от ректума, от пениса/вагината или пикочните пътища (включително кръв в урината, която оцветява урината в розово или червено), или под кожата;
- спад на нивото на хемоглобина в кръвта (веществото в червените кръвни клетки);
- намаляване на процента на кръвните клетки;
- сърбеж;
- изкашляне на кръв или кървава храчка;
- болка в корема или стомаха;
- възпаление на хранопровода и стомаха;
- алергична реакция;
- затруднено гълтане;
- пожълтяване на кожата или бялото на очите, причинено от чернодробни проблеми или проблеми с кръвта.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- липса 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 хриптене;
- кръвене;
- кръвене може да възникне в става или от травма, от хирургичен разрез, от мястото на поставяне на инжекция или от мястото на поставяне на катетър във вена;
- кръвене може да възникне от хемороиди;
- язва на стомаха или червата (включително язва на хранопровода);
- отклонения в резултатите от лабораторните 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 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 Accord

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, блистера или бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 30°C.

След първо отваряне бутилката може да се използва до 60 дни.

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 Дабигатран етексилат Accord

- Активно вещество: дабигатран. Всяка твърда капсула съдържа 150 mg дабигатран етексилат (като мезилат).
- Други съставки: винена киселина (E334), хипромелоза (E464), диметикон 350, талк (E553b), хидроксипропилцелулоза (E463), кроскармелоза натрий (E468) и магнезиев стеарат (E572) (вижте точка 2).
- Капсулата съдържа титанов диоксид (E171) и хипромелоза (E464).
- Черното печатно мастило съдържа шеллак (E904), пропиленгликол (E1520), черен железен оксид (E172) и калиев хидроксид (E525).

Как изглежда Дабигатран етексилат Accord и какво съдържа опаковката

Дабигатран етексилат Accord 150 mg са твърди капсули размер 0 (приблизително 22 x 8 mm) с бяло непрозрачно капаче с отпечатано „MD“ и бяло непрозрачно тяло, с отпечатано „150“ с черно мастило, съдържащи смес от бели до светложълти пелети и светложълт гранулат.

Дабигатран етексилат Accord 150 mg твърди капсули се предлага в опаковки, съдържащи ОРА/АI/сушител PE-PET/АI/PE перфорирани блистери, съдържащи 10, 30, 60 и 180 капсули, в картонена кутия.

Дабигатран етексилат Accord 150 mg твърди капсули се предлага в опаковки, съдържащи ОРА/АI/сушител PE-PET/АI/PE перфорирани блистери с единични дози, съдържащи 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 и 180 x 1 капсули, в картонена кутия.

Дабигатран етексилат Accord 150 mg твърди капсули се предлага в опаковки, съдържащи полипропиленова бутилка с капачка със защитена от деца капачка, съдържаща 60 капсули, в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Испания

Производител

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50
95-200, Pabianice
Полша

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Малта

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL
/ NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES
Accord Healthcare S.L.U.
тел: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
тел: +30 210 7488 821

Дата на последно преразглеждане на листовката

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

СИГНАЛНА КАРТА НА ПАЦИЕНТА

(лого на Accord)

Дабигатран етексилат Accord
дабигатран етексилат

- Тази карта трябва винаги да бъде с Вас/лицето, полагащо грижи
- Уверете се, че използвате актуалната версия [xxxx 202xx]

Уважаеми пациенти/лица, полагащи грижи за педиатрични пациенти,

Вашият лекар/лекарят на детето Ви е предписал лечение с Дабигатран етексилат Accord. За безопасната употреба на Дабигатран етексилат Accord, моля, обърнете внимание на тази важна информация в листовката.

Тъй като тази сигнална карта на пациента съдържа важна информация за Вашето лечение/лечението на детето Ви, тази карта трябва винаги да бъде у Вас/детето Ви, за да информира медицинските специалисти за приема на Дабигатран етексилат Accord.

Информация за пациентите/лицата, полагащи грижи за педиатрични пациенти относно Дабигатран етексилат Accord

За Вашето лечение/лечението на детето Ви

- Дабигатран етексилат Accord разрежда кръвта. Той се използва за лечение на вече съществуващи кръвни съсиреци или за предотвратяване на образуването на опасни кръвни съсиреци.
- Следвайте указанията на Вашия лекар/лекаря на детето Ви, докато приемате/детето Ви приема Дабигатран етексилат Accord. Никога не пропускайте доза и не спирайте приема на Дабигатран етексилат Accord, преди да се консултирате най-напред с Вашия лекар/лекаря на детето Ви.
- Информирайте Вашия лекар/лекаря на детето Ви за всички лекарства, които Вие/Вашето дете приемате/приема в момента.
- Информирайте Вашия лекар/лекаря на детето Ви за употребата на Дабигатран етексилат Accord преди всякаква хирургическа или друга инвазивна процедура.
- Дабигатран етексилат Accord капсули може да се приемат със или без храна. Капсулата трябва да се поглъща цяла, с чаша вода. Капсулата не трябва да се чупи или дъвче и пелетите не трябва да се изваждат от капсулата.

Кога трябва да потърсите медицинска помощ

- Приемът на Дабигатран етексилат Accord може да повиши риска от кървене. Говорете с Вашия лекар/лекаря на детето Ви незабавно, ако получите/детето Ви получи признаци и симптоми на кървене като: подуване, дискомфорт, необичайна болка или главоболие, замаяване, бледност, слабост, необичайно образуване на синини, кървене от носа, кървящи венци, необичайно продължително кървене при порязване, нарушена менструация или вагинално кървене, кръв в урината, която може да бъде розова или кафява, червени/черни изпражнения, изкашляне на кръв, повръщане на кръв или подобна на смляно кафе материя.
- В случай на падане или нараняване, особено ако се удари главата, спешно трябва да се потърси медицинска помощ.
- Не спирайте приема на Дабигатран етексилат Accord, без да сте говорили с Вашия лекар/лекаря на детето Ви, ако получите/детето Ви получи киселини в стомаха, гадене, повръщане, стомашен дискомфорт, подуване или болка в горната част на стомаха.

Информация за медицинските специалисти относно Дабигатран етексилат Accord

- Дабигатран етексилат Accord е антикоагулант за перорално приложение (директен тромбинов инхибитор).

- Може да се наложи приемът на Дабигатран етексилат Accord да се спре преди хирургически или други инвазивни процедури.
- В случай на голямо кървене приемът на Дабигатран етексилат Accord трябва да се спре незабавно.
- За възрастни пациенти е налично специфично неутрализиращо средство (идаруцизумаб). Ефикасността и безопасността на специфичното неутрализиращо средство идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти. За подробности и допълнителни съвети как да неутрализирате антикоагулационния ефект на Дабигатран етексилат Accord, моля, вижте Кратката характеристика на продукта на Дабигатран етексилат Accord и идаруцизумаб.
- Дабигатран етексилат Accord се елиминира главно чрез бъбреците; трябва да се поддържа адекватна диуреза. Дабигатран етексилат Accord подлежи на диализа.

Моля, попълнете този раздел или помолете Вашия лекар/лекаря на детето Ви да го направи.

Информация за пациента

Име на пациента

Дата на раждане

Показание за приложение на антикоагулантна терапия

Доза Дабигатран етексилат Accord