

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dabigatran etexilate Accord 75 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra dabigatrano eteksilato mesilato, atitinkančio 75 mg dabigatrano eteksilato (*dabigatranum etexilatum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė).

„2“ dydžio (maždaug 18 × 6 mm) kapsulė su baltu nepermatomu dangteliu, ant kurio išspausdinta „MD“, ir baltu nepermatomu korpusu, ant kurio juodu rašalu išspausdinta „75“, pripildyta baltai gelsvų žirnelių ir šviesiai geltonų granulių mišiniu.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pirminė venų tromboembolinių (VTE) reiškinių profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems atlikta planinė viso klubo sąnario arba viso kelio sąnario keitimo operacija.

VTE gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika pacientams vaikams nuo to laiko, kai vaikas gali nuryti minkštą maistą, iki jaunesnio kaip 18 metų amžiaus.

Kokios farmacinės formos dozės tinka atitinkamam amžiui, žr. 4.2 skyriuje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Dabigatran etexilate Accord kietas kapsules galima skirti suaugusiems ir pacientams vaikams, kurie yra 8 metų arba vyresni ir kurie gali nuryti visą kapsulę. Šiai populiacijai gali būti tinkamesnės taikyti kitos farmacinės formos, tokios kaip dengtos granulės, kurias galima skirti jaunesniems kaip 12 metų vaikams, jeigu vaikas gali nuryti minkštą maistą.

Keičiant vienos formos vaistinį preparatą kita, gali reikėti pakeisti skiriamą dozę. Dozę, nurodytą atitinkamos formos dozavimo lentelėje, reikia skirti pagal vaiko kūno svorį ir amžių.

Pirminė VTE profilaktika ortopedinėje chirurgijoje

Rekomenduojamos dabigatrano eteksilato dozės ir terapijos trukmė pirminei VTE profilaktikai ortopedinėje chirurgijoje nurodytos 1 lentelėje.

1 lentelė. Dozių ir terapijos trukmės rekomendacijos pirminei VTE profilaktikai ortopedinėje chirurgijoje

	Gydymo pradžia operacijos dieną, praėjus 1-4 valandoms po operacijos pabaigos	Palaikomoji dozė, pradedant pirmąją dieną po operacijos	Palaikomosios dozės vartojimo trukmė
Pacientams po planinės kelio sąnario keitimo operacijos	viena 110 mg dabigatrano eteksilato kapsulė	220 mg dabigatrano eteksilato vieną kartą per parą, suvartojama kaip 2 kapsulės po 110 mg	10 parų
Pacientams po planinės klubo sąnario keitimo operacijos			28-35 paros
<u>Rekomenduojamas dozės mažinimas</u>			
Pacientai, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas (KrKl) 30-50 ml/min.)	viena 75 mg dabigatrano eteksilato kapsulė	150 mg dabigatrano eteksilato vieną kartą per parą, suvartojama kaip 2 kapsulės po 75 mg	10 parų (po kelio sąnario keitimo operacijos) arba 28-35 paros (po klubo sąnario keitimo operacijos)
Pacientai, kartu vartojantys verapamilio*, amjodarono, chinidino			
75 metų arba vyresni pacientai			

*Dėl kartu verapamilio gydomų pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, žr. skyrių „Ypatingos pacientų populiacijos“

Jeigu abiejų šių operacijų metu nėra užtikrinta hemostazė, gydyti reikia pradėti vėliau. Jei vaistinio preparato vartoti nepradedama operacijos dieną, tai gydymą reikia pradėti 2 kapsulėmis, vartojamomis kartą per parą.

Inkstų funkcijos vertinimas prieš gydymą dabigatranu eteksilatu ir jo metu

Visiems pacientams, o ypač senyviems (> 75 metų), nes šioje amžiaus grupėje gali būti dažnai sutrikusi inkstų funkcija:

- inkstų funkcija turi būti įvertinta apskaičiuojant kreatinino klirensą (KrKl) prieš gydymo dabigatranu eteksilatu pradžią, siekiant, kad vaistinio preparato nepradėtų vartoti pacientai, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (t. y. KrKl < 30 ml/min.) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius);
- inkstų funkciją reikia tirti ir tuo atveju, jei manoma, kad gydymo metu ji silpnėja (pvz., pasireiškia hipovolemija, dehidratacija ar kartu vartojama tam tikrų vaistinių preparatų).

Inkstų funkciją (KrKl ml/min.) reikia įvertinti Cockcroft-Gault metodu.

Praleista dozė

Gydymą rekomenduojama tęsti kitą dabigatrano eteksilato paros dozę geriant kitą dieną įprastu laiku.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukimas

Negalima nutraukti gydymo dabigatranu eteksilatu nepasitarus su gydytoju. Pacientams reikia nurodyti kreiptis į gydančią gydytoją, jeigu jiems pasireiškia su skrandžiu ir (arba) žarnynu susijusių simptomų, pvz., dispepsija (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo keitimas

Gydymo dabigatranu eteksilatu keitimas parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais: Parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais rekomenduojama pradėti gydyti praėjus 24 val. po paskutinės dabigatrano eteksilato dozės pavartojimo (žr. 4.5 skyrių).

Gydymo parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais keitimas dabigatranu eteksilatu: Parenteriniu būdu vartojamų antikoaguliantų vartojimą reikia nutraukti ir dabigatrano eteksilato vartojimą pradėti reikia likus 0-2 val. iki kitos alternatyvių vaistinių preparatų dozės vartojimo laiko, arba vartojimo nutraukimo metu, jeigu gydymas buvo nepertraukiamas, pvz., į veną leidžiamu nefrakcionuotu heparinu (NFH) (žr. 4.5 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($KrKl < 30$ ml/min.), dabigatranu eteksilatu gydyti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ($KrKl 30-50$ ml/min.), rekomenduojama sumažinti dozę (žr. 1 lentelę pirmiau ir 4.4 bei 5.1 skyrius).

Dabigatrano eteksilato derinimas su P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriais, kurių poveikis silpnas arba vidutinio stiprumo, t. y. amjodaronu, chinidinu ar verapamilium

Dozę reikia mažinti, kaip nurodyta 1 lentelėje (taip pat žr. 4.4. ir 4.5 skyrius). Tokiu atveju dabigatraną eteksilatą ir minėtų vaistinių preparatų reikia vartoti tuo pat metu.

Kartu verapamilium gydomiems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dabigatrano eteksilato paros dozę reikia mažinti iki 75 mg (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Senyviems pacientams

Senyviems > 75 metų pacientams rekomenduojama sumažinti dozę (žr. 1 lentelę pirmiau ir 4.4 bei 5.1 skyrius).

Kūno svoris

Pacientų, sveriančių < 50 kg arba > 110 kg, gydymo rekomenduojama doze patirtis yra labai ribota. Turimais klinikiniais ir kinetikos duomenimis, tokiems pacientams dozę keisti nėra būtina (žr. 5.2 skyrių), tačiau juos rekomenduojama atidžiai kliniškai prižiūrėti (žr. 4.4 skyrių).

Lytis

Dozę keisti nėra būtina (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Dabigatranas eteksilatas nėra skirtas vaikų populiacijai esant indikacijai „Pirminė VTE reiškinių profilaktika pacientams, kuriems atlikta planinė viso klubo sąnario arba viso kelio sąnario keitimo operacija“.

VTE gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika pacientams vaikams

Gydant VTE pacientams vaikams, gydymą reikia pradėti po ne trumpesnio kaip 5 dienų gydymo parenteriniu antikoaguliantu. VTE pasikartojimo profilaktikai gydymą reikia pradėti po ankstesnio gydymo.

Dabigatrano eteksilato kapsules reikia vartoti du kartus per parą: vieną dozę ryte ir vieną dozę vakare, kasdien maždaug tuo pačiu paros laiku. Reikia siekti išlaikyti maždaug 12 valandų dozavimo intervalą.

Rekomenduojama dabigatrano eteksilato kapsulių dozė priklauso nuo paciento kūno svorio ir amžiaus, kaip parodyta 2 lentelėje. Tęsiant gydymą dozę reikia koreguoti pagal kūno svorį ir amžių.

Dozavimo lentelėje nenurodytiems svorio ir amžiaus deriniams dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

2 lentelė. Dabigatrano eteksilato vienkartinė ir bendra paros dozės miligramais (mg) pagal paciento kūno svorį kilogramais (kg) ir amžių metais

Svorio / amžiaus deriniai		Viena dozė, mg	Bendra paros dozė, mg
Svoris kg	Amžius metais		
Nuo 11 iki <13	Nuo 8 iki <9	75	150
Nuo 13 iki <16	Nuo 8 iki <11	110	220
Nuo 16 iki <21	Nuo 8 iki <14	110	220
Nuo 21 iki <26	Nuo 8 iki <16	150	300
Nuo 26 iki <31	Nuo 8 iki <18	150	300
Nuo 31 iki <41	Nuo 8 iki <18	185	370
Nuo 41 iki <51	Nuo 8 iki <18	220	440
Nuo 51 iki <61	Nuo 8 iki <18	260	520
Nuo 61 iki <71	Nuo 8 iki <18	300	600
Nuo 71 iki <81	Nuo 8 iki <18	300	600
>81	Nuo 10 iki <18	300	600

Vienkartinės dozės, kurioms reikia daugiau nei vienos kapsulės derinių:

300 mg: dvi 150 mg kapsulės arba
keturios 75 mg kapsulės
260 mg: viena 110 mg plus viena 150 mg kapsulė arba
viena 110 mg plus dvi 75 mg kapsulės
220 mg: dvi 110 mg kapsulės
185 mg: viena 75 mg plus viena 110 mg kapsulė
150 mg: viena 150 mg kapsulė arba
dvi 75 mg kapsulės

Inkstų funkcijos vertinimas prieš gydymą ir jo metu

Prieš pradėdant gydymą reikia nustatyti apskaičiuotąjį glomerulų filtracijos greitį (aGFG) pagal *Schwartz* formulę (kreatinino įvertinimo metodas turi būti patikrintas vietos laboratorijoje).

Pacientus vaikus, kurių $aGFG < 50 \text{ ml/min./1,73 m}^2$, dabigatranu eteksilatu gydyti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Pacientus, kurių $aGFG \geq 50 \text{ ml/min./1,73 m}^2$, reikia gydyti doze, parinkta pagal 2 lentelę.

Gydymo metu inkstų funkciją reikia įvertinti esant tam tikroms klinikinėms būklėms, kai įtariama, kad inkstų funkcija galėjo susilpnėti arba pablogėti (pvz., pasireiškus hipovolemijai, dehidratacijai ar kartu vartojant tam tikrų vaistinių preparatų ir pan.).

Vartojimo trukmė

Gydymo trukmę kiekvienam pacientui reikia nustatyti atskirai, atsižvelgiant į naudos ir rizikos vertinimą.

Praleista dozė

Praleistą dabigatrano eteksilato dozę galima gerti, jeigu iki kitos dozės vartojimo laiko yra likusios ne mažiau kaip 6 val. Likus 6 valandoms arba mažiau, pamirštą dozę reikia praleisti. Jokių būdų negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti atskiras praleistas dozes.

Dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukimas

Negalima nutraukti gydymo dabigatranu eteksilatu nepasitarus su gydytoju. Pacientams arba juos prižiūrintiems asmenims reikia nurodyti kreiptis į gydantį gydytoją, jeigu pacientui pasireiškia su skrandžiu ir (arba) žarnynu susijusių simptomų, pvz., dispepsija (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo keitimas

Gydymo dabigatranu eteksilatu keitimas parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais: Parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais rekomenduojama pradėti gydyti praėjus 12 val. po paskutinės dabigatrano eteksilato dozės pavartojimo (žr. 4.5 skyrių).

Gydymo parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais keitimas dabigatranu eteksilatu: Parenteriniu būdu vartojamų antikoagulantų vartojimą reikia nutraukti ir dabigatrano eteksilato vartojimą pradėti reikia likus 0-2 val. iki kitos alternatyvių vaistinių preparatų dozės vartojimo laiko, arba vartojimo nutraukimo metu, jeigu gydymas buvo nepertraukiamas, pvz., į veną leidžiamu nefrakcionuotu heparinu (NFH) (žr. 4.5 skyrių).

Gydymo dabigatranu eteksilatu keitimas vitamino K antagonistais (VKA): Pacientai turi pradėti vartoti VKA likus 3 paroms iki dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukimo. Kadangi dabigatranas eteksilatas gali turėti įtakos tarptautiniam normalizuotam santykiui (TNS), todėl TNS geriau VKA poveikį atspindės tik praėjus mažiausiai 2 paroms po dabigatrano eteksilato vartojimo sustabdymo. Iki tol TNS reikšmės reikia interpretuoti atsargiai.

Gydymo VKA keitimas dabigatranu eteksilatu: VKA vartojimą reikia nutraukti. Dabigatranu eteksilatu galima pradėti gydyti tuoj pat, kai tik TNS tampa < 2.

Vartojimo metodas

Šis vaistinis preparatas skirtas vartoti per burną.

Kapsules galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Reikia nuryti visą kapsulę, užgeriant stikline vandens, kad lengviau patektų į skrandį.

Pacientus reikia įspėti, kad kapsulių neatvertų, kadangi tai gali didinti kraujavimo riziką (žr. 5.2 ir 6.6 skyrius).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($KrCl < 30$ ml/min.) suaugusiems pacientams.
- $aGFG < 50$ ml/min./ $1,73$ m² pacientams vaikams.
- Aktyvus kliniškai reikšmingas kraujavimas.
- Pažaida ar būklė, laikoma reikšmingu didžiojo kraujavimo rizikos veiksniu. Tai gali būti esamas arba neseniai buvęs virškinimo trakto išopėjimas, esamas piktybinis navikas, keliantis didelę kraujavimo riziką, neseniai patirta galvos smegenų arba stuburo trauma, neseniai atlikta galvos smegenų, stuburo arba akių operacija, neseniai patirta intrakranijinė hemoragija, žinoma arba

- įtariama stemplės varikozė, arterijų ir venų sklaidos trūkumai, kraujagyslių aneurizma arba didesnė nugaros arba galvos smegenų vidinių kraujagyslių sklaidos trūkumai.
- Vartojimas kartu su bet koku kitoku antikoagulantu, pvz., nefrakcionuotu heparinu (NFH), mažo molekulinio svorio heparinais (enoksaparinu, dalteparinu ir kt.), heparino dariniais (fondaparinksu ir kt.), geriamaisiais antikoagulantais (varfarinu, rivaroksabanu, apiksabanu ir kt.), išskyrus specifines aplinkybes. Tai atvejai, kai keičiamas gydymas antikoagulantais (žr. 4.2 skyrių), kai gydoma tokiomis NFH dozėmis, kokios būtinos centrinės venos ar arterijos kateterį palaikyti atvirą, arba kai NFH vartojamas atliekant prieširdžių virpėjimo kateterinę abliaciją (žr. 4.5 skyrių).
 - Kepenų funkcijos sutrikimas arba kepenų liga, galintys turėti kokios nors įtakos išgyvenamumui.
 - Vartojimas kartu su šiais stipriais P-glikoproteino inhibitoriais: sisteminio poveikio ketokonazolu, ciklosporinu, itraconazolu, dronedaronu ir fiksuotų dozių glekapreviro / pibrentasviro deriniu (žr. 4.5 skyrių).
 - Širdies vožtuvų protezai, reikalaujantys gydymo antikoagulantais (žr. 5.1 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimo rizika

Jeigu yra būklė, susijusi su kraujavimo rizikos padidėjimu arba jeigu kartu vartojama vaistinių preparatų, kurie hemostazei poveikį daro slopindami trombocitų agregaciją, dabigatranu eteksilatu reikia gydyti atsargiai. Gydymo metu kraujavimas gali prasidėti bet kokioje organizmo vietoje. Jeigu dėl neaiškių priežasčių sumažėja hemoglobino kiekis ir (arba) hematokrito rodmenys arba kraujospūdis, reikia ieškoti kraujavimo vietos.

Gyvybei pavojingo arba nekontroliuojamo kraujavimo atveju, kai būtina greitai panaikinti antikoaguliacinį dabigatraną poveikį, suaugusiems pacientams tinka specifinis neutralizuojantis vaistinis preparatas idarucizumabas. Idarucizumabo veiksmingumas ir saugumas pacientams vaikams neištirti. Dabigatraną galima pašalinti hemodializės būdu. Kiti galimi būdai suaugusiems pacientams – šviežio viso kraujo arba šviežios šaldytos plazmos, krešėjimo faktorių koncentratų (aktyvintų arba neaktyvintų), rekombinantinio VIIa faktoriaus arba trombocitų koncentratų skyrimas (dar žr. 4.9 skyrių).

Trombocitų agregacijos inhibitorių, pvz., klopidoogrelis ir acetilsalicilo rūgšties (ASR) ar nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVPNU) vartojimas, ezofagitas, gastritas ar gastroezofaginis refluksas didina kraujavimo iš skrandžio ir žarnų riziką.

Rizikos veiksniai

3-iojoje lentelėje yra pateikti veiksniai, galintys didinti kraujavimo riziką.

3 lentelė. Veiksniai, galintys didinti kraujavimo riziką

	Rizikos veiksniai
Farmakodinamikos ir farmakokinetikos veiksniai	≥ 75 metų amžius
Veiksniai, didinantys dabigatrano kiekį kraujo plazmoje	<u>Svarbūs</u> • Vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 30–50 ml/min.) suaugusiems pacientams • Stiprūs P-glikoproteino inhibitoriai (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius) • Kartu vartojami silpni arba vidutinio stiprumo P-glikoproteino inhibitoriai (pvz., amjodaronas, verapamilis, chinidinas ir tikagreloras; žr. 4.5 skyrių) <u>Mažiau svarbūs</u> • Mažas (< 50 kg) kūno svoris suaugusiems pacientams
Farmakodinaminė sąveika (žr. 4.5 skyrių)	• ASR ir kiti trombocitų agregacijos inhibitoriai, pvz., klopidoogrelis • NVPNU • SSRI arba SNRI • Kitokie vaistiniai preparatai, galintys sutrikdyti hemostazę
Ligos ar procedūros, susijusios su specifine kraujavimo rizika	• Įgimti arba įgyti kraujo krešėjimo sutrikimai • Trombocitopenija arba funkcinis trombocitų trūkumas • Neseniai atlikta biopsija ar patirta didesnė trauma • Bakterinis endokarditas • Ezofagitas, gastritas ar gastroezofaginis refliuksas

Apie suaugusių pacientų, sveriančių < 50 kg, gydymą duomenys yra riboti (žr. 5.2 skyrių).

Dabigatrano eteksilato vartojimas kartu su P-gp inhibitoriais pacientų vaikų populiacijoje netirtas, tačiau tokiu atveju gali padidėti kraujavimo rizika (žr. 4.5 skyrių).

Atsargumo priemonės dėl hemoragijos rizikos ir jos valdymas

Kaip valdyti kraujavimo komplikacijas, žr. 4.9 skyrių.

Naudos ir rizikos įvertinimas

Reikšmingai didžiojo kraujavimo riziką didinančių sužeidimų, būklių, procedūrų ir (arba) gydymo vaistiniais preparatais (pvz., NVPNU, antitrombocitiniais preparatais, selektyviais serotonininio reabsorbcijos inhibitoriais ar neselektyviais serotonininio reabsorbcijos inhibitoriais, žr. 4.5 skyrių) atvejais būtina atidžiai įvertinti naudos ir rizikos santykį. Dabigatranu eteksilatu galima gydyti tik nustačius, kad nauda persveria kraujavimo riziką.

Klinikinių duomenų apie pacientus vaikus, turinčius rizikos veiksnių, įskaitant sergančius aktyviu meningitu, encefalitu bei turinčius intrakranijinį abscesą, yra nedaug (žr. 5.1 skyrių). Tokius pacientus dabigatranu eteksilatu galima gydyti tik nustačius, kad tikėtina nauda persveria kraujavimo riziką.

Atidi klinikinė priežiūra

Visą gydymo laikotarpį rekomenduojama atidžiai stebėti, ar neatsiranda kraujavimo ar anemijos požymių, ypač tuo atveju, jeigu yra ir rizikos veiksnių (žr. 3 lentelę pirmiau). Gydant dabigatranu eteksilatu kartu su verapamilium, amiodaronu, chinidinu arba klaritromicinu (P-gp inhibitoriais), pacientus, ypač tuos, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi, rekomenduojama atidžiai kliniškai prižiūrėti, ypač pasireiškus kraujavimui (žr. 4.5 skyrių).

Dėl hemoragijos rizikos rekomenduojama atidžiai stebėti pacientus, kartu vartojančius NVPNU (žr. 4.5 skyrių).

Dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukimas

Pacientams, kuriems pasireiškė ūminis inkstų nepakankamumas, dabigatrano eteksilato vartojimą būtina nutraukti (taip pat žr. 4.3 skyrių).

Jeigu prasideda stiprus kraujavimas, gydymą būtina nutraukti, nustatyti kraujavimo vietą ir suaugusiems pacientams galima apsvarstyti gydymo specifiniu poveikį neutralizuojančiu vaistiniu preparatu (idarucizumabu) galimybę. Idarucizumabo veiksmingumas ir saugumas pacientams vaikams neištirti. Dabigatraną galima pašalinti hemodializės būdu.

Protonų siurblio inhibitorių vartojimas

Siekiant išvengti kraujavimo iš skrandžio ir žarnų, galima apsvarstyti protonų siurblio inhibitorių (PSI) skyrimą. Pacientų vaikų atveju reikia vadovautis vietinėmis protonų siurblio inhibitorių informacinių dokumentų rekomendacijomis.

Laboratorinių kraujo krešėjimo tyrimų rodmenys

Nors gydant šiuo vaistiniu preparatu nusistovėjusia praktika sekti antikoaguliacinį poveikį paprastai nereikalaujama, tais atvejais, kai yra papildomų rizikos veiksnių, nuo dabigatrano priklausomo antikoaguliacinio poveikio matavimas gali padėti nustatyti pernelyg didelę dabigatrano ekspoziciją. Naudingos informacijos gali duoti praskiesto trombino laikas (PTL), ekarino krešėjimo laikas (EKL) ir dalinio aktyvinto tromboplastino laikas (DATL), tačiau gautus rezultatus dėl kintamumo atliekant tą patį tyrimą reikia vertinti atsargiai (žr. 5.1 skyrių).

Dabigatraną eteksilatą vartojantiems pacientams tarptautinio normalizuoto santykio (TNS) tyrimas yra nepatikimas ir buvo TNS tariamai teigiamo padidėjimo atvejų. Taigi TNS tyrimų atlikti nereikia.

4-ojoje lentelėje yra pateikti suaugusių pacientų krešėjimo rodiklių, nustatytų tuo metu, kai koncentracija mažiausia, slenksčiai, kurie gali būti susiję su kraujavimo rizikos padidėjimu. Atitinkamų slenksčių, taikytinų pacientams vaikams, nežinoma (žr. 5.1 skyrių).

4 lentelė. Suaugusių pacientų krešėjimo rodiklių, nustatytų tuo metu, kai koncentracija mažiausia, slenksčiai, kurie gali būti susiję su kraujavimo rizikos padidėjimu

Rodiklis (nustatytas tuo metu, kai koncentracija mažiausia)	Slenkstis
PTL (ng/ml)	> 67
EKL (x kartų didesnis už viršutinę normos reikšmę)	Duomenų nėra
DATL (x kartų didesnis už viršutinę normos reikšmę)	> 1,3
TNS	Tirti nereikia

Fibrinolizinių vaistinių preparatų vartojimas ūminiam išeminiam insultui gydyti

Fibrinolizinių vaistinių preparatų vartojimas ūminiam išeminiam insultui gydyti gali būti svarstomas pacientams, kurių PTL, ekarino krešėjimo laikas (ECT) arba DATL neviršija viršutinės normos reikšmės (VNR) pagal vietinius nurodymus.

Operacijos ir intervencijos

Dabigatraną eteksilatą vartojantiems pacientams operacijų ir invazinių procedūrų metu yra didesnė kraujavimo rizika, todėl chirurginių procedūrų metu dabigatrano eteksilato vartojimą gali reikėti laikinai nutraukti.

Gydymą dėl procedūros laikinai nutraukus, būtinas atsargumas ir antikoaguliacinio poveikio sekimas. Pacientų, sergančių inkstų nepakankamumu, organizme dabigatrano klirensas gali būti ilgesnis (žr. 5.2 skyrių). Tai reikia turėti omenyje prieš atliekant bet kokią procedūrą. Tokiais atvejais kraujo krešėjimo tyrimas (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius) gali padėti nustatyti, ar hemostazė vis dar yra sutrikusi.

Neatidėliotinos operacijos arba skubios procedūros

Dabigatrano eteksilato vartojimą reikia laikinai nutraukti. Jeigu būtina greitai panaikinti antikoaguliacinį poveikį, suaugusiems pacientams tinka specifinis dabigatrano poveikį neutralizuojantis vaistinis preparatas (idarucizumabas). Idarucizumabo veiksmingumas ir saugumas pacientams vaikams neištirti. Dabigatraną galima pašalinti hemodializės būdu.

Panaikinus gydymo dabigatranu poveikį, pacientas lieka neapsaugotas nuo trombozės rizikos, kurią kelia pagrindinė liga. Praėjus 24 valandoms po idarucizumabo suleidimo, gydymą dabigatranu eteksilatu galima atnaujinti, jei paciento būklė klinikinio požiūriu yra stabili ir jeigu buvo sukelta pakankama hemostazė.

Apyskubės operacijos ir (arba) intervencijos

Dabigatrano eteksilato vartojimą reikia laikinai nutraukti. Operaciją arba intervenciją reikia, jeigu galima, atidėti, kol praeis bent 12 valandų po paskutinės dozės suvartojimo. Jeigu operacijos atidėti negalima, gali padidėti kraujavimo rizika. Šią riziką reikia palyginti su intervencijos skubumu.

Planinės operacijos

Jeigu įmanoma, dabigatrano eteksilato vartojimą reikia nutraukti likus bent 24 valandoms iki invazinės arba chirurginės procedūros. Pacientams, kuriems yra didelė kraujavimo rizika arba kuriems bus atliekama didesnė operacija, kurios metu gali reikėti visiškos hemostazės, dabigatrano eteksilato vartojimą reikia nutraukti likus 2-4 paroms iki operacijos.

5 lentelėje pateikiamos vartojimo nutraukimo prieš invazines procedūras arba chirurgines operacijas taisyklės suaugusiems pacientams.

5 lentelė. Vartojimo nutraukimo prieš invazines procedūras arba chirurgines operacijas taisyklės suaugusiems pacientams

Inkstų funkcija (KrKl ml/min.)	Apskaičiuotas pusinės eliminacijos laikas (val.)	Prieš planinę operaciją gydymą dabigatranu eteksilatu reikia nutraukti	
		Didelė kraujavimo arba didesnės operacijos rizika	Įprastinė rizika
≥ 80	~ 13	prieš 2 paras	prieš 24 val.
≥ 50 – < 80	~ 15	prieš 2-3 paras	prieš 1-2 paras
≥ 30 – < 50	~ 18	prieš 4 paras	prieš 2-3 paras (> 48 val.)

Vartojimo nutraukimo prieš invazines procedūras arba chirurgines operacijas taisyklių santrauka pacientams vaikams pateikta 6 lentelėje.

6 lentelė. Vartojimo nutraukimo prieš invazines procedūras arba chirurgines operacijas taisyklės pacientams vaikams

Inkstų funkcija	Prieš planinę operaciją gydymą dabigatranu reikia nutraukti
-----------------	---

(aGFG ml/min./1,73 m ²)	
> 80	prieš 24 val.
50-80	prieš 2 paras
< 50	Tyrimų su šiais pacientais neatlikta (žr. 4.3 skyrių).

Spinalinė anestezija, epidurinė anestezija, lumbalinė punkcija

Procedūrų, tokių kaip spinalinė anestezija, metu gali reikėti, kad hemostazės funkcija būtų visiška.

Trauminės ar kartotinės punkcijos bei ilgalaikio epidurinio kateterio laikymo metu gali padidėti spinalinės ar epidurinės hematomos rizika. Kateterį ištraukus, pirmą dabigatrano eteksilato dozę galima vartoti praėjus ne mažiau kaip 2 valandoms. Būtina dažnai stebėti, ar tokiems pacientams neatsiranda spinalinės ar epidurinės hematomos neurologinių požymių ir simptomų.

Pooperacinė fazė

Po invazinės procedūros arba operacijos gydymą dabigatranu eteksilatu reikia atnaujinti kuo greičiau, tik jei leidžia klinikinės aplinkybės ir yra nusistovėjusi pakankama hemostazė.

Pacientus, kuriems yra kraujavimo arba per didelės ekspozicijos rizika, ypač tuos, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi (dar žr. 3 lentelę), reikia gydyti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Pacientai, kuriems yra didelė mirštamumo dėl operacijos rizika arba kurie turi vidinių tromboembolinių reiškinių rizikos veiksnių

Tokiems pacientams dabigatrano eteksilato saugumo ir veiksmingumo duomenys yra riboti, todėl juos reikia gydyti atsargiai.

Šlaunikaulio lūžio operacija

Apie pacientų, kuriems atliekama šlaunikaulio lūžio operacija, gydymą dabigatranu eteksilatu duomenų nėra, todėl jų šiuo vaistiniu preparatu gydyti nerekomenduojama.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientai, kuriems kepenų fermentų aktyvumas daugiau kaip 2 kartus viršija VNR, į svarbiausius tyrimus nebuvo įtraukti. Tokių pacientų gydymo patirties nėra, todėl jų dabigatranu eteksilatu gydyti nerekomenduojama. Jeigu yra kepenų funkcijos sutrikimas arba kepenų liga, galintys turėti kokios nors įtakos išgyvenamumui, vaistinio preparato vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Sąveika su P-glikoproteino induktoriais

Tikėtina, kad derinimas su P-glikoproteino induktoriais lemia dabigatrano koncentracijos sumažėjimą kraujo plazmoje, todėl turi būti vengtinas (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Antifosfolipidiniu sindromu sergantys pacientai

Tiesioginio poveikio geriamieji antikoagulantai (TPGA), įskaitant dabigatraną eteksilatą, nerekomenduojami antifosfolipidiniu sindromu sergantiems pacientams, kuriems praeityje buvo nustatyta trombozė. Taikant gydymą TPGA, visų pirma tiems pacientams, kuriems nustatyti visų trijų pogrupių antifosfolipidiniai antikūnai (vilkligės antikoagulantai, antikardiolipino antikūnai ir anti-beta 2-glikoproteino I antikūnai), tromboziniai reiškiniai gali pasikartoti dažniau, nei taikant vitamino K antagonistų terapiją.

Aktyviu vėžiu sergantys pacientai (vaikų VTE)

Apie veiksmingumą ir saugumą vaikams, sergantiems aktyviu vėžiu, duomenų nepakanka.

Vaikų populiacija

Kai kuriems labai specifinių susirgimų turintiems pacientams vaikams, pvz., sergantiems plonosios žarnos liga, galinčia paveikti absorbciją, reikia apsvarstyti parenteriniu būdu vartojamo antikoagulianto skyrimo galimybę.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato vienoje kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Nešiklio sąveika

Dabigatranas eteksilatas yra vaistinių preparatų šalinimo nešiklio P-glikoproteino substratas. Tikėtina, kad dabigatrano eteksilato derinimas su P-glikoproteino inhibitoriais (žr. 7 lentelę) lemia dabigatrano koncentracijos padidėjimą kraujo plazmoje.

Jeigu kitaip specialiai nenurodyta, dabigatranu ir kartu stipraus poveikio P-glikoproteino inhibitoriais gydomus pacientus būtina atidžiai kliniškai prižiūrėti (stebėti, ar neatsiranda kraujavimo ar anemijos požymių). Vartojant derinyje su tam tikrais P-glikoproteino inhibitoriais gali reikėti sumažinti dozę (žr. 4.2, 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

7 lentelė. Nešiklio sąveika

<u>P glikoproteino inhibitoriai</u>	
<i>Draudžiama vartoti kartu (žr. 4.3 skyrių)</i>	
Ketokonazolas	Viena per burną pavartota 400 mg ketokonazolo dozė bendrą dabigatrano $AUC_{0-\infty}$ ir C_{max} padidino atitinkamai 2,38 karto ir 2,35 karto, kartą per parą per burną vartojamos daugkartinės 400 mg ketokonazolo dozės – atitinkamai 2,53 karto ir 2,49 karto.
Dronedaronas	Dabigatrano eteksilato, vartojamo tuo pačiu metu su 2 kartus per parą geriamomis kartotinėmis 400 mg dronedarono dozėmis, bendras $AUC_{0-\infty}$ ir C_{max} padidėjo atitinkamai maždaug 2,4 karto ir 2,3 karto, o pavartojus kartu su vienkartinę 400 mg dronedarono doze – atitinkamai maždaug 2,1 karto ir 1,9 karto.
Itrakonazolas, ciklosporinas	Remiantis <i>in vitro</i> rezultatais, tikimasi panašaus poveikio kaip ketokonazolo.
Glekapreviras / pibrentasviras	Nustatyta, kad vartojant dabigatraną eteksilatą kartu su fiksuotų dozių P-gp inhibitorių glekapreviro / pibrentasviro deriniu, padidėja dabigatrano ekspozicija ir gali padidėti kraujavimo rizika.
<i>Nerekomenduojama vartoti kartu</i>	
Takrolimuzas	Buvo nustatyta, kad <i>in vitro</i> takrolimuzas P-gp slopina tiek pat, kiek itrakonazolas ir ciklosporinas. Dabigatrano eteksilato vartojimas kartu su takrolimuzu klinikiniais tyrimais netirtas. Vis dėlto riboti kito P-gp substrato (everolimuzo) klinikiniai duomenys rodo, kad takrolimuzas P-gp slopina silpniau negu stipriai veikiantys P-gp inhibitoriai.
<i>Vartoti kartu reikia atsargiai (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius)</i>	

Verapamilis	Kartu su dabigatranu eteksilatu (150 mg doze) vartojant geriamojo verapamilio, padidėjo dabigatrano C_{max} ir AUC, tačiau šio pokyčio dydis skyrėsi priklausomai nuo verapamilio vartojimo laiko ir farmacinės formos (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Didžiausias dabigatrano ekspozicijos padidėjimas stebėtas po pirmos greito atpalaidavimo verapamilio preparato dozės, išgertos likus valandai iki dabigatrano eteksilato vartojimo (C_{max} padidėjo maždaug 2,8 karto, AUC – apie 2,5 karto). Poveikis palaipsniui silpnėjo, vartojant pailginto atpalaidavimo verapamilio preparatą (C_{max} padidėjo maždaug 1,9 karto, AUC – apie 1,7 karto) arba daugkartines verapamilio dozes (C_{max} padidėjo maždaug 1,6 karto, o AUC – apie 1,5 karto). Verapamilio geriant praėjus 2 val. po dabigatrano eteksilato pavartojimo, reikšmingos sąveikos nepastebėta (C_{max} padidėjimas maždaug 1,1 karto, AUC – apie 1,2 karto). Manoma, kad taip atsitinka todėl, kad po 2 val. dabigatranas būna visiškai absorbuotas.
Amjodaronas	Kartu su dabigatranu eteksilatu išgėrus vieną 600 mg amjodarono dozę, amjodarono absorbcijos dydis ir greitis bei aktyvaus jo metabolito DEA kiekis iš esmės nekito. Dabigatrano AUC ir C_{max} padidėjo atitinkamai 1,6 karto ir 1,5 karto. Kadangi amjodarono pusinės eliminacijos laikas yra ilgas, sąveikos su kitais vaistiniaisi preparatais galimybė gali išlikti kelias savaites po amjodarono vartojimo nutraukimo (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).
Chinidinas	Chinidinas vartotas po 200 mg kas 2 valandas iki 1 000 mg bendros dozės. Dabigatranas eteksilatas vartotas du kartus per parą tris paras iš eilės, trečią parą – kartu su chinidinu arba be jo. Vartojant kartu su chinidinu, dabigatrano AUC_{τ,ss} ir $C_{max,ss}$ padidėjo atitinkamai maždaug 1,53 karto ir 1,56 karto (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).
Klaritromicinas	Sveikų savanorių, kartu su dabigatranu eteksilatu vartojusių klaritromicino po 500 mg 2 kartus per parą, organizme dabigatrano AUC padidėjo maždaug 1,19 karto, C_{max} – apie 1,15 karto.
Tikagreloras	Vieną 75 mg dabigatrano eteksilato dozę pavartojus kartu su 180 mg įsotinamąja tikagreloro doze, dabigatrano AUC ir C_{max} padidėjo atitinkamai 1,73 karto ir 1,95 karto. Po kartotinių du kartus per parą vartojamų 90 mg tikagreloro dozių dabigatrano C_{max} ir AUC ekspozicija padidėjo atitinkamai 1,56 karto ir 1,46 karto. Įsotinamąją 180 mg tikagreloro dozę pavartojus kartu su 110 mg dabigatrano eteksilato doze (tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija), dabigatrano AUC_{τ,ss} ir $C_{max,ss}$ padidėjo atitinkamai 1,49 karto ir 1,65 karto, palyginti su nustatytais pavartojus vien dabigatrano eteksilato. Įsotinamąją 180 mg tikagreloro dozę pavartojus praėjus 2 valandoms po 110 mg dabigatrano eteksilato dozės pavartojimo (tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija), dabigatrano AUC_{τ,ss} ir $C_{max,ss}$ padidėjimas sumažėjo atitinkamai iki 1,27 karto ir 1,23 karto, palyginti su nustatytais pavartojus vien dabigatrano eteksilato. Taip išskirstytai vartoti šių vaistinių preparatų rekomenduojama, pradedant gydyti įsotinamąja tikagreloro doze. Dabigatrano eteksilato 110 mg dozę pavartojus kartu su du kartus per parą vartojama 90 mg tikagreloro palaikomąja doze, dabigatrano koreguoti AUC_{τ,ss} ir $C_{max,ss}$ padidėjo atitinkamai 1,26 karto ir 1,29 karto, palyginti su nustatytais pavartojus vien dabigatrano eteksilato.
Pozakonazolas	Pozakonazolas taip pat šiek tiek slopina P-gp, tačiau poveikis klinikiniais tyrimais netirtas. Dabigatraną eteksilatą derinant su pozakonazolu, būtina laikytis atsargumo priemonių.
<i>P-glikoproteino induktoriai</i>	

<i>Reikia vengti vartoti kartu</i>	
pvz., rifampicinas, paprastosios jonažolės (<i>Hypericum perforatum</i>) preparatai, karbamazepinas arba fenitoinas	Tikėtina, kad skyrimas kartu lemia dabigatrano koncentracijos sumažėjimą. Ištirto induktoriaus rifampicino 600 mg dozės, vartojamos kartą per parą 7 paras iš eilės, vartojimas prieš pradedant gydyti dabigatranu eteksilatu, bendro dabigatrano didžiausią koncentraciją kraujo plazmoje ir bendrą ekspoziciją sumažino atitinkamai 65,5 % ir 67 %. Septintą parą po gydymo rifampicinu nutraukimo indukuojamasis poveikis susilpnėjo ir dėl to dabigatrano ekspozicija tapo artima įprastai. Po kitų 7 parų biologinio prieinamumo didėjimo nepastebėta.
<i>Proteazės inhibitoriai, pvz., ritonaviras</i>	
<i>Nerekomenduojama vartoti kartu</i>	
pvz., ritonaviras ir jo deriniai su kitais proteazės inhibitoriais	Jie veikia P-glikoproteiną (kaip inhibitoriai arba induktoriai). Jų sąveika nėra tirta, todėl gydyti jais ir kartu dabigatranu eteksilatu nerekomenduojama.
<i>P-glikoproteino substratas</i>	
Digoksinas	Tyrimo metu 24 sveikų savanorių, dabigatraną eteksilatą vartojusių kartu su digoksinu, organizme digoksino ekspozicijos pokyčio ir kliniškai reikšmingo dabigatrano ekspozicijos pokyčio nepastebėta.

Antikoagulantai ir trombocitų agregaciją mažinantys vaistiniai preparatai

Gydymo kartu su vaistiniais preparatais, kurie derinant su dabigatranu eteksilatu gali didinti kraujavimo riziką, t. y. antikoaguliantais, tokiais kaip nefrakcionuotas heparinas (NFH), mažos molekulinės masės heparinai (MMMH) ir heparino dariniai (fondaparinuxas, dezirudinas), trombolizininiais vaistiniais preparatais, vitamino K antagonistais, rivaroksabanu ar kitokiais geriamaisiais antikoaguliantais (žr. 4.3 skyrių), trombocitų agregaciją mažinančiais vaistiniais preparatais, tokiais kaip GPIIb/IIIa receptorių blokatoriai, tiklopidinas, prazugrelis, tikagreloras, dekstras ir sulfpirazonas (žr. 4.4 skyrių), patirties nėra arba ji yra ribota.

NFH dozę, būtiną centrinės venos arba arterijos atviram kateteriui prižiūrėti arba atliekant prieširdžių virpėjimo kateterinę abliaciją, vartoti galima (žr. 4.3 skyrių).

8 lentelė. Sąveika su antikoaguliantais ir trombocitų agregaciją mažinančiais vaistiniais preparatais

NVPNU	Įrodyta, kad su dabigatranu eteksilatu derinamas trumpalaikis NVPNU vartojimas analgezijai su kraujavimo rizikos padidėjimu nėra susijęs. III fazės klinikiniame tyrime (RE-LY), kuriuo dabigatrano poveikis insulto profilaktikai lygintas su varfarinu tiriant pacientus, kuriems pasireiškia prieširdžių virpėjimas, nuolat vartojant NVPNU kraujavimo rizika padidėjo maždaug 50 % tiek gydant dabigatranu eteksilatu, tiek varfarinu.
Klopidogrelis	Tyrimuose su jaunais sveikais savanoriais vyrais, dabigatrano eteksilato vartojusiais kartu su klopidogreliu, kraujavimo iš kapiliarų laiko pailgėjimas nebuvo didesnis už pailgėjimą klopidogrelio monoterapijos metu. Be to, dabigatrano AUC _{t,ss} ir C _{max,ss} bei kraujo krešėjimo slopinimo, kaip dabigatrano poveikio, rodikliai arba trombocitų agregacijos slopinimo, kaip klopidogrelio poveikio, rodiklis kompleksinio gydymo, palyginti su atitinkama monoterapija, metu iš esmės liko nepakitęs. Pavartojus 300 mg arba 600 mg įsotinamąją klopidogrelio dozę, dabigatrano AUC _{t,ss} ir C _{max,ss} padidėjo maždaug 30-40 % (žr. 4.4 skyrių).
ASR	Du kartus per parą vartojamą 150 mg dabigatrano eteksilato dozę derinant su 81 mg ASR doze, bet kokio kraujavimo rizika gali padidėti 12-18 %, derinant su 325 mg ASR doze – 24 % (žr. 4.4 skyrių).
MMMh	Gydymas MMMh, pvz., enoksaparinu, ir kartu dabigatranu eteksilatu, specifiskai netirtas. Trijų parų gydymą kartą per parą po oda leidžiama 40 mg enoksaparinu doze pakeitus dabigatranu, jo ekspozicija, praėjus 24 valandoms po paskutinės enoksaparinu dozės suleidimo, buvo šiek tiek mažesnė negu vien po dabigatrano eteksilato (vienos 220 mg dozės) pavartojimo. Dabigatrano eteksilato vartojant po gydymo enoksaparinu, anti-FXa/FIIa aktyvumas buvo didesnis, negu po gydymo vien dabigatranu eteksilatu. Manoma, kad minėto aktyvumo padidėjimas priklauso nuo išlikusio enoksaparinu sukulto poveikio ir jis laikomas kliniskai nereikšmingu. Kiti nuo dabigatrano priklausomi antikoaguliacinio poveikio parametrai dėl premedikacijos enoksaparinu reikšmingai nekito.

Kita sąveika

9 lentelė. Kita sąveika

<u>Selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) arba selektyvūs serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI)</u>	
SSRI, SNRI	III fazės klinikinio tyrimo metu SSRI ir SNRI visų gydomų grupių pacientams didino kraujavimo riziką, lyginant dabigatraną su varfarinu, vartojamu prieširdžių virpėjimu sergančių pacientų insulto profilaktikai (RE-LY).
<u>Medžiagos, veikiančios skrandžio pH</u>	
Pantoprazolas	Dabigatrano eteksilatą vartojant kartu su pantoprazolu, dabigatrano AUC sumažėjo maždaug 30 %. Klinikinių tyrimų metu kartu su dabigatrano eteksilatu buvo vartojama pantoprazolo ar kitų protonų siurblio inhibitorių (PSI) ir nepastebėta, kad jie mažintų dabigatrano eteksilato veiksmingumą.
Ranitidinas	Kartu su dabigatranu eteksilatu vartojamas ranitidinas klinikai reikšmingo poveikio dabigatrano absorbcijos dydžiui nedarė.

Sąveika, priklausoma nuo dabigatrano eteksilato ir dabigatrano metabolizmo

Citochromo P 450 sistema dabigatrano eteksilato ir dabigatrano nemetabolizuoja, *in vitro* šios medžiagos žmogaus citochromo P 450 fermentams poveikio nedaro. Taigi su šiais fermentais susijusių vaistinių preparatų sąveika su dabigatranu nėra tikėtina.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Gydymo dabigatrano eteksilatu metu vaisingos moterys turi išvengti nėštumo.

Nėštumas

Duomenų apie dabigatrano eteksilato vartojimą nėštumo metu nepakanka.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Dabigatrano eteksilato nėštumo metu neturi būti vartojama, nebent neabejotinai būtina.

Žindymas

Apie žindymo metu vartojamo dabigatrano poveikį kūdikiui klinikinių tyrimų duomenų nėra.

Gydymo dabigatrano eteksilatu metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų apie poveikį žmogaus vaisingumui nėra.

Tyrimais su gyvūnais nustatytas toksinis poveikis patelių vaisingumui, kuris, vartojant 70 mg/kg kūno svorio dozę (ekspozicijai gyvūnų kraujo plazmoje esant 5 kartus didesnei už ekspoziciją žmogaus kraujo plazmoje), reiškėsi implantacijos suretėjimu ir embriono gaišimo prieš implantaciją padažnėjimu. Kitokio poveikio patelių vaisingumui nestebėta. Poveikio patinų vaisingumui nenustatyta. Tokios dozės, kokios sukėlė toksinį poveikį žiurkių ir triušių vaikingai patelei (ekspozicijai gyvūnų kraujo plazmoje esant 5-10 kartų didesnei už ekspoziciją žmogaus kraujo plazmoje), mažino vaisiaus kūno svorį ir embriono bei vaisiaus gyvybingumą, didino vaisiaus pokyčius. Poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimų metu tokios dozės, kokios darė toksinį poveikį vaikingai patelei (ekspozicijai gyvūnų kraujo plazmoje esant 4 kartus didesnei už ekspoziciją žmogaus kraujo plazmoje), dažnino vaisiaus gaišimą.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dabigatranas eteksilatas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dabigatranas eteksilatas vertintas klinikiniuose tyrimuose iš viso dalyvaujant maždaug 64 000 pacientų; iš jų maždaug 35 000 pacientų buvo gydomi dabigatranu eteksilatu.

Aktyviai kontroliuojamų VTE profilaktikos tyrimų metu 6 684 pacientai buvo gydomi 150 mg arba 220 mg dabigatrano eteksilato per parą.

Dažniausi reiškiniai, pasireiškę maždaug 14 % pacientų, yra kraujavimas. Didysis kraujavimas, įskaitant kraujavimą iš žaizdos, pasireiškė mažiau negu 2 % pacientų.

Galimas didysis arba pavojingas kraujavimas (klinikinių tyrimų metu jis buvo retas), kuris, nepaisant vietos, gali sukelti neįgalumą, pavojų gyvybei ar net mirtį.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

10-ojoje lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra suklasifikuotos pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnį, kuris apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

10 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė / pirmenybinis terminas	Dažnis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Hemoglobino kiekio sumažėjimas	Dažnas
Anemija	Nedažnas
Hematokrito sumažėjimas	Nedažnas
Trombocitopenija	Retas
Neutropenija	Dažnis nežinomas
Agranulocitozė	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimai	
Jautrumo vaistiniui preparatui padidėjimas	Nedažnas
Anafilaksinė reakcija	Retas
Angioedema	Retas
Dilgėlinė	Retas
Išbėrimas	Retas
Niežėjimas	Retas
Bronchų spazmas	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	
Intrakranijinis kraujavimas	Retas
Kraujagyslių sutrikimai	
Hematoma	Nedažnas
Kraujavimas iš žaizdos	Nedažnas
Kraujavimas	Retas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Kraujavimas iš nosies	Nedažnas
Skrepliavimas krauju	Retas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Kraujavimas iš skrandžio ir žarnyno	Nedažnas
Kraujavimas iš tiesiosios žarnos	Nedažnas
Hemorojinis kraujavimas	Nedažnas
Viduriavimas	Nedažnas
Pykinimas	Nedažnas
Vėmimas	Nedažnas
Skrandžio ar žarnų opa, įskaitant stemplės opą	Retas
Gastroezofagitas	Retas
Gastroezofaginio reflukso liga	Retas
Pilvo skausmas	Retas
Dispepsija	Retas
Disfagija	Retas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Nenormali kepenų funkcija / nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų duomenys	Dažnas
Alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Nedažnas
Aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Nedažnas
Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas	Nedažnas
Hiperbilirubinemija	Nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	

Kraujavimas į odą	Nedažnas
Alopecija	Dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Hemartrozė	Nedažnas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Kraujavimas iš lyties ir šlapimo organų, įskaitant hematuriją	Nedažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Kraujavimas iš injekcijos vietos	Retas
Kraujavimas iš kateterio vietos	Retas
Kraujingo sekreto išsiskyrimas	Retas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	
Trauminis kraujavimas	Nedažnas
Hematoma po procedūros	Nedažnas
Kraujavimas po procedūros	Nedažnas
Išskyros po procedūros	Nedažnas
Žaizdos sekrecija	Nedažnas
Kraujavimas iš pjūvio vietos	Retas
Anemija po operacijos	Retas
Chirurginės ir terapinės procedūros	
Žaizdos drenažas	Retas
Drenažas po procedūros	Retas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kraujavimo reakcijos

Dėl dabigatrano eteksilato farmakologinio veikimo būdo jo vartojimas gali būti susijęs su padidėjusia slapto arba akivaizdaus kraujavimo iš bet kurio audinio ar organo rizika. Požymiai, simptomai ir sunkumas (įskaitant mirtiną baigtį) gali būti įvairūs, priklausomai nuo kraujavimo ir (arba) anemijos vietos ir laipsnio arba apimties. Klinikinių tyrimų metu kraujavimas iš gleivinių (pvz., virškinimo trakto, šlapimo ir lytinių takų), ilgą laiką gydant dabigatranu eteksilatu, palyginti su gydymu vitamino K antagonistais (VKA), stebėtas dažniau. Taigi, siekiant nustatyti slaptąjį kraujavimą, svarbu ne tik tinkamai kliniškai prižiūrėti, bet ir atlikti hemoglobino / hematokrito laboratorinius tyrimus. Tam tikrų grupių pacientams gali būti padidėjusi kraujavimo rizika, pvz., pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ir (arba) kuriems kartu taikomas hemostazę veikiantis gydymas arba gydymas stipriais P-gp inhibitoriais (žr. 4.4 skyrių, „Kraujavimo rizika“). Kraujavimo komplikacijos gali pasireikšti silpnumu, blyškumu, svaiguliu, galvos skausmu ar dėl neaiškių priežasčių atsiradusiu patinimu, dispnėja ir dėl neaiškių priežasčių pasireiškusiu šoku.

Pranešta apie vartojant dabigatraną eteksilatą pasireiškusias žinomas kraujavimo komplikacijas, tokias kaip suspaudimo sindromą (angl. *compartment syndrome*) ir ūminį inkstų nepakankamumą dėl hipoperfuzijos, susijusias su antikoagulantų vartojimu nefropatijos pacientams, turintiems predisponuojančių rizikos veiksnių. Todėl vertinant bet kurio antikoaguliantais gydomo paciento būklę reikia atsižvelgti į kraujavimo galimybę. Suaugusiems pacientams nekontroliuojamo kraujavimo atvejams skirtas specifinis dabigatraną neutralizuojantis vaistinis preparatas idarucizumabas (žr. 4.9 skyrių).

11-ojoje lentelėje nurodytas pacientų, kuriems, gydymą taikant pirminės VTE profilaktikos po klubo arba kelio sąnario keitimo operacijos indikacijai, gydymo laikotarpiu dviejų pagrindinių klinikinių tyrimų metu pasireiškė nepageidaujama reakcija kraujavimas, skaičius (%) priklausomai nuo dozės dydžio.

11 lentelė. Pacientų skaičius (%), kuriems pasireiškė nepageidaujama reakcija kraujavimas

	Dabigatranas eteksilatas 150 mg N (%)	Dabigatranas eteksilatas 220 mg N (%)	Enoksaparinas N (%)
Gydyti pacientai	1 866 (100)	1 825 (100)	1 848 (100)
Didysis kraujavimas	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Bet koks kraujavimas	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Agranulocitozė ir neutropenija

Vartojant dabigatraną eteksilatą poregistraciniu laikotarpiu, labai retai pranešta apie agranulocitozę ir neutropeniją. Pranešimai apie šias nepageidaujamas reakcijas pateikti per poregistracinės stebėsenos sistemas ir vaistinio preparato vartojusiųjų populiacijos dydis tiksliai nežinomas, todėl patikimai įvertinti dažnio neįmanoma. Apskaičiuotasis pranešimų apie agranulocitozę dažnis yra 7 atvejai 1 milijonui pacientų metų, o neutropenijos dažnis – 5 atvejai 1 milijonui pacientų metų.

Vaikų populiacija

Dabigatrano eteksilato saugumas gydant VTE ir skiriant VTE pasikartojimo profilaktikai pacientams vaikams tirtas atliekant du III fazės tyrimus (DIVERSITY ir 1160.108). Dabigatranu eteksilatu buvo gydyti iš viso 328 pacientai vaikai. Pacientams buvo skirtos pagal amžių ir svorį ir jų amžių atitinkančios dabigatrano eteksilato farmacinės formos dozės.

Bendrai tikimasi, kad saugumo profilis vaikams bus panašus į suaugusiųjų.

Nepageidaujamų reakcijų patyrė iš viso 26 % pacientų vaikų, vartojusių dabigatraną eteksilatą VTE gydyti ir VTE pasikartojimo profilaktikai.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

12-ojoje lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos pacientų vaikų tyrimuose, skirtuose VTE gydyti ir VTE pasikartojimo profilaktikai. Jos suklasifikuotos pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnį, kuris apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

12 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

	Dažnis
Organų sistemų klasė / pirmenybinis terminas	VTE gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika pacientams vaikams
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Anemija	Dažnas
Hemoglobino kiekio sumažėjimas	Nedažnas
Trombocitopenija	Dažnas
Hematokrito sumažėjimas	Nedažnas
Neutropenija	Nedažnas
Agranulocitozė	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimai	
Jautrumo vaistiniui preparatui padidėjimas	Nedažnas
Išbėrimas	Dažnas
Niežėjimas	Nedažnas
Anafilaksinė reakcija	Dažnis nežinomas

Angioedema	Dažnis nežinomas
Dilgėlinė	Dažnas
Bronchų spazmas	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	
Intrakranijinis kraujavimas	Nedažnas
Kraujagyslių sutrikimai	
Hematoma	Dažnas
Kraujavimas	Dažnis nežinomas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Kraujavimas iš nosies	Dažnas
Skrepliavimas krauju	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Kraujavimas iš skrandžio ir žarnyno	Nedažnas
Pilvo skausmas	Nedažnas
Viduriavimas	Dažnas
Dispepsija	Dažnas
Pykinimas	Dažnas
Kraujavimas iš tiesiosios žarnos	Nedažnas
Hemorojinis kraujavimas	Dažnis nežinomas
Skrandžio ar žarnų opa, įskaitant stemplės opą	Dažnis nežinomas
Gastroezofagitas	Nedažnas
Gastroezofaginio reflukso liga	Dažnas
Vėmimas	Dažnas
Disfagija	Nedažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Nenormali kepenų funkcija / nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų duomenys	Dažnis nežinomas
Alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Nedažnas
Aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Nedažnas
Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas	Dažnas
Hiperbilirubinemija	Nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Kraujavimas į odą	Nedažnas
Alopecija	Dažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Hemartrozė	Dažnis nežinomas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Kraujavimas iš lyties ir šlapimo organų, įskaitant hematuriją	Nedažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Kraujavimas iš injekcijos vietos	Dažnis nežinomas
Kraujavimas iš kateterio vietos	Dažnis nežinomas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	
Trauminis kraujavimas	Nedažnas
Kraujavimas iš pjūvio vietos	Dažnis nežinomas

Kraujavimo reakcijos

Dviejuose III fazės tyrimuose, kurių metų vaistinis preparatas skirtas VTE gydymo ir VTE pasikartojimo profilaktikos indikacijai pacientams vaikams, iš viso 7 pacientai (2,1 %) patyrė didžiojo kraujavimo reiškinį, 5 pacientai (1,5 %) – kliniškai reikšmingo ne didžiojo kraujavimo reiškinį ir 75 pacientai (22,9 %) lengvo kraujavimo reiškinį. Kraujavimo reiškinų dažnis bendrai buvo didesnis vyriausio amžiaus grupėje (nuo 12 iki < 18 metų: 28,6 %) nei jaunesnio amžiaus grupėse (nuo gimimo iki < 2 metų: 23,3 %; nuo 2 iki < 12 metų: 16,2 %). Didysis arba sunkus kraujavimas, nepaisant vietos, gali sukelti neįgalumą, pavojų gyvybei ar mirtį.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Didesnės už rekomenduojamas dabigatrano eteksilato dozės didina kraujavimo riziką.

Įtarus, kad vaistinio preparato perdozuota, kraujavimo riziką nustatyti gali padėti kraujo krešėjimo tyrimai (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Kalibruotas kiekybinis PTL tyrimas arba kartotinis PTL matavimas leidžia numatyti laiką, kada atsiras tam tikras dabigatrano kiekis (žr. 5.1 skyrių) ir kada būtina imtis papildomų priemonių, pvz., atlikti dializę.

Jeigu antikoaguliacinis poveikis per stiprus, gali reikėti gydymą dabigatranu eteksilatu nutraukti. Kadangi dabigatranas daugiausiai išskiriamas per inkstus, būtina palaikyti pakankamą diurezę. Prie kraujo plazmos baltymų dabigatrano prisijungia mažai, todėl iš organizmo jį galima pašalinti dialize. Klinikinės patirties, įrodančios tokios procedūros naudingumą, klinikinių tyrimų metu sukaupta mažai (žr. 5.2 skyrių).

Kraujavimo komplikacijų valdymas

Atsiradus hemoragijos sukeltų komplikacijų, gydymą dabigatranu eteksilatu būtina nutraukti ir nustatyti kraujavimo vietą. Priklausomai nuo klinikinės situacijos gydytojo nuožiūra reikia taikyti tinkamą palaikomąjį gydymą, pvz., chirurginę hemostazę ir kraujo tūrio didinimą.

Tomis aplinkybėmis, kai būtina greitai panaikinti antikoaguliacinį dabigatrano poveikį, suaugusiems pacientams tinka specifinis neutralizuojantis vaistinis preparatas (idarucizumabas), naikinantis farmakodinaminį dabigatrano poveikį. Idarucizumabo veiksmingumas ir saugumas pacientams vaikams neištirti (žr. 4.4 skyrių).

Galima svarstyti gydymą krešėjimo faktorių koncentratais (aktyvintais arba neaktyvintais) arba rekombinantiniu VIIa faktoriumi. Yra šiek tiek eksperimentinių duomenų šių vaistinių preparatų reikšmei naikinant antikoaguliacinį dabigatrano poveikį paremti, tačiau duomenys apie jų naudingumą klinikinėmis situacijomis bei galimam tromboembolijos atsigavimui yra labai riboti. Po minėtų krešėjimo faktorių koncentratų pavartojimo krešėjimo tyrimai gali tapti nepatikimi. Gautus jų rezultatus reikia vertinti atsargiai. Jeigu yra trombocitopenija arba buvo vartota ilgai veikiančių antitrombotinių vaistinių preparatų, reikia apsvarstyti gydymą trombocitų koncentratais. Visas simptominis gydymas turi būti taikomas gydytojo sprendimu.

Didžiojo kraujavimo atveju reikėtų pasitarti su koaguliacijos ekspertu, jeigu jis yra pasiekiamas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antitrombozinės medžiagos, tiesioginiai trombino inhibitoriai, ATC kodas – B01AE07.

Veikimo mechanizmas

Dabigatranas eteksilatas yra mažos molekulės proaistas, kuris nėra farmakologiškai aktyvus. Išgertas dabigatranas eteksilatas absorbuojamas greitai ir esterazės katalizuojamos hidrolizės būdu kraujo plazmoje bei kepenyse verčiamas dabigatranu. Dabigatranas yra stiprus konkurencinio, tiesioginio, laikino poveikio trombino inhibitorius ir svarbiausias aktyvus komponentas kraujo plazmoje. Kadangi kraujo krešėjimo metu trombinas (serino proteazė) fibrinogeną verčia fibrinu, jo aktyvumo slopinimas stabdo trombų formavimąsi. Dabigatranas slopina laisvą trombiną, prie fibrino prisijungusį trombiną bei trombino sukeliamą trombocitų agregaciją.

Farmakodinaminis poveikis

Į veną suleisto dabigatrano ir išgerto dabigatrano eteksilato antitrombozinis veiksmingumas ir antikoaguliacinis aktyvumas įrodytas tyrimais *in vivo* ir *ex vivo* su gyvūnais, tiriant įvairius gyvūnų trombozės modelius.

Remiantis II fazės tyrimais, tarp dabigatrano koncentracijos kraujo plazmoje ir antikoaguliacinio poveikio stiprumo yra aiški koreliacija. Dabigatranas ilgina trombino laiką (TL), EKL ir DATL.

Kalibruotas kiekybinis praskiesto TL (PTL) tyrimas rodo apytikrę dabigatrano koncentraciją kraujo plazmoje, kuri gali būti panaši į tikėtiną dabigatrano koncentraciją kraujo plazmoje. Jeigu kalibruotas PTL tyrimas rodo, kad dabigatrano koncentracija kraujo plazmoje yra prie kiekybinio nustatymo ribos arba mažesnė, reikia apsvarstyti papildomo kraujo krešėjimo tyrimo, pvz., TL, EKL, DATL, atlikimo būtinybę.

EKL tyrimu galima nustatyti aiškų tiesioginių trombino inhibitorių aktyvumo laipsnį.

DATL tyrimas taikomas plačiai ir juo nustatomas apytikslis dabigatrano sukeltos antikoaguliacijos stiprumas. Vis dėlto DATL tyrimas yra riboto jautrumo ir tiksliam kiekybiniam antikoaguliacinio poveikio vertinimui netinka, ypač tuo atveju, jeigu dabigatrano koncentracija kraujo plazmoje yra didelė. Nors didelės DATL reikšmės reikia vertinti atsargiai, tačiau didelė DATL reikšmė rodo, kad pacientui yra sukeltas antikoaguliacinis poveikis.

Paprastai galima manyti, kad minėti antikoaguliacinio aktyvumo rodikliai gali atspindėti dabigatrano kiekį kraujo plazmoje ir rodyti, jog reikia įvertinti kraujavimo riziką, t. y. mažiausios dabigatrano koncentracijos kraujo plazmoje arba koaguliacijos rodiklio, pvz., DATL, nustatyto tuo metu, kai koncentracija kraujo plazmoje mažiausia (DATL slenksčiai nurodyti 4.4 skyriaus 4-ojoje lentelėje), 90-ojo procentilio viršijimas yra laikomas susijusiu su kraujavimo rizikos padidėjimu.

Pirminė VTE profilaktika ortopedinėje chirurgijoje

Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai (po 3 gydymo parų), didžiausios dabigatrano koncentracijos kraujo plazmoje, išmatuotos praėjus maždaug 2 val. po 220 mg dabigatrano eteksilato dozės pavartojimo, geometrinis vidurkis buvo 70,8 ng/ml, svyravimo ribos – 35,2-162 ng/ml (25-75 procentilių intervale). Mažiausios dabigatrano koncentracijos kraujo plazmoje, išmatuotos intervalo tarp dozių vartojimo pabaigoje (t. y. praėjus 24 val. po 220 mg dabigatrano dozės pavartojimo), geometrinis vidurkis buvo vidutiniškai 22 ng/ml, svyravimo ribos – 13-35,7 ng/ml (25-75 procentilių intervale).

Dedikuoto tyrimo, kuriame dalyvavo tik vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą (kreatinino klirensas KrCl 30-50 ml/min.) patiriantys pacientai, kasdien vartojantys 150 mg dabigatrano eteksilato dozę, metu mažiausios dabigatrano koncentracijos kraujo plazmoje, išmatuotos intervalo tarp dozių vartojimo pabaigoje, geometrinis vidurkis buvo vidutiniškai 47,5 ng/ml, svyravimo ribos – 29,6-72,2 ng/ml (25-75 procentilių intervale).

Pacientams, kartą per parą vartojantiems 220 mg dabigatrano eteksilato dozę VTE profilaktikai po klubo arba kelio sąnario keitimo operacijos:

- dabigatrano koncentracijos kraujo plazmoje, išmatuotos tuo metu, kai ji mažiausia (praėjus 20-28 val. po ankstesnės dozės pavartojimo), 90-asis procentilis buvo 67 ng/ml (žr. 4.4 ir 4.9 skyrius);
- DATL tuo metu, kai koncentracija mažiausia (praėjus 20-28 val. po ankstesnės dozės pavartojimo), 90-asis procentilis buvo 51 sekundė ir jis galėtų būti 1,3 karto didesnis už viršutinę normos reikšmę.

Pacientams, kartą per parą vartojantiems 220 mg dabigatrano eteksilato dozę VTE profilaktikai po klubo arba kelio sąnario keitimo operacijos, EKL netirtas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Etninė grupė

Priklausomai nuo etninės grupės kliniškai reikšmingų poveikio skirtumų europidams, afroamerikiečiams, ispanams, japonams ar kinams nepastebėta.

VTE profilaktikos po didžiosios sąnario keitimo operacijos klinikiniai tyrimai

Dviejų didelių atsitiktinių imčių, paralelinių grupių, dvigubai aklų dozės patvirtinimo tyrimų metu pacientai, kuriems buvo atliekama didesnė planinė ortopedinė operacija (vieno tyrimo metu kelio sąnario, kito – klubo sąnario keitimo operacija), per 1-4 val. nuo jos pabaigos išgėrė 75 mg arba 110 mg dabigatrano eteksilato dozę, o po to kartą per parą vartojo 150 mg arba 220 mg dozę, užtikrinus hemostazę, arba prieš operaciją ir kasdien po jos gėrė 40 mg enoksaparino. RE-MODEL tyrimo (po kelio sąnario keitimo operacijos) metu buvo gydyta 6-10 parų, RE-NOVATE tyrimo (po klubo sąnario keitimo operacijos) metu – 28-35 paras. Iš viso buvo gydyti 2 076 pacientai po kelio sąnario keitimo operacijos ir 3 494 pacientai po klubo sąnario keitimo operacijos.

Abiejų tyrimų metu pirminė vertinamoji baigtis buvo sudėtinis bendros VTE (įskaitant įprastine venografija nustatytą plaučių emboliją (PE) ir proksimalinę bei distalinę giliųjų venų trombozę (GVT), nepaisant, ar ji simptominė, ar besimptomė) ir mirštamumo nuo visų priežasčių dažnis. Antrinė vertinamoji baigtis buvo sudėtinis didesnės VTE (įskaitant įprastine venografija nustatytą plaučių emboliją ir proksimalinę giliųjų venų trombozę, nepaisant, ar ji simptominė, ar besimptomė) ir nuo VTE priklausomo mirštamumo dažnis ir manoma, kad jis turi didesnę klinikinę reikšmę. Abiejų tyrimų rezultatai rodo, kad antitrombinis 220 mg arba 150 mg dabigatrano eteksilato dozės poveikis bendros VTE ir mirštamumo nuo visų priežasčių dažniui statistiškai nėra blogesnis už enoksaparino. Sergamumo pagrindine VTE ir nuo VTE priklausomo mirštamumo taškinis įvertis buvo šiek tiek blogesnis gydant 150 mg doze negu enoksaparinu (žr. 13-ąją lentelę). Geresni rezultatai gauti gydant 220 mg doze: pagrindinės VTE dažnio taškinis įvertis buvo šiek tiek geresnis negu enoksaparino grupėje (žr. 13-ąją lentelę).

Klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų vidutinis amžius buvo > 65 metai.

III fazės klinikinių tyrimų metu veiksmingumo ir saugumo tyrimų duomenys vyrams ir moterims nesiskyrė.

Iš RE-MODEL ir RE-NOVATE tyrimuose dalyvavusių pacientų (buvo gydyti 5 539 pacientai) 51 % sirgo ir hipertenzija, 9 % – ir cukriniu diabetu, 9 % – ir vainikinių arterijų liga bei 20 % buvo sirgę

venų nepakankamumu. Nė viena iš šių ligų nedarė įtakos dabigatranas sukeliama poveikiui VTE profilaktikai arba kraujavimo dažniui.

Didžiosios VTE ir nuo VTE priklausomo mirštumo vertinamosios baigties rodiklių duomenys buvo homogeniniai, palyginti su pirmine vertinamąja veiksmingumo baigtimi, ir jie pateikti 13-ojoje lentelėje.

Bendros VTE ir mirštumo nuo visų priežasčių vertinamosios baigties rodiklio duomenys pateikti 14-ojoje lentelėje.

Nepriklausomai išnagrinėtų ir įvertintų didžiojo kraujavimo vertinamųjų baigčių duomenys pateikti 15-ojoje lentelėje toliau.

13 lentelė. Pagrindinės VTE ir nuo VTE priklausomo mirštumo dažnio RE-MODEL ir RE-NOVATE ortopedinės operacijos tyrimų metu analizės duomenys

Tyrimas	Dabigatranas eteksilas 220 mg	Dabigatranas eteksilas 150 mg	Enoksaparinas 40 mg
RE-NOVATE (klubo sąnarys)			
N	909	888	917
Reiškinų dažnis (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Rizikos santykis, palyginti su enoksaparinu	0,78	1,09	
95 % PI	0,48; 1,27	0,7; 1,7	
RE-MODEL (kelio sąnarys)			
N	506	527	511
Reiškinų dažnis (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Rizikos santykis, palyginti su enoksaparinu	0,73	1,08	
95 % PI	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

14 lentelė. Bendros VTE ir mirštumo nuo visų priežasčių dažnio RE-NOVATE ir RE-MODEL ortopedinės operacijos tyrimų metu analizės duomenys

Tyrimas	Dabigatranas eteksilas 220 mg	Dabigatranas eteksilas 150 mg	Enoksaparinas 40 mg
RE-NOVATE (klubo sąnarys)			
N	880	874	897
Reiškinų dažnis (%)	53 (6)	75 (8,6)	60 (6,7)
Rizikos santykis, palyginti su enoksaparinu	0,9	1,28	
95 % PI	0,63; 1,29	0,93; 1,78	
RE-MODEL (kelio sąnarys)			
N	503	526	512
Reiškinų dažnis (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,5)
Rizikos santykis, palyginti su enoksaparinu	0,97	1,07	
95 % PI	0,82; 1,13	0,92; 1,25	

15 lentelė. Didžiojo kraujavimo reiškiniai, pasireiškę RE-MODEL ir RE-NOVATE tyrimų metu

Tyrimas	Dabigatranas eteksilas 220 mg	Dabigatranas eteksilas 150 mg	Enoksaparinas 40 mg
RE-NOVATE (klubo sąnarys)			
Gydytų pacientų skaičius N	1 146	1 163	1 154
Didžiojo kraujavimo reiškinų skaičius N (%)	23 (2)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (kelio sąnarys)			
Gydytų pacientų skaičius N	679	703	694
Didžiojo kraujavimo reiškinų skaičius N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Tromboembolijos profilaktikos pacientams, kuriems implantuoti širdies vožtuvų protezai, klinikiniai tyrimai

II fazės tyrimu buvo tirtas dabigatrano eteksilato ir varfarino poveikis iš viso 252 pacientams, kuriems neseniai (t. y. šio buvimo ligoninėje laikotarpiu) buvo atlikta mechaninio širdies vožtuvo implantavimo operacija arba kuriems mechaninio širdies vožtuvo operacija buvo atlikta daugiau negu prieš 3 mėnesius. Gydamas dabigatranu eteksilatu, tromboembolijos reiškinų (daugiausia insulto ir simptominės ar besimptomės vožtuvo protezo trombozės) bei kraujavimo reiškinų buvo daugiau, negu gydant varfarinu. Ankstyvuojančiu pooperaciniu laikotarpiu didysis kraujavimas, daugiausia hemoraginė perikardo eksudacija, pasireiškė ypač pacientams, kurie po širdies vožtuvo implantavimo operacijos dabigatrano eteksilato pradėjo vartoti anksti (t. y. trečią parą) (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija

VTE profilaktikos po didžiosios sąnario keitimo operacijos klinikiniai tyrimai

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti referencinio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra dabigatrano eteksilato, tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis pirminės VTE profilaktikos indikacijai pacientams, kuriems atlikta planinė viso klubo sąnario arba viso kelio sąnario keitimo operacija (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

VTE gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika pacientams vaikams

Tyrimas DIVERSITY atliktas, siekiant parodyti dabigatrano eteksilato veiksmingumą ir saugumą, palyginti su standartiniu gydymu (SG), taikomu gydant VTE pacientams vaikams nuo gimimo iki jaunesni kaip 18 metų. Tyrimo dizainas – atvirasis, atsitiktinių imčių, paralelinių grupių tyrimas, kuriuo siekta nustatyti ne prastesnį vaistinio preparato poveikį. Dalyvavę pacientai atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 buvo atrinkti į amžiui tinkančios dabigatrano eteksilato farmacinės formos (kapsulių, dengtų granulių arba geriamojo tirpalo) grupę (dozę parenkant atsižvelgiant į amžių ir kūno svorį) arba SG grupę, vartojusią mažos molekulinės masės heparinus (MMMH) arba vitamino K antagonistus (VKA), arba fondaparinuksą (vienas 12 metų pacientas). Pirminė vertinamoji baigtis buvo sudėtinė, apimanti pacientus, kuriems visiškai ištirpo trombai, nepasikartoję VTE ir nenustatyta mirties dėl VTE. Neįtraukimo kriterijai apėmė aktyvų meningitą, encefalitą ir intrakranijinį abscesą. Atsitiktinių imčių būdu atrinkti iš viso 267 pacientai. 176 pacientai iš jų gydyti dabigatranu eteksilatu, o 90 pacientų taikytas SG (1 atsitiktinių imčių būdu atrinktas pacientas nebuvo gydomas). 168 pacientai buvo nuo 12 iki jaunesni kaip 18 metų amžiaus, 64 pacientai – nuo 2 iki jaunesni kaip 12 metų amžiaus, o 35 pacientai – jaunesni kaip 2 metų amžiaus. Iš 267 atsitiktinių imčių būdu suskirstytų pacientų, 81 pacientas (45,8 %) dabigatrano eteksilato grupėje ir 38 pacientai (42,2 %) SG grupėje atitiko sudėtinės pirminės vertinamosios baigties kriterijus (visiškas trombo išsipimas, VTE pasikartojimo nebuvimas ir mirties dėl VTE nebuvimas).

Atitinkamas dažnio skirtumas parodė, kad gydymo dabigatranu eteksilatu poveikis ne prastesnis nei SG. Apskritai, nuoseklūs rezultatai stebėti ir visuose pogrupiuose: pogrupiuose pagal amžių, lytį, regioną ir tam tikrų rizikos faktorių buvimą reikšmingų gydymo poveikio skirtumų nenustatyta. Tiriant 3 skirtingo amžiaus sluoksnius, pacientų, atitikusių pirminės vertinamosios baigties kriterijus dabigatrano eteksilato ir SG grupėse atitinkamai buvo 13 iš 22 (59,1 %) bei 7 iš 13 (53,8 %) pacientų nuo gimimo iki < 2 metų amžiaus grupėje, 21 iš 43 (48,8 %) bei 12 iš 21 (57,1 %) pacientų nuo 2 iki < 12 metų amžiaus grupėje ir 47 iš 112 (42,0 %) bei 19 iš 56 (33,9 %) pacientų nuo 12 iki < 18 metų amžiaus grupėje.

Pagal pranešimus, nepriklausomo vertinimo komiteto išnagrinėti ir įvertinti didžiojo kraujavimo atvejai nustatyti 4 pacientams (2,3 %) dabigatrano eteksilato grupėje ir 2 pacientams (2,2 %) SG grupėje. Statistiškai reikšmingo laiko iki pirmojo didžiojo kraujavimo reiškinio skirtumo nenustatyta. Trisdešimt aštuoniems pacientams (21,6 %) dabigatrano eteksilato grupėje ir 22 pacientams (24,4 %) SG grupėje nustatyta nepriklausomai išnagrinėtų ir įvertintų įvairaus pobūdžio kraujavimo reiškinų, kurių dauguma priskirti lengvų kategorijai. Sudėtinė nepriklausomai išnagrinėto ir įvertinto didžiojo kraujavimo reiškinio (DKR) arba kliniškai reikšmingo ne didžiojo (KRND) kraujavimo vertinamoji baigtis (taikant gydymą) nustatyta 6 (3,4 %) dabigatrano eteksilato grupės pacientams ir 3 (3,3 %) SG grupės pacientams.

Atvirasis, vienos grupės perspektyvinis saugumo kohortos, daugiacentris III fazės tyrimas (1160.108) atliktas siekiant įvertinti dabigatrano eteksilato, skiriamo VTE pasikartojimo profilaktikai pacientams vaikams nuo gimimo iki jaunesniems kaip 18 metų. Į šį tyrimą buvo galima įtraukti pacientus, kuriems reikėjo papildomos antikoaguliacinės terapijos dėl išlikusių klinikinių rizikos veiksnių po pradinio patvirtintos VTE gydymo (ne trumpesnio kaip 3 mėnesių) arba po DIVERSITY tyrimo. Tinkami dalyvauti pacientai gavo pagal amžių ir kūno svorį nustatytas amžiui tinkamos farmacinės formos (kapsules, dengtas granules arba geriamąjį tirpalą) dabigatrano eteksilato dozes, kurias vartojo iki išnyks klinikinės rizikos veiksniai arba ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Pirminės tyrimo vertinamosios baigtys apėmė VTE pasikartojimą, didžiojo ir lengvo kraujavimo reiškinius ir mirštamumą (bendrąjį ir susijusį su trombozės arba tromboembolijos reiškiniais) 6-ąjį ir 12-ąjį mėnesiais. Su reiškiniais susijusius padarinius koduoti būdu nagrinėjo nepriklausomas vertinimo komitetas.

Tyrimą pradėjo iš viso 214 pacientų; iš jų 162 pacientai buvo 1-ajame amžiaus sluoksnyje (nuo 12 iki jaunesni kaip 18 metų), 43 pacientai – 2-ajame amžiaus sluoksnyje (nuo 2 iki jaunesni kaip 12 metų) ir 9 pacientai – 3-iajame amžiaus sluoksnyje (nuo gimimo iki jaunesni kaip 2 metų). Gydymo laikotarpiu 3 pacientai (1,4 %) patyrė nepriklausomo komiteto išnagrinėtą ir patvirtintą VTE pasikartojimą per pirmuosius 12 mėnesių po gydymo pradžios. Per pirmuosius 12 gydymo mėnesių apie kraujavimo reiškinius, kuriuos išnagrinėjo ir patvirtino nepriklausomas komitetas, pranešė 48 pacientai (22,5 %). Didžioji dalis kraujavimo reiškinų buvo lengvi. 3 pacientams (1,4 %) nepriklausomai išnagrinėtas ir patvirtintas didžiojo kraujavimo reiškinys pasireiškė per pirmuosius 12 mėnesių. Pagal pranešimus, 3 pacientams (1,4 %) nepriklausomo komiteto išnagrinėtas ir patvirtintas KRND kraujavimas pasireiškė per pirmuosius 12 mėnesių. Su gydymu susijusių mirčių nenustatyta. Gydymo laikotarpiu 3 pacientams (1,4 %) pasireiškė potrombozinis sindromas (PTS) arba PTS pasunkėjo per pirmuosius 12 mėnesių.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Išgertas dabigatranas eteksilatas greitai ir visas verčiamas dabigatranu, kuris yra aktyvi forma kraujo plazmoje. Provaisto dabigatrano eteksilato skaldymas esterazės katalizuojama hidrolize į aktyvią medžiagą dabigatraną yra vyraujanti metabolizmo reakcija. Dabigatrano eteksilato išgėrus, absoliutus biologinis dabigatrano prieinamumas yra maždaug 6,5 %.

Dabigatrano eteksilato išgėrusių sveikų savanorių kraujo plazmoje dabigatrano farmakokinetikai būdinga tai, kad jo koncentracija kraujo plazmoje didėja greitai ir didžiausia (C_{max}) tampa per 0,5-2 val. po pavartojimo.

Absorbcija

Tyrimo, kuriuo buvo nustatoma 1-3 val. laikotarpiu po operacijos pavartoto dabigatrano eteksilato absorbcija, rezultatai rodo, kad absorbcija, palyginti su vykstančia sveikų savanorių organizme, santykinai yra lėta, koncentracijos kitimas kraujo plazmoje priklausomai nuo laiko yra lygus, be

didelio didžiausios koncentracijos padidėjimo. Preparato išgėrus pooperaciniu laikotarpiu, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje atsiranda po 6 val., kadangi įtaką absorbcijai daro kai kurie veiksniai, pvz., anestezija, virškinimo trakto parezė ir operacija, nepriklausomai nuo geriamosios vaistinio preparato farmacinės formos. Tolesnio tyrimo metu buvo įrodyta, kad lėta ir uždelsta absorbcija paprastai būna tik operacijos dieną. Kitomis dienomis dabigatranas absorbuojamas greitai, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje atsiranda po 2 val.

Maistas biologiniam dabigatrano eteksilato prieinamumui įtakos nedaro, tačiau laiką, per kurį koncentracija kraujo plazmoje tampa didžiausia, pailgina 2 val.

$C_{\max}$ ir AUC buvo proporcingi dozei.

Per burną pavartoto vaistinio preparato biologinis prieinamumas po vienkartinės dozės pavartojimo gali padidėti 75 %, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai – 37 %, palyginti su referencinės kapsulės, kai granulės geriamos nesupiltos į kapsulės apvalkalą, kuriame yra hidroksipropilmetilceliuliozės (HPMC). Taigi klinikinio vartojimo metu visada būtina išsaugoti kapsulių, kuriose yra HPMC, vientisumą, kad netyčia nepadidėtų biologinis dabigatrano eteksilato prieinamumas (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Nustatyta, kad nepriklausomai nuo koncentracijos dydžio prie žmogaus kraujo plazmos baltymų dabigatrano prisijungia mažai (34-35 %). Dabigatrano pasiskirstymo tūris, t. y. 60-70 l, viršija bendrą organizmo vandens tūrį, vadinasi, audiniuose medikamento pasiskirstymas yra saikingas.

Biotransformacija

Dabigatrano metabolizmas ir išsiskyrimas buvo tirti sveikų vyrų, kuriems viena radioaktyviaisiais izotopais žymėto preparato dozė buvo suleista į veną, organizme. Dozę suleidus į veną, daugiausiai (85 %) su dabigatranu susijusio radioaktyvumo buvo pašalinta su šlapimu. Su išmatomis išsiskyrė 6 % dozės. Per pirmas 168 val. po dozės suleidimo išsiskyrė 88-94 % bendro radioaktyvumo.

Dabigatranas yra konjugacijos, kurios metu susidaro farmakologiškai aktyvūs acilgliukuronidai, substratas. Yra 4 padėčių izomerai: 1-O, 2-O, 3-O, 4-O, kurių kiekvienas sudaro mažiau kaip 10 % bendro dabigatrano kiekio kraujo plazmoje. Labai mažas kitokių metabolitų kiekis buvo nustatytas tik labai jautriu analizės metodu. Daugiausiai dabigatrano išsiskiria nepakitusio su šlapimu, išsiskyrimo greitis – maždaug 100 ml/min. (atitinka glomerulų filtracijos greitį).

Eliminacija

Dabigatrano koncentracijos mažėjimas kraujo plazmoje yra biekspontinis, o vidutinis galutinės pusinės eliminacijos laikas yra 11 val. Po daugkartinių dozių vartojimo galutinės pusinės eliminacijos laikas buvo 12-14 val. Pusinės eliminacijos iš kraujo plazmos laikas nuo dozės dydžio nepriklauso. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, pusinės eliminacijos iš kraujo plazmos laikas pailgėja (žr. 16 lentelę).

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

I fazės tyrimų metu dabigatrano eteksilato išgėrusių suaugusių savanorių, sergančių vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumu (KrKl 30-50 ml/min.), organizme dabigatrano ekspozicija (AUC) buvo maždaug 2,7 karto didesnė negu inkstų nepakankamumu nesergančių tiriamųjų.

Mažo skaičiaus suaugusių savanorių, sergančių sunkiu inkstų nepakankamumu (KrKl 10 - 30 ml/min.), organizme dabigatrano ekspozicija (AUC) buvo apie 6 kartus didesnė, o pusinė eliminacija maždaug 2 kartus ilgesnė, negu inkstų nepakankamumu nesergančios populiacijos žmonių (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius).

16 lentelė. Bendro dabigatrano pusinė eliminacija sveikų tiriamųjų ir tiriamųjų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, organizme

Glomerulų filtracijos greitis (KrKl) [ml/min.]	Geometrinis pusinės eliminacijos laiko vidurkis (geometrinis variacijos koeficientas (gVK) %; svyravimo ribos) [val.]
> 80	13,4 (25,7 %; 11-21,6)
> 50-≤ 80	15,3 (42,7 %; 11,7-34,1)
> 30-≤ 50	18,4 (18,5 %; 13,3-23)
≤ 30	27,2 (15,3 %; 21,6-35)

Be to, dabigatrano ekspozicija (esant mažiausiai ir didžiausiai koncentracijai) buvo įvertinta perspektyviniu, atviru atsitiktinių imčių farmakokinetikos tyrimu, dalyvaujant nevožtuviniu prieširdžių virpėjimu (NVPV) sergantiems pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (apibrėžtas kaip 15-30 ml/min. kreatinino klirensas [KrKl]) ir buvo skiriama po 75 mg dabigatrano eteksilato du kartus per parą.

Taikant šį dozavimo režimą, geometrinis mažiausios koncentracijos vidurkis, išmatuotas prieš pat vartojant kitą dozę, buvo 155 ng/ml (geometrinis variacijos koeficientas (gVK) – 76,9 %), o geometrinis didžiausios koncentracijos vidurkis, išmatuotas praėjus dviem valandoms po paskutinės dozės pavartojimo, buvo 202 ng/ml (gVK – 70,6 %).

Dabigatrano klirensas hemodializės metu buvo tirtas galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) sergančių 7 suaugusių pacientų, nepatiriančių prieširdžių virpėjimo, organizme. Dializė buvo daroma 700 ml/min. dializato srovės greičiu 4 valandas ir kraujo srovės greitis buvo 200 ml/min. arba 350-390 ml/min. Tai lėmė dabigatrano koncentracijos pašalinimą atitinkamai nuo 50 % iki 60 %. Dialize pašalinamos medžiagos kiekis yra proporcingas kraujo srovės greičiui, kuris siekia iki 300 ml/min. Antikoaguliacinis dabigatrano poveikis silpnėjo su koncentracijos kraujyje mažėjimu. Santykiui tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos ši procedūra poveikio nedarė.

Senyvi pacientai

I fazės specifiniais farmakokinetikos tyrimais nustatyta, kad senyvų žmonių organizme AUC yra 40-60 % didesnis, o C_{max} daugiau negu 25 % didesnė negu jaunų žmonių.

Amžiaus įtaka dabigatrano ekspozicijai buvo patvirtinta tyrimu RE-LY, kurio metu mažiausia dabigatrano koncentracija ≥ 75 metų žmonių organizme buvo maždaug 31 %, < 65 metų žmonių organizme – maždaug 22 % mažesnė, negu žmonių, kurių amžius nuo 65 iki 75 metų (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

12 suaugusių tiriamųjų, sergančių vidutinio sunkumo kepenų funkcijos nepakankamumu (*Child Pugh* klasė B), organizme dabigatrano farmakokinetika buvo panaši į farmakokinetiką 12 kontrolinės grupės pacientų organizme (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kūno svoris

Suaugusių pacientų, sveriančių > 100 kg, organizme mažiausia dabigatrano koncentracija buvo maždaug 20 % mažesnė negu pacientų, sveriančių 50-100 kg. Dauguma (80,8 %) pacientų priklausė svorio nuo ≥ 50 iki < 100 kg kategorijai, jų organizme aiškių skirtumų nenustatyta (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Klinikinių duomenų apie farmakokinetiką suaugusių pacientų, sveriančių < 50 kg, organizme, yra mažai.

Lytis

Pirminės VTE profilaktikos tyrimų metu moterų organizme aktyvios medžiagos ekspozicija buvo maždaug 40 % – 50 % didesnė negu vyrų, tačiau dėl to dozė keisti nerekomenduojama.

Etninė grupė

Priklausomai nuo etninės grupės kliniškai reikšmingų dabigatrano farmakokinetikos ir farmakodinamikos skirtumų europidų, afroamerikiečių, ispanų, japonų ar kinų organizme nepastebėta.

Vaikų populiacija

Dabigatraną eteksilatą vartojant per burną pagal protokole nurodytą dozavimo algoritmą, ekspozicija buvo tarp ribų, stebėtų suaugusiems, sergantiems GVT / PE. Remiantis jungtine tyrimų DIVERSITY ir 1160.108 farmakokinetikos duomenų analize, stebėtasis geometrinis mažiausios ekspozicijos verčių vidurkis VTE sergantiems pacientams vaikams nuo 0 iki < 2 metų siekė 53,9 ng/ml, nuo 2 iki < 12 metų – 63,0 ng/ml, o nuo 12 iki < 18 metų – 99,1 ng/ml.

Farmakokinetinė sąveika

Kad dabigatranas eteksilatas slopintų ar indukuotų svarbiausius citochromo P 450 izofermentus, sąveikos tyrimų *in vitro* duomenys nerodo. Tai patvirtina ir tyrimai *in vivo* su sveikais savanoriais, kurių organizme sąveikos su šiomis aktyviomis medžiagomis: atorvastatinu (sąveika per CYP 3A4), digoksinu (sąveika per nešiklį P-glikoproteiną) ar diklofenaku (sąveika per CYP 2C9), nepastebėta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu pastebėtas poveikis priklausė nuo perdėto farmakodinaminio dabigatrano poveikio.

Tiriant poveikį patelių vaisingumui nustatyta, kad nuo 70 mg/kg kūno svorio dozės (ekspozicija 5 kartus didesnė už ekspoziciją žmogaus kraujo plazmoje) sumažėjo implantacijos dažnis, padažnėjo embriono gaišimas prieš implantaciją. Tokios dozės, kokios sukėlė toksinį poveikį žiurkių ir triušių vaikingai patelei (ekspozicija 5-10 kartų didesnė už ekspoziciją žmogaus kraujo plazmoje), mažino vaisiaus kūno svorį ir gyvybingumą, didino vaisiaus pokyčius. Poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimų metu tokios dozės, kokios darė toksinį poveikį vaikingai patelei (ekspozicija buvo 4 kartus didesnė už ekspoziciją žmogaus kraujo plazmoje), dažnino vaisiaus gaišimą.

Toksinio poveikio jaunikliams tyrime, atliktame su *Han Wistar* žiurkėmis, gaišimas buvo susijęs su kraujavimo reiškiniiais esant panašioms ekspozicijos vėrtėms, kaip stebėtos suaugusiems gyvūnams. Manoma, kad suaugusių ir jauniklių žiurkių gaišimas susijęs su perdėtu farmakologiniu dabigatrano poveikiu bei su mechaninės jėgos naudojimu sušeriant dozę ir atliekant kitus tvarkymo veiksmus. Toksinio poveikio jaunikliams tyrimas neparodė nei didesnio jautrumo toksiniam poveikiui, nei bet kokio toksinio poveikio, būdingo tik jauniems gyvūnams.

Toksinio poveikio žiurkėms ir pelėms visu jų gyvavimo laikotarpiu tyrimų metu ne didesnės kaip 200 mg/kg dabigatrano dozės tumorigeninio poveikio nedarė.

Aktyvioji dabigatrano eteksilato mesilato dalis dabigatranas yra išliekantis aplinkoje.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Vyno rūgštis (E334)

Hipromeliozė (E464)

Talkas (E553b)

Hidroksipropilceliuliozė (E463)

Kroskarmeliozės natrio druska (E468)

Magnio stearatas (E572)

Kapsulės apvalkalas

Titano dioksidas (E171)

Hipromeliozė (E464)

Juodas rašalas

Šelakas (E904)

Propilenglikolis (E1520)

Juodasis geležies oksidas (E172)

Kalio hidroksidas (E525)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Buteliukas: pirmą kartą atidarius: 60 dienų

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

OPA/aliuminio/sausiklio PE-PET/aliuminio/PE lizdinės plokštelės, kuriose yra 10, 30 arba 60 kietųjų kapsulių, supakuotų į dėžutes.

OPA/aliuminio/sausiklio PE-PET/aliuminio/PE perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, kuriose yra 10 × 1, 30 × 1 arba 60 × 1 kietųjų kapsulių, supakuotų į dėžutes.

Polipropileninis buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, kuriame yra 60 kietųjų kapsulių, supakuotų į dėžutę.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n

Edifici Est, 6^a Planta

Barcelona, 08039

Ispanija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data : 2023 m. gegužės 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dabigatran etexilate Accord 110 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra dabigatrano eteksilato mesilato, atitinkančio 110 mg dabigatrano eteksilato (*dabigatranum etexilatum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė).

„1“ dydžio (maždaug 19×7 mm) kapsulė su baltu nepermatomu dangteliu, ant kurio išspausdinta „MD“, ir baltu nepermatomu korpusu, ant kurio juodu rašalu išspausdinta „110“, pripildyta baltai gelsvų žirnelių ir šviesiai geltonų granuliu mišiniu.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pirminė venų tromboembolinių (VTE) reiškinių profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems atlikta planinė viso klubo sąnario arba viso kelio sąnario keitimo operacija.

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems žmonėms, sergantiems su vožtuvų liga nesusijusiu prieširdžių virpėjimu (NVPV), jeigu yra vienas arba daugiau rizikos veiksnių, tokių kaip ankstesnis insultas ar praeinantysis smegenų išemijos priepuolis (PSIP), ≥ 75 metų amžius; širdies nepakankamumas (≥ 2 klasės pagal NYHA klasifikaciją), cukrinis diabetas, hipertenzija.

Giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) gydymas bei recidyvinių GVT ir PE profilaktika suaugusiems.

VTE gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika pacientams vaikams nuo to laiko, kai vaikas gali nuryti minkštą maistą, iki jaunesnio kaip 18 metų amžiaus.

Kokios farmacinės formos dozės tinka atitinkamam amžiui, žr. 4.2 skyriuje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Dabigatran etexilate Accord kietas kapsules galima skirti suaugusiems ir pacientams vaikams, kurie yra 8 metų arba vyresni ir kurie gali nuryti visą kapsulę. Šiai populiacijai gali būti tinkamesnės taikyti kitos farmacinės formos, tokios kaip dengtos granulės, kurias galima skirti jaunesniems kaip 12 metų vaikams, jeigu vaikas gali nuryti minkštą maistą.

Keičiant vienos formos vaistinį preparatą kita, gali reikėti pakeisti skiriamą dozę. Dozę, nurodytą atitinkamos formos dozavimo lentelėje, reikia skirti pagal vaiko kūno svorį ir amžių.

Pirminė VTE profilaktika ortopedinėje chirurgijoje

Rekomenduojamos dabigatrano eteksilato dozės ir terapijos trukmė pirminei VTE profilaktikai ortopedinėje chirurgijoje nurodytos 1 lentelėje.

1 lentelė. Dozių ir terapijos trukmės rekomendacijos pirminei VTE profilaktikai ortopedinėje chirurgijoje

	Gydymo pradžia operacijos dieną, praėjus 1-4 valandoms po operacijos pabaigos	Palaikomoji dozė, pradedant pirmąja dieną po operacijos	Palaikomosios dozės vartojimo trukmė
Pacientams po planinės kelio sąnario keitimo operacijos	viena 110 mg dabigatrano eteksilato kapsulė	220 mg dabigatrano eteksilato vieną kartą per parą, suvartojama kaip 2 kapsulės po 110 mg	10 parų
Pacientams po planinės klubo sąnario keitimo operacijos			28-35 paros
<u>Rekomenduojamas dozės mažinimas</u>			
Pacientai, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas (KrKl) 30-50 ml/min.)	viena 75 mg dabigatrano eteksilato kapsulė	150 mg dabigatrano eteksilato vieną kartą per parą, suvartojama kaip 2 kapsulės po 75 mg	10 parų (po kelio sąnario keitimo operacijos) arba 28-35 paros (po klubo sąnario keitimo operacijos)
Pacientai, kartu vartojantys verapamilio*, amjodaroną, chinidino			
75 metų arba vyresni pacientai			

*Dėl kartu verapamilio gydomų pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, žr. skyrių „Ypatingos pacientų populiacijos“

Jeigu abiejų šių operacijų metu nėra užtikrinta hemostazė, gydyti reikia pradėti vėliau. Jei vaistinio preparato vartoti nepradedama operacijos dieną, tai gydymą reikia pradėti 2 kapsulėmis, vartojamomis kartą per parą.

Inkstų funkcijos vertinimas prieš gydymą dabigatranu eteksilatu ir jo metu

Visiems pacientams, o ypač senyviems (> 75 metų), nes šioje amžiaus grupėje gali būti dažnai sutrikusi inkstų funkcija:

- inkstų funkcija turi būti įvertinta apskaičiuojant kreatinino klirensą (KrKl) prieš gydymo dabigatranu eteksilatu pradžią, siekiant, kad vaistinio preparato nepradėtų vartoti pacientai, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (t. y. KrKl < 30 ml/min.) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius);
- inkstų funkciją reikia tirti ir tuo atveju, jei manoma, kad gydymo metu ji silpnėja (pvz., pasireiškia hipovolemija, dehidracija ar kartu vartojama tam tikrų vaistinių preparatų).

Inkstų funkciją (KrKl ml/min.) reikia įvertinti Cockcroft-Gault metodu.

Praleista dozė

Gydymą rekomenduojama tęsti kitą dabigatrano eteksilato paros dozę geriant kitą dieną įprastu laiku.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukimas

Negalima nutraukti gydymo dabigatranu eteksilatu nepasitarus su gydytoju. Pacientams reikia nurodyti kreiptis į gydančią gydytoją, jeigu jiems pasireiškia su skrandžiu ir (arba) žarnynu susijusių simptomų, pvz., dispepsija (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo keitimas

Gydymo dabigatranu eteksilatu keitimas parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais: Parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais rekomenduojama pradėti gydyti praėjus 24 val. po paskutinės dabigatrano eteksilato dozės pavartojimo (žr. 4.5 skyrių).

Gydymo parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais keitimas dabigatranu eteksilatu: Parenteriniu būdu vartojamų antikoaguliantų vartojimą reikia nutraukti ir dabigatrano eteksilato vartojimą pradėti reikia likus 0-2 val. iki kitos alternatyvių vaistinių preparatų dozės vartojimo laiko, arba vartojimo nutraukimo metu, jeigu gydymas buvo nepertraukiamas, pvz., į veną leidžiamu nefrakcionuotu heparinu (NFH) (žr. 4.5 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($KrKl < 30$ ml/min.), dabigatranu eteksilatu gydyti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ($KrKl 30-50$ ml/min.), rekomenduojama sumažinti dozę (žr. 1 lentelę pirmiau ir 4.4 bei 5.1 skyrius).

Dabigatrano eteksilato derinimas su P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriais, kurių poveikis silpnas arba vidutinio stiprumo, t. y. amjodaronu, chinidinu ar verapamilium

Dozę reikia mažinti, kaip nurodyta 1 lentelėje (taip pat žr. 4.4. ir 4.5 skyrius). Tokiu atveju dabigatraną eteksilatą ir minėtų vaistinių preparatų reikia vartoti tuo pat metu.

Kartu verapamilium gydomiems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dabigatrano eteksilato paros dozę reikia mažinti iki 75 mg (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Senyviems pacientams

Senyviems > 75 metų pacientams rekomenduojama sumažinti dozę (žr. 1 lentelę pirmiau ir 4.4 bei 5.1 skyrius).

Kūno svoris

Pacientų, sveriančių < 50 kg arba > 110 kg, gydymo rekomenduojama doze patirtis yra labai ribota. Turimais klinikiniais ir kinetikos duomenimis, tokiems pacientams dozę keisti nėra būtina (žr. 5.2 skyrių), tačiau juos rekomenduojama atidžiai kliniškai prižiūrėti (žr. 4.4 skyrių).

Lytis

Dozę keisti nėra būtina (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Dabigatranas eteksilatas nėra skirtas vaikų populiacijai esant indikacijai „Pirminė VTE reiškinių profilaktika pacientams, kuriems atlikta planinė viso klubo sąnario arba viso kelio sąnario keitimo operacija“.

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems žmonėms, sergantiems NVPV, jeigu yra vienas arba daugiau rizikos veiksnių (IPPV)
GVT ir PE gydymas bei recidyvinių GVT ir PE (GVT/PE) profilaktika suaugusiems

Rekomenduojamos dabigatrano eteksilato dozės IPPV, GVT ir PE indikacijoms nurodytos 2 lentelėje.

2 lentelė. Dozės rekomendacijos IPPV, GVT ir PE

	Rekomenduojama dozė
Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems žmonėms, sergantiems NVPV, jeigu yra vienas arba daugiau rizikos veiksnių (IPPV)	300 mg dabigatrano eteksilato, vartojamo po vieną 150 mg kapsulę du kartus per parą
GVT ir PE gydymas bei recidyvinių GVT ir PE (GVT/PE) profilaktika suaugusiems	300 mg dabigatrano eteksilato, vartojamo po vieną 150 mg kapsulę du kartus per parą po ne mažiau kaip 5 parų gydymo parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais
<u>Rekomenduojamas dozės mažinimas</u>	
Pacientams, kuriems ≥ 80 metų	220 mg dabigatrano eteksilato paros dozė, vartojama po vieną 110 mg kapsulę du kartus per parą
Pacientams, kartu vartojantiems verapamilio	
<u>Apsvarstyti dozės mažinimą</u>	
Pacientams nuo 75 iki 80 metų	reikia rinktis 300 mg arba 220 mg dabigatrano eteksilato paros dozę, atsižvelgiant į konkrečiam pacientui kylančią tromboembolijos riziką ir kraujavimo riziką
Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 30-50 ml/min.)	
Pacientams, sergantiems gastritu, ezofagitu arba gastroezofaginiu refliksu	
Kitiems pacientams, kuriems kyla didesnė kraujavimo rizika	

Rekomendacija GVT/PE gydyti 220 mg dabigatrano eteksilato doze, kuri vartojama po vieną 110 mg kapsulę 2 kartus per parą, yra paremta farmakokinetikos ir farmakodinamikos analize, šios klinikinės programos metu toks gydymas netirtas. Daugiau informacijos pateikta toliau bei 4.4, 4.5, 5.1 ir 5.2 skyriuose.

Pacientą reikia informuoti, kad pasireiškus dabigatrano eteksilato netoleravimui būtina nedelsiant kreiptis į gydančią gydytoją, kad skirtų kitokį priimtą gydymą su prieširdžių virpėjimu susijusio insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai arba dėl GVT/PE.

Inkstų funkcijos vertinimas prieš gydymą dabigatranu eteksilatu ir jo metu

Visiems pacientams, o ypač senyviems (> 75 metų), nes šioje amžiaus grupėje gali būti dažnai sutrikusi inkstų funkcija:

- inkstų funkcija turi būti įvertinta apskaičiuojant kreatinino klirensą (KrKl) prieš gydymo dabigatranu eteksilatu pradžią, siekiant, kad vaistinio preparato nepradėtų vartoti pacientai, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (t. y. $\text{KrKl} < 30 \text{ ml/min.}$) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius);
- inkstų funkciją reikia tirti ir tuo atveju, jei manoma, kad gydymo metu ji silpnėja (pvz., pasireiškia hipovolemija, dehidratacija ar kartu vartojama tam tikrų vaistinių preparatų).

Papildomi reikalavimai pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, ir pacientams, kurie yra vyresni kaip 75 metų:

- gydymo dabigatranu eteksilatu metu inkstų funkciją reikia tirti mažiausiai kartą per metus arba pagal poreikį dažniau, jei yra tam tikra klinikinė būklė ir manoma, kad inkstų funkcija pablogėjo ar sutriko (pvz., pasireiškia hipovolemija, dehidratacija ar kartu vartojama tam tikrų vaistinių preparatų).

Inkstų funkciją (KrKl ml/min.) reikia įvertinti Cockcroft-Gault metodu.

Vartojimo trukmė

Dabigatrano eteksilato vartojimo trukmė IPPV, GVT ir PE indikacijoms nurodyta 3 lentelėje.

3 lentelė. Vartojimo trukmė gydant IPPV ir GVT/PE

Indikacija	Vartojimo trukmė
IPPV	Gydymas tęsiamas ilgai.
GVT/PE	Gydymo trukmę kiekvienam pacientui reikia nustatyti atskirai, atidžiai įvertinus gydymo naudą, palyginti su kraujavimo rizika (žr. 4.4 skyrių). Trumpalaikis (bent 3 mėnesių) gydymas turi būti paremtas laikiniais rizikos veiksniais (pvz., neseniai patirta operacija, trauma, imobilizacija), ilgesnės trukmės – nuolatiniais rizikos veiksniais arba idiopatine GVT ar PE.

Praleista dozė

Praleistą dabigatrano eteksilato dozę galima gerti, jeigu iki kitos dozės vartojimo laiko yra likusios ne mažiau kaip 6 val. Likus 6 valandoms arba mažiau, pamirštą dozę reikia praleisti.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukimas

Negalima nutraukti gydymo dabigatranu eteksilatu nepasitarus su gydytoju. Pacientams reikia nurodyti kreiptis į gydančią gydytoją, jeigu jiems pasireiškia su skrandžiu ir (arba) žarnynu susijusių simptomų, pvz., dispepsija (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo keitimas

Gydymo dabigatranu eteksilatu keitimas parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais: Parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais rekomenduojama pradėti gydyti praėjus 12 val. po paskutinės dabigatrano eteksilato dozės pavartojimo (žr. 4.5 skyrių).

Gydymo parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais keitimas dabigatranu eteksilatu: Parenteriniu būdu vartojamų antikoaguliantų vartojimą reikia nutraukti ir dabigatrano eteksilato vartojimą pradėti reikia likus 0-2 val. iki kitos alternatyvių vaistinių preparatų dozės vartojimo laiko, arba vartojimo nutraukimo metu, jeigu gydymas buvo nepertraukiamas, pvz., į veną leidžiamu nefrakcionuotu heparinu (NFH) (žr. 4.5 skyrių).

Gydymo dabigatranu eteksilatu keitimas vitamino K antagonistais (VKA)

Gydymo VKA pradžios laiką reikia koreguoti, atsižvelgiant į KrKl:

- jeigu $KrKl \geq 50$ ml/min., gydyti VKA reikia pradėti likus 3 paroms iki dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukimo;
- jeigu $KrKl \geq 30 - < 50$ ml/min., gydyti VKA reikia pradėti likus 2 paroms iki dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukimo.

Kadangi dabigatranas eteksilatas gali turėti įtakos tarptautiniam normalizuotam santykiui (TNS), todėl TNS geriau VKA poveikį atspindės tik praėjus mažiausiai 2 paroms po dabigatrano eteksilato vartojimo sustabdymo. Iki tol TNS reikšmės reikia interpretuoti atsargiai.

Gydymo VKA keitimas dabigatranu eteksilatu:

VKA vartojimą reikia nutraukti. Dabigatranu eteksilatu galima pradėti gydyti tuoj pat, kai tik TNS tampa < 2 .

Kardioversija (IPPV)

Atliekant kardioversiją, dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukti nereikia.

Prieširdžių virpėjimo kateterinė abliacija (IPPV)

Duomenų apie gydymą dabigatranu eteksilatu vartojant po 110 mg du kartus per parą nėra.

Perkutaninė koronarinė intervencija (PKI) taikant stentavimą (IPPV)

Nevožtuviniu prieširdžių virpėjimu sergančius pacientus, kuriems atliekama PKI taikant stentavimą, pasiekus hemostazę galima gydyti dabigatranu eteksilatu derinyje su antitrombocitiniais vaistiniais preparatais (žr. 5.1 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Dozės keitimą šiems pacientams žr. 2 lentelėje pirmiau.

Pacientams, kuriems yra kraujavimo rizika

Pacientus, kuriems padidėjusi kraujavimo rizika (žr. 4.4, 4.5, 5.1 ir 5.2 skyrius), reikia atidžiai kliniškai prižiūrėti (stebėti, ar neatsiranda kraujavimo ar anemijos požymių). Nustatęs kiekvienam pacientui naudos ir rizikos santykį, gydytojas dozę gali keisti (žr. 2 lentelę pirmiau). Kuriems pacientams dėl per didelės dabigatrano ekspozicijos padidėjo kraujavimo rizika, gali padėti nustatyti kraujo krešėjimo tyrimai (žr. 4.4 skyrių). Nustačius per didelę dabigatrano ekspoziciją, pacientus, kuriems yra didelė kraujavimo rizika, rekomenduojama gydyti sumažinta 220 mg paros doze, t. y. skirti vartoti po vieną 110 mg kapsulę 2 kartus per parą. Pasireiškus kliniškai reikšmingam kraujavimui, gydymą reikia pertraukti.

Pacientams, sergantiems gastritu, ezofagitu ar gastroezofaginiu refliksiu, galima apsvarstyti mažesnės dozės vartojimą, kadangi jiems yra padidėjusi didžiojo kraujavimo iš skrandžio ir žarnų rizika (žr. 2 lentelę pirmiau ir 4.4 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($KrKl < 30$ ml/min.), dabigatranu eteksilatu gydyti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas ($KrKl 50 - \leq 80$ ml/min.), dozę keisti nėra būtina. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ($KrKl 30-50$ ml/min.), rekomenduojama dabigatrano eteksilato dozė irgi yra 300 mg, t. y. jiems reikia gerti po vieną 150 mg kapsulę 2 kartus per parą, tačiau pacientams, kuriems yra didelė kraujavimo rizika, dabigatrano eteksilato paros dozę reikia mažinti iki 220 mg, t. y. skirti vartoti po vieną 110 mg kapsulę 2 kartus per parą (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientus, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi, patariama atidžiai kliniškai prižiūrėti.

Dabigatrano eteksilato derinimas su P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriais, kurių poveikis silpnas arba vidutinio stiprumo, t. y. amjodaronu, chinidinu ar verapamilium

Derinant su amjodaronu ar chinidinu, dozę keisti nėra būtina (žr. 4.4, 4.5 ir 5.2 skyrius).

Kartu verapamilium gydomiems pacientams dozę rekomenduojama mažinti (žr. 2 lentelę pirmiau ir 4.4 bei 4.5 skyrius). Šiuo atveju dabigatrano eteksilato ir verapamilio reikia gerti tuo pat metu.

Kūno svoris

Dozę keisti nėra būtina (žr. 5.2 skyrių), tačiau < 50 kg sveriančius pacientus rekomenduojama atidžiai kliniškai prižiūrėti (žr. 4.4 skyrių).

Lytis

Dozę keisti nėra būtina (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Dabigatranas eteksilatas nėra skirtas vaikų populiacijai esant indikacijai „Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika pacientams, sergantiems NVPV“.

VTE gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika pacientams vaikams

Gydant VTE pacientams vaikams, gydymą reikia pradėti po ne trumpesnio kaip 5 dienų gydymo parenteriniu antikoaguliantu. VTE pasikartojimo profilaktikai gydymą reikia pradėti po ankstesnio gydymo.

Dabigatrano eteksilato kapsules reikia vartoti du kartus per parą: vieną dozę ryte ir vieną dozę vakare, kasdien maždaug tuo pačiu paros laiku. Reikia siekti išlaikyti maždaug 12 valandų dozavimo intervalą.

Rekomenduojama dabigatrano eteksilato kapsulių dozė priklauso nuo paciento kūno svorio ir amžiaus, kaip parodyta 4 lentelėje. Tęsiant gydymą dozę reikia koreguoti pagal kūno svorį ir amžių.

Dozavimo lentelėje nenurodytiems svorio ir amžiaus deriniams dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

4 lentelė. Dabigatrano eteksilato vienkartinė ir bendra paros dozės miligramais (mg) pagal paciento kūno svorį kilogramais (kg) ir amžių metais

Svorio / amžiaus deriniai		Viena dozė, mg	Bendra paros dozė, mg
Svoris kg	Amžius metais		
Nuo 11 iki < 13	Nuo 8 iki < 9	75	150
Nuo 13 iki < 16	Nuo 8 iki < 11	110	220
Nuo 16 iki < 21	Nuo 8 iki < 14	110	220
Nuo 21 iki < 26	Nuo 8 iki < 16	150	300
Nuo 26 iki < 31	Nuo 8 iki < 18	150	300
Nuo 31 iki < 41	Nuo 8 iki < 18	185	370
Nuo 41 iki < 51	Nuo 8 iki < 18	220	440
Nuo 51 iki < 61	Nuo 8 iki < 18	260	520
Nuo 61 iki < 71	Nuo 8 iki < 18	300	600
Nuo 71 iki < 81	Nuo 8 iki < 18	300	600
> 81	Nuo 10 iki < 18	300	600

Vienkartinės dozės, kurioms reikia daugiau nei vienos kapsulės derinių:

300 mg: dvi 150 mg kapsulės arba
keturios 75 mg kapsulės

260 mg:	viena 110 mg plus viena 150 mg kapsulė arba viena 110 mg plus dvi 75 mg kapsulės
220 mg:	dvi 110 mg kapsulės
185 mg:	viena 75 mg plus viena 110 mg kapsulė
150 mg:	viena 150 mg kapsulė arba dvi 75 mg kapsulės

Inkstų funkcijos vertinimas prieš gydymą ir jo metu

Prieš pradėdant gydymą reikia nustatyti apskaičiuotąjį glomerulų filtracijos greitį (aGFG) pagal *Schwartz* formulę (kreatinino įvertinimo metodas turi būti patikrintas vietos laboratorijoje).

Pacientus vaikus, kurių $aGFG < 50 \text{ ml/min./1,73 m}^2$, dabigatranu eteksilatu gydyti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Pacientus, kurių $aGFG \geq 50 \text{ ml/min./1,73 m}^2$, reikia gydyti doze, parinkta pagal 4 lentelę.

Gydymo metu inkstų funkciją reikia įvertinti esant tam tikroms klinikinėms būklėms, kai įtariama, kad inkstų funkcija galėjo susilpnėti arba pablogėti (pvz., pasireiškus hipovolemijai, dehidracijai ar kartu vartojant tam tikrų vaistinių preparatų ir pan.).

Vartojimo trukmė

Gydymo trukmę kiekvienam pacientui reikia nustatyti atskirai, atsižvelgiant į naudos ir rizikos vertinimą.

Praleista dozė

Praleistą dabigatranu eteksilato dozę galima gerti, jeigu iki kitos dozės vartojimo laiko yra likusios ne mažiau kaip 6 val. Likus 6 valandoms arba mažiau, pamirštą dozę reikia praleisti. Jokiu būdu negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti atskiras praleistas dozes.

Dabigatranu eteksilato vartojimo nutraukimas

Negalima nutraukti gydymo dabigatranu eteksilatu nepasitarus su gydytoju. Pacientams arba juos prižiūrintiems asmenims reikia nurodyti kreiptis į gydantį gydytoją, jeigu pacientui pasireiškia su skrandžiu ir (arba) žarnynu susijusių simptomų, pvz., dispepsija (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo keitimas

Gydymo dabigatranu eteksilatu keitimas parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais: Parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais rekomenduojama pradėti gydyti praėjus 12 val. po paskutinės dabigatranu eteksilato dozės pavartojimo (žr. 4.5 skyrių).

Gydymo parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais keitimas dabigatranu eteksilatu: Parenteriniu būdu vartojamų antikoaguliantų vartojimą reikia nutraukti ir dabigatranu eteksilato vartojimą pradėti reikia likus 0-2 val. iki kitos alternatyvių vaistinių preparatų dozės vartojimo laiko, arba vartojimo nutraukimo metu, jeigu gydymas buvo nepertraukiamas, pvz., į veną leidžiamu nefrakcionuotu heparinu (NFH) (žr. 4.5 skyrių).

Gydymo dabigatranu eteksilatu keitimas vitamino K antagonistais (VKA): Pacientai turi pradėti vartoti VKA likus 3 paroms iki dabigatranu eteksilato vartojimo nutraukimo. Kadangi dabigatranas eteksilatas gali turėti įtakos tarptautiniam normalizuotam santykiui (TNS), todėl TNS geriau VKA poveikį atspindės tik praėjus mažiausiai 2 paroms po dabigatranu eteksilato vartojimo sustabdymo. Iki tol TNS reikšmės reikia interpretuoti atsargiai.

Gydymo VKA keitimas dabigatranu eteksilatu:

VKA vartojimą reikia nutraukti. Dabigatranu eteksilatu galima pradėti gydyti tuoj pat, kai tik TNS tampa < 2.

Vartojimo metodas

Šis vaistinis preparatas skirtas vartoti per burną.

Kapsules galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Reikia nuryti visą kapsulę, užgeriant stikline vandens, kad lengviau patektų į skrandį.

Pacientus reikia įspėti, kad kapsulių neatvertų, kadangi tai gali didinti kraujavimo riziką (žr. 5.2 ir 6.6 skyrius).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl < 30 ml/min.) suaugusiems pacientams.
- aGFG < 50 ml/min./1,73 m² pacientams vaikams.
- Aktyvus kliniškai reikšmingas kraujavimas.
- Pažaida ar būklė, laikoma reikšmingu didžiojo kraujavimo rizikos veiksniu. Tai gali būti esamas arba neseniai buvęs virškinimo trakto išopėjimas, esamas piktybinis navikas, keliantis didelę kraujavimo riziką, neseniai patirta galvos smegenų arba stuburo trauma, neseniai atlikta galvos smegenų, stuburo arba akių operacija, neseniai patirta intrakranijinė hemoragija, žinoma arba įtariama stemplės varikozė, arterijų ir venų sklaidos trūkumai, kraujagyslių aneurizma arba didesni nugaros arba galvos smegenų vidinių kraujagyslių sklaidos trūkumai.
- Vartojimas kartu su bet kokių kitokių antikoaguliantų, pvz., nefrakcionuotu heparinu (NFH), mažo molekulinio svorio heparinais (enoksaparinu, dalteparinu ir kt.), heparino dariniais (fondaparinuksu ir kt.), geriamaisiais antikoaguliantais (varfarinu, rivaroksabanu, apiksabanu ir kt.), išskyrus specifines aplinkybes. Tai atvejai, kai keičiamas gydymas antikoaguliantais (žr. 4.2 skyrių), kai gydoma tokiomis NFH dozėmis, kokios būtinos centrinės venos ar arterijos kateterį palaikyti atvirą, arba kai NFH vartojamas atliekant prieširdžių virpėjimo kateterinę abliaciją (žr. 4.5 skyrių).
- Kepenų funkcijos sutrikimas arba kepenų liga, galintys turėti kokios nors įtakos išgyvenamumui.
- Vartojimas kartu su šiais stipriais P-glikoproteino inhibitoriais: sisteminio poveikio ketokonazolu, ciklosporinu, itraconazolu, dronedaronu ir fiksuotų dozių glekapreviro / pibrentasviro deriniu (žr. 4.5 skyrių).
- Širdies vožtuvų protezai, reikalaujantys gydymo antikoaguliantais (žr. 5.1 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimo rizika

Jeigu yra būklė, susijusi su kraujavimo rizikos padidėjimu arba jeigu kartu vartojama vaistinių preparatų, kurie hemostazei poveikį daro slopindami trombocitų agregaciją, dabigatranu eteksilatu reikia gydyti atsargiai. Gydymo metu kraujavimas gali prasidėti bet kokioje organizmo vietoje. Jeigu dėl neaiškių priežasčių sumažėja hemoglobino kiekis ir (arba) hematokrito rodmenys arba kraujospūdis, reikia ieškoti kraujavimo vietos.

Gyvybei pavojingo arba nekontroliuojamo kraujavimo atveju, kai būtina greitai panaikinti antikoaguliacinį dabigatrano poveikį, suaugusiems pacientams tinka specifinis neutralizuojantis vaistinis preparatas idarucizumabas. Idarucizumabo veiksmingumas ir saugumas pacientams vaikams neištirti. Dabigatraną galima pašalinti hemodializės būdu. Kiti galimi būdai suaugusiems pacientams – šviežio viso kraujo arba šviežios šaldytos plazmos, krešėjimo faktorių koncentratų (aktyvintų arba neaktyvintų), rekombinantinio VIIa faktoriaus arba trombocitų koncentratų skyrimas (dar žr. 4.9 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu dabigatrano eteksilato vartojimas buvo susijęs su didžiojo kraujavimo į skrandį ir žarnas dažnio padidėjimu. Padidėjusi rizika nustatyta senyviems (≥ 75 metų) žmonėms,

vartojusiems 150 mg du kartus per parą. Kiti rizikos veiksniai (taip pat žr. 5 lentelę) buvo vartojimas kartu su trombocitų agregacijos inhibitoriais, pvz., klopidoogreliu ir acetilsalicilo rūgštimi (ASR) ar nesteroidiniais vaistinėmis preparatais nuo uždegimo (NVPNU), taip pat ezofagitas, gastritas ar gastroezofaginis refliuksas.

Rizikos veiksniai

5-ojoje lentelėje yra pateikti veiksniai, galintys didinti kraujavimo riziką.

5 lentelė. Veiksniai, galintys didinti kraujavimo riziką

	Rizikos veiksniai
Farmakodinamikos ir farmakokinetikos veiksniai	≥ 75 metų amžius
Veiksniai, didinantys dabigatrano kiekį kraujo plazmoje	<u>Svarbūs</u> • Vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 30-50 ml/min.) suaugusiems pacientams • Stiprūs P-glikoproteino inhibitoriai (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius) • Kartu vartojami silpni arba vidutinio stiprumo P-glikoproteino inhibitoriai (pvz., amjodaronas, verapamilis, chinidinas ir tikagreloras; žr. 4.5 skyrių) <u>Mažiau svarbūs</u> • Mažas (< 50 kg) kūno svoris suaugusiems pacientams
Farmakodinaminė sąveika (žr. 4.5 skyrių)	• ASR ir kiti trombocitų agregacijos inhibitoriai, pvz., klopidoogrelis • NVPNU • SSRI arba SNRI • Kitokie vaistiniai preparatai, galintys sutrikdyti hemostazę
Ligos ar procedūros, susijusios su specifine kraujavimo rizika	• Įgimti arba įgyti kraujo krešėjimo sutrikimai • Trombocitopenija arba funkcinis trombocitų trūkumas • Neseniai atlikta biopsija ar patirta didesnė trauma • Bakterinis endokarditas • Ezofagitas, gastritas ar gastroezofaginis refliuksas

Apie suaugusių pacientų, sveriančių < 50 kg, gydymą duomenys yra riboti (žr. 5.2 skyrių).

Dabigatrano eteksilato vartojimas kartu su P-gp inhibitoriais pacientų vaikų populiacijoje netirtas, tačiau tokiu atveju gali padidėti kraujavimo rizika (žr. 4.5 skyrių).

Atsargumo priemonės dėl hemoragijos rizikos ir jos valdymas

Kaip valdyti kraujavimo komplikacijas, žr. 4.9 skyrių.

Naudos ir rizikos įvertinimas

Reikšmingai didžiojo kraujavimo riziką didinančių sužeidimų, būklių, procedūrų ir (arba) gydymo vaistiniais preparatais (pvz., NVPNU, antitrombocitiniais preparatais, selektyviais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais ar neselektyviais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais, žr. 4.5 skyrių) atvejais būtina atidžiai įvertinti naudos ir rizikos santykį. Dabigatranu eteksilatu galima gydyti tik nustačius, kad nauda persveria kraujavimo riziką.

Klinikinių duomenų apie pacientus vaikus, turinčius rizikos veiksnių, įskaitant sergančius aktyviu meningitu, encefalitu bei turinčius intrakranijinį abscesą, yra nedaug (žr. 5.1 skyrių). Tokius pacientus dabigatranu eteksilatu galima gydyti tik nustačius, kad tikėtina nauda persveria kraujavimo riziką.

Atidi klinikinė priežiūra

Visą gydymo laikotarpį rekomenduojama atidžiai stebėti, ar neatsiranda kraujavimo ar anemijos požymių, ypač tuo atveju, jeigu yra ir rizikos veiksnių (žr. 5 lentelę pirmiau). Gydant dabigatranu eteksilatu kartu su verapamilium, amjodaronu, chinidinu arba klaritromicinu (P-gp inhibitoriais), pacientus, ypač tuos, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi, rekomenduojama atidžiai kliniškai prižiūrėti, ypač pasireiškus kraujavimui (žr. 4.5 skyrių). Dėl hemoragijos rizikos rekomenduojama atidžiai stebėti pacientus, kartu vartojančius NVPNU (žr. 4.5 skyrių).

Dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukimas

Pacientams, kuriems pasireiškė ūminis inkstų nepakankamumas, dabigatrano eteksilato vartojimą būtina nutraukti (taip pat žr. 4.3 skyrių).

Jeigu prasideda stiprus kraujavimas, gydymą būtina nutraukti, nustatyti kraujavimo vietą ir suaugusiems pacientams galima apsvarstyti gydymo specifiniu poveikį neutralizuojančiu vaistiniu preparatu (idarucizumabu) galimybę. Idarucizumabo veiksmingumas ir saugumas pacientams vaikams neištirti. Dabigatraną galima pašalinti hemodializės būdu.

Protonų siurblio inhibitorių vartojimas

Siekiant išvengti kraujavimo iš skrandžio ir žarnų, galima apsvarstyti protonų siurblio inhibitorių (PSI) skyrimą. Pacientų vaikų atveju reikia vadovautis vietinėmis protonų siurblio inhibitorių informacinių dokumentų rekomendacijomis.

Laboratorinių kraujo krešėjimo tyrimų rodmenys

Nors gydant šiuo vaistiniu preparatu nusistovėjusia praktika sekti antikoaguliacinį poveikį paprastai nereikalaujama, tais atvejais, kai yra papildomų rizikos veiksnių, nuo dabigatrano priklausomo antikoaguliacinio poveikio matavimas gali padėti nustatyti pernelyg didelę dabigatrano ekspoziciją. Naudingos informacijos gali duoti praskiesto trombino laikas (PTL), ekarino krešėjimo laikas (EKL) ir dalinio aktyvinto tromboplastino laikas (DATL), tačiau gautus rezultatus dėl kintamumo atliekant tą patį tyrimą reikia vertinti atsargiai (žr. 5.1 skyrių). Dabigatraną eteksilatą vartojantiems pacientams tarptautinio normalizuoto santykio (TNS) tyrimas yra nepatikimas ir buvo TNS tariamai teigiamo padidėjimo atvejų. Taigi TNS tyrimų atlikinėti nereikia.

6-ojoje lentelėje yra pateikti suaugusių pacientų krešėjimo rodikliai, nustatytų tuo metu, kai koncentracija mažiausia, slenksčiai, kurie gali būti susiję su kraujavimo rizikos padidėjimu. Atitinkamų slenksčių, taikytinų pacientams vaikams, nežinoma (žr. 5.1 skyrių).

6 lentelė. Suaugusių pacientų krešėjimo rodiklių, nustatytų tuo metu, kai koncentracija mažiausia, slenksčiai, kurie gali būti susiję su kraujavimo rizikos padidėjimu

Rodiklis (nustatytas tuo metu, kai koncentracija mažiausia)	Indikacija	
	Pirminė VTE profilaktika ortopedinėje chirurgijoje	IPPV ir GVT/PE
PTL (ng/ml)	> 67	> 200
EKL (x kartų didesnis už viršutinę normos reikšmę)	Duomenų nėra	> 3
DATL (x kartų didesnis už viršutinę normos reikšmę)	> 1,3	> 2
TNS	Tirti nereikia	Tirti nereikia

Fibrinolizinių vaistinių preparatų vartojimas ūminiam išeminiam insultui gydyti

Fibrinolizinių vaistinių preparatų vartojimas ūminiam išeminiam insultui gydyti gali būti svarstomas pacientams, kurių PTL, ekarino krešėjimo laikas (ECT) arba DATL neviršija viršutinės normos reikšmės (VNR) pagal vietinius nurodymus.

Operacijos ir intervencijos

Dabigatraną eteksilatą vartojantiems pacientams operacijų ir invazinių procedūrų metu yra didesnė kraujavimo rizika, todėl chirurginių procedūrų metu dabigatrano eteksilato vartojimą gali reikėti laikinai nutraukti.

Atliekant kardioversiją, dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukti nereikia. Duomenų apie pacientų, kuriems atliekama prieširdžių virpėjimo kateterinė abliacija, gydymą, dabigatraną eteksilatą vartojant po 110 mg du kartus per parą, nėra (žr. 4.2 skyrių).

Gydymą dėl procedūros laikinai nutraukus, būtinas atsargumas ir antikoaguliacinio poveikio sekimas. Pacientų, sergančių inkstų nepakankamumu, organizme dabigatrano klirensas gali būti ilgesnis (žr. 5.2 skyrių). Tai reikia turėti omenyje prieš atliekant bet kokią procedūrą. Tokiais atvejais kraujo krešėjimo tyrimas (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius) gali padėti nustatyti, ar hemostazė vis dar yra sutrikusi.

Neatidėliotinos operacijos arba skubios procedūros

Dabigatrano eteksilato vartojimą reikia laikinai nutraukti. Jeigu būtina greitai panaikinti antikoaguliacinį poveikį, suaugusiems pacientams tinka specifinis dabigatrano poveikį neutralizuojantis vaistinis preparatas (idarucizumabas). Idarucizumabo veiksmingumas ir saugumas pacientams vaikams neištirti. Dabigatraną galima pašalinti hemodializės būdu.

Panaikinus gydymo dabigatranu poveikį, pacientas lieka neapsaugotas nuo trombozės rizikos, kurią kelia pagrindinė liga. Praėjus 24 valandoms po idarucizumabo suleidimo, gydymą dabigatranu eteksilatu galima atnaujinti, jei paciento būklė klinikiškai požiūriu yra stabili ir jeigu buvo sukurta pakankama hemostazė.

Apyskubės operacijos ir (arba) intervencijos

Dabigatrano eteksilato vartojimą reikia laikinai nutraukti. Operaciją arba intervenciją reikia, jeigu galima, atidėti, kol praeis bent 12 valandų po paskutinės dozės suvartojimo. Jeigu operacijos atidėti negalima, gali padidėti kraujavimo rizika. Šią riziką reikia palyginti su intervencijos skubumu.

Planinės operacijos

Jeigu įmanoma, dabigatrano eteksilato vartojimą reikia nutraukti likus bent 24 valandoms iki invazinės arba chirurginės procedūros. Pacientams, kuriems yra didelė kraujavimo rizika arba kuriems bus

atliekama didesnė operacija, kurios metu gali reikėti visiškos hemostazės, dabigatrano eteksilato vartojimą reikia nutraukti likus 2-4 paroms iki operacijos.

7 lentelėje pateikiamos vartojimo nutraukimo prieš invazines procedūras arba chirurgines operacijas taisyklės suaugusiems pacientams.

7 lentelė. Vartojimo nutraukimo prieš invazines procedūras arba chirurgines operacijas taisyklės suaugusiems pacientams

Inkstų funkcija (KrKl ml/min.)	Apskaičiuotas pusinės eliminacijos laikas (val.)	Prieš planinę operaciją gydymą dabigatranu eteksilatu reikia nutraukti	
		Didelė kraujavimo arba didesnės operacijos rizika	Įprastinė rizika
≥ 80	~ 13	prieš 2 paras	prieš 24 val.
≥ 50 – < 80	~ 15	prieš 2-3 paras	prieš 1-2 paras
≥ 30 – < 50	~ 18	prieš 4 paras	prieš 2-3 paras (> 48 val.)

Vartojimo nutraukimo prieš invazines procedūras arba chirurgines operacijas taisyklių santrauka pacientams vaikams pateikta 8 lentelėje.

8 lentelė. Vartojimo nutraukimo prieš invazines procedūras arba chirurgines operacijas taisyklės pacientams vaikams

Inkstų funkcija (aGFG ml/min./1,73 m ²)	Prieš planinę operaciją gydymą dabigatranu reikia nutraukti
> 80	prieš 24 val.
50-80	prieš 2 paras
< 50	Tyrimų su šiais pacientais neatlikta (žr. 4.3 skyrių).

Spinalinė anestezija, epidurinė anestezija, lumbalinė punkcija

Procedūrų, tokių kaip spinalinė anestezija, metu gali reikėti, kad hemostazės funkcija būtų visiška.

Trauminės ar kartotinės punkcijos bei ilgalaikio epidurinio kateterio laikymo metu gali padidėti spinalinės ar epidurinės hematomos rizika. Kateterį ištraukus, pirmą dabigatrano eteksilato dozę galima gerti praėjus ne mažiau kaip 2 valandoms. Būtina dažnai stebėti, ar tokiems pacientams neatsiranda spinalinės ar epidurinės hematomos neurologinių požymių ir simptomų.

Pooperacinė fazė

Po invazinės procedūros arba operacijos gydymą dabigatranu eteksilatu reikia atnaujinti arba pradėti kuo greičiau, tik jei leidžia klinikinės aplinkybės ir yra nusistovėjusi pakankama hemostazė.

Pacientus, kuriems yra kraujavimo arba per didelės ekspozicijos rizika, ypač tuos, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi (dar žr. 5 lentelę), reikia gydyti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Pacientai, kuriems yra didelė mirštamumo dėl operacijos rizika arba kurie turi vidinių tromboembolinių reiškinių rizikos veiksnių

Tokiems pacientams dabigatrano eteksilato saugumo ir veiksmingumo duomenys yra riboti, todėl juos reikia gydyti atsargiai.

Šlaunikaulio lūžio operacija

Apie pacientų, kuriems atliekama šlaunikaulio lūžio operacija, gydymą dabigatranu eteksilatu duomenų nėra, todėl jų šiuo vaistiniu preparatu gydyti nerekomenduojama.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientai, kuriems kepenų fermentų aktyvumas daugiau kaip 2 kartus viršija VNR, į svarbiausius tyrimus nebuvo įtraukti. Tokių pacientų gydymo patirties nėra, todėl jų dabigatranu eteksilatu gydyti nerekomenduojama. Jeigu yra kepenų funkcijos sutrikimas arba kepenų liga, galintys turėti kokios nors įtakos išgyvenamumui, vaistinio preparato vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Sąveika su P-glikoproteino induktoriais

Tikėtina, kad derinimas su P-glikoproteino induktoriais lemia dabigatranu koncentracijos sumažėjimą kraujo plazmoje, todėl turi būti vengtinas (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Antifosfolipidiniu sindromu sergantys pacientai

Tiesioginio poveikio geriamieji antikoagulantai (TPGA), įskaitant dabigatraną eteksilatą, nerekomenduojami antifosfolipidiniu sindromu sergantiems pacientams, kuriems praeityje buvo nustatyta trombozė. Taikant gydymą TPGA, visų pirma tiems pacientams, kuriems nustatyti visų trijų pogrupių antifosfolipidiniai antikūnai (vilkligės antikoagulantai, antikardiolipino antikūnai ir anti-beta 2-glikoproteino I antikūnai), tromboziniai reiškiniai gali pasikartoti dažniau, nei taikant vitamino K antagonistų terapiją.

Miokardo infarktas (MI)

III fazės tyrimo RE-LY (IPPV; žr. 5.1 skyrių) metu bendras MI dažnis pacientams, kurie buvo gydomi 2 kartus per parą vartojama 110 mg dabigatranu eteksilato arba 150 mg dabigatranu eteksilato doze arba varfarinu, buvo atitinkamai 0,82 %, 0,81 % ir 0,64 % per metus. Dabigatranu, palyginti su varfarinu, vartojantiems pacientams santykinės rizikos padidėjimas buvo atitinkamai 29 % ir 27 %. Nepriklausomai nuo gydymo būdo didžiausia absoliuti MI rizika nustatyta šiems pacientų pogrupiams su panašia santykinę riziką: pacientams, MI patyrusiems anksčiau, ≥ 65 metų žmonėms, sergantiems cukriniu diabetu ar vainikinių arterijų liga, pacientams, kurių kairiojo širdies skilvelio išstūmimo frakcija yra < 40 %, bei pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas. Be to, didesnė MI rizika nustatyta ir pacientams, kurie kartu su dabigatranu eteksilatu vartojo ASR ir klopidoirelio arba vien klopidoirelio.

Trijų aktyviai kontroliuojamų GVT/PE III fazės tyrimų metu dabigatranu eteksilatu gydomiems pacientams MI dažnis buvo didesnis, negu pacientams, gydomiems varfarinu: trumpalaikių RE-COVER ir RE-COVER II tyrimų metu – 0,4 %, palyginti su 0,2 %, ilgalaikio RE-MEDY tyrimo metu – 0,8 %, palyginti su 0,1 %. Šio tyrimo metu dažnio padidėjimas buvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,022$).

RE-SONATE tyrimo, kuriuo buvo lygintas dabigatranu eteksilato ir placebo poveikis, metu dabigatranu eteksilatu gydomiems pacientams MI dažnis buvo 0,1 %, placebo gydomiems pacientams – 0,2 %.

Aktyviu vėžiu sergantys pacientai (GVT/PE, vaikų VTE)

Veiksmingumas ir saugumas aktyviu vėžiu sergantiems pacientams, kuriems gydoma GVT/PE, neištirti. Apie veiksmingumą ir saugumą vaikams, sergantiems aktyviu vėžiu, duomenų nepakanka.

Vaikų populiacija

Kai kuriems labai specifinių susirgimų turintiems pacientams vaikams, pvz., sergantiems plonosios žarnos liga, galinčia paveikti absorbciją, reikia apsvarstyti parenteriniu būdu vartojamo antikoagulianto skyrimo galimybę.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato vienoje kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Nešiklio sąveika

Dabigatranas eteksilatas yra vaistinių preparatų šalinimo nešiklio P-glikoproteino substratas. Tikėtina, kad dabigatrano eteksilato derinimas su P-glikoproteino inhibitoriais (žr. 9 lentelę) lemia dabigatrano koncentracijos padidėjimą kraujo plazmoje.

Jeigu kitaip specialiai nenurodyta, dabigatranu ir kartu stipraus poveikio P-glikoproteino inhibitoriais gydomus pacientus būtina atidžiai kliniškai prižiūrėti (stebėti, ar neatsiranda kraujavimo ar anemijos požymių). Vartojant derinyje su tam tikrais P-glikoproteino inhibitoriais gali reikėti sumažinti dozę (žr. 4.2, 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

9 lentelė. Nešiklio sąveika

<u>P glikoproteino inhibitoriai</u>	
<i>Draudžiama vartoti kartu (žr. 4.3 skyrių)</i>	
Ketokonazolas	Viena per burną pavartota 400 mg ketokonazolo dozė bendrą dabigatrano AUC _{0-∞} ir C _{max} padidino atitinkamai 2,38 karto ir 2,35 karto, kartą per parą per burną vartojamos daugkartinės 400 mg ketokonazolo dozės – atitinkamai 2,53 karto ir 2,49 karto.
Dronedaronas	Dabigatrano eteksilato, vartojamo tuo pačiu metu su 2 kartus per parą geriamomis kartotinėmis 400 mg dronedarono dozėmis, bendras AUC _{0-∞} ir C _{max} padidėjo atitinkamai maždaug 2,4 karto ir 2,3 karto, o pavartojus kartu su vienkartinę 400 mg dronedarono doze – atitinkamai maždaug 2,1 karto ir 1,9 karto.
Itrakonazolas, ciklosporinas	Remiantis <i>in vitro</i> rezultatais, tikimasi panašaus poveikio kaip ketokonazolo.
Glekapreviras / pibrentasviras	Nustatyta, kad vartojant dabigatraną eteksilatą kartu su fiksuotų dozių P-gp inhibitorių glekapreviro / pibrentasviro deriniu, padidėja dabigatrano ekspozicija ir gali padidėti kraujavimo rizika.
<i>Nerekomenduojama vartoti kartu</i>	
Takrolimuzas	Buvo nustatyta, kad <i>in vitro</i> takrolimuzas P-gp slopina tiek pat, kiek itrakonazolas ir ciklosporinas. Dabigatrano eteksilato vartojimas kartu su takrolimuzu klinikiniais tyrimais netirtas. Vis dėlto riboti kito P-gp substrato (everolimuzo) klinikiniai duomenys rodo, kad takrolimuzas P-gp slopina silpniau negu stipriai veikiantys P-gp inhibitoriai.
<i>Vartoti kartu reikia atsargiai (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius)</i>	
Verapamilis	Kartu su dabigatranu eteksilatu (150 mg doze) vartojant geriamojo verapamilio, padidėjo dabigatrano C _{max} ir AUC, tačiau šio pokyčio dydis skyrėsi priklausomai nuo verapamilio vartojimo laiko ir farmacinės formos (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Didžiausias dabigatrano ekspozicijos padidėjimas stebėtas po pirmos greito atpalaidavimo verapamilio preparato dozės, išgertos likus valandai iki dabigatrano eteksilato vartojimo (C _{max} padidėjo maždaug 2,8 karto, AUC – apie

	2,5 karto). Poveikis palaipsniui silpnėjo, vartojant pailginto atpalaidavimo verapamilio preparatų ($C_{\max}$ padidėjo maždaug 1,9 karto, AUC – apie 1,7 karto) arba daugkartines verapamilio dozes ($C_{\max}$ padidėjo maždaug 1,6 karto, o AUC – apie 1,5 karto). Verapamilio geriant praėjus 2 val. po dabigatrano eteksilato pavartojimo, reikšmingos sąveikos nepastebėta ($C_{\max}$ padidėjimas maždaug 1,1 karto, AUC – apie 1,2 karto). Manoma, kad taip atsitinka todėl, kad po 2 val. dabigatranas būna visiškai absorbuotas.
Amjodaronas	Kartu su dabigatranu eteksilatu išgėrus vieną 600 mg amjodarono dozę, amjodarono absorbcijos dydis ir greitis bei aktyvaus jo metabolito DEA kiekis iš esmės nekito. Dabigatrano AUC ir $C_{\max}$ padidėjo atitinkamai 1,6 karto ir 1,5 karto. Kadangi amjodarono pusinės eliminacijos laikas yra ilgas, sąveikos su kitais vaistiniais preparatais galimybė gali išlikti kelias savaites po amjodarono vartojimo nutraukimo (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).
Chinidinas	Chinidinas vartotas po 200 mg kas 2 valandas iki 1 000 mg bendros dozės. Dabigatranas eteksilatas vartotas du kartus per parą tris paras iš eilės, trečią parą – kartu su chinidinu arba be jo. Vartojant kartu su chinidinu, dabigatrano AUC _{t,ss} ir $C_{\max,ss}$ padidėjo atitinkamai maždaug 1,53 karto ir 1,56 karto (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).
Klaritromicinas	Sveikų savanorių, kartu su dabigatranu eteksilatu vartojusių klaritromicino po 500 mg 2 kartus per parą, organizme dabigatrano AUC padidėjo maždaug 1,19 karto, $C_{\max}$ – apie 1,15 karto.
Tikagreloras	Vieną 75 mg dabigatrano eteksilato dozę pavartojus kartu su 180 mg įsotinamąja tikagreloro doze, dabigatrano AUC ir $C_{\max}$ padidėjo atitinkamai 1,73 karto ir 1,95 karto. Po kartotinių du kartus per parą vartojamų 90 mg tikagreloro dozių dabigatrano $C_{\max}$ ir AUC ekspozicija padidėjo atitinkamai 1,56 karto ir 1,46 karto. Įsotinamąją 180 mg tikagreloro dozę pavartojus kartu su 110 mg dabigatrano eteksilato doze (tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija), dabigatrano AUC_{t,ss} ir $C_{\max,ss}$ padidėjo atitinkamai 1,49 karto ir 1,65 karto, palyginti su nustatytais pavartojus vien dabigatrano eteksilato. Įsotinamąją 180 mg tikagreloro dozę pavartojus praėjus 2 valandoms po 110 mg dabigatrano eteksilato dozės pavartojimo (tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija), dabigatrano AUC_{t,ss} ir $C_{\max,ss}$ padidėjimas sumažėjo atitinkamai iki 1,27 karto ir 1,23 karto, palyginti su nustatytais pavartojus vien dabigatrano eteksilato. Taip išskirstytai vartoti šių vaistinių preparatų rekomenduojama, pradedant gydyti įsotinamąja tikagreloro doze. Dabigatrano eteksilato 110 mg dozę pavartojus kartu su du kartus per parą vartojama 90 mg tikagreloro palaikomąja doze, dabigatrano koreguoti AUC_{t,ss} ir $C_{\max,ss}$ padidėjo atitinkamai 1,26 karto ir 1,29 karto, palyginti su nustatytais pavartojus vien dabigatrano eteksilato.
Pozakonazolas	Pozakonazolas taip pat šiek tiek slopina P-gp, tačiau poveikis klinikiniais tyrimais netirtas. Dabigatraną eteksilatą derinant su pozakonazolu, būtina laikytis atsargumo priemonių.
<i><u>P-glikoproteino induktoriai</u></i>	
<i>Reikia vengti vartoti kartu</i>	
pvz., rifampicinas, paprastosios jonažolės	Tikėtina, kad skyrimas kartu lemia dabigatrano koncentracijos sumažėjimą. Ištirto induktoriaus rifampicino 600 mg dozės, vartojamos kartą per parą 7 paras iš eilės, vartojimas prieš pradedant gydyti dabigatranu eteksilatu, bendro

<i>(Hypericum perforatum)</i> preparatai, karbamazepinas arba fenitoinas	dabigatrano didžiausią koncentraciją kraujo plazmoje ir bendrą ekspoziciją sumažino atitinkamai 65,5 % ir 67 %. Septintą parą po gydymo rifampicinu nutraukimo indukuojamasis poveikis susilpnėjo ir dėl to dabigatrano ekspozicija tapo artima įprastai. Po kitų 7 parų biologinio prieinamumo didėjimo nepastebėta.
<u>Proteazės inhibitoriai, pvz., ritonaviras</u>	
<i>Nerekomenduojama vartoti kartu</i>	
pvz., ritonaviras ir jo deriniai su kitais proteazės inhibitoriais	Jie veikia P-glikoproteiną (kaip inhibitoriai arba induktoriai). Jų sąveika nėra tirta, todėl gydyti jais ir kartu dabigatranu eteksilatu nerekomenduojama.
<u>P-glikoproteino substratas</u>	
Digoksinas	Tyrimo metu 24 sveikų savanorių, dabigatraną eteksilatą vartojusių kartu su digoksinu, organizme digoksino ekspozicijos pokyčio ir kliniškai reikšmingo dabigatrano ekspozicijos pokyčio nepastebėta.

Antikoagulantai ir trombocitų agregaciją mažinantys vaistiniai preparatai

Gydymo kartu su vaistiniais preparatais, kurie derinant su dabigatranu eteksilatu gali didinti kraujavimo riziką, t. y. antikoaguliantais, tokiais kaip nefrakcionuotas heparinas (NFH), mažos molekulinės masės heparinai (MMMH) ir heparino dariniai (fondaparinuxas, dezirudinas), trombolizininiais vaistiniais preparatais, vitamino K antagonistais, rivaroksabanu ar kitokiais geriamaisiais antikoaguliantais (žr. 4.3 skyrių), trombocitų agregaciją mažinančiais vaistiniais preparatais, tokiais kaip GPIIb/IIIa receptorių blokatoriai, tiklopidinas, prazugrelis, tikagreloras, dekstras ir sulfinpirazonas (žr. 4.4 skyrių), patirties nėra arba ji yra ribota.

Remiantis duomenimis, sukauptais III fazės RE-LY tyrimo (žr. 5.1 skyrių) metu, kartu vartojami kitokie geriamieji arba parenteriniai antikoagulantai maždaug 2,5 karto padidina didžiojo kraujavimo, sukeliama tiek dabigatrano eteksilato, tiek varfarino, dažnį, daugiausia tais atvejais, kai vienas antikoaguliantas keičiamas kitu (žr. 4.3 skyrių). Be to, kartu vartojami antitrombocitiniai preparatai, ASR ar klopidoogrelis maždaug 2 kartus padidino didžiojo kraujavimo, sukeliama tiek dabigatrano eteksilato, tiek varfarino, dažnį (žr. 4.4 skyrių).

NFH dozę, būtiną centrinės venos arba arterijos atviram kateteriui prižiūrėti arba atliekant prieširdžių virpėjimo kateterinę abliaciją, vartoti galima (žr. 4.3 skyrių).

10 lentelė. Sąveika su antikoaguliantais ir trombocitų agregaciją mažinančiais vaistiniais preparatais

NVPNU	Įrodyta, kad su dabigatranu eteksilatu derinamas trumpalaikis NVPNU vartojimas analgezijai su kraujavimo rizikos padidėjimu nėra susijęs. RE-LY tyrime NVPNU vartojant nuolat, kraujavimo rizika padidėja maždaug 50 % tiek gydant dabigatranu eteksilatu, tiek varfarinu.
Klopidogrelis	Tyrimuose su jaunais sveikais savanoriais vyrais, dabigatrano eteksilato vartojusiais kartu su klopidogreliu, kraujavimo iš kapiliarų laiko pailgėjimas nebuvo didesnis už pailgėjimą klopidogrelio monoterapijos metu. Be to, dabigatrano $AUC_{\tau,ss}$ ir $C_{max,ss}$ bei kraujo krešėjimo slopinimo, kaip dabigatrano poveikio, rodikliai arba trombocitų agregacijos slopinimo, kaip klopidogrelio poveikio, rodiklis kompleksinio gydymo, palyginti su atitinkama monoterapija, metu iš esmės liko nepakitęs. Pavartojus 300 mg arba 600 mg įsotinamąją klopidogrelio dozę, dabigatrano $AUC_{\tau,ss}$ ir $C_{max,ss}$ padidėjo maždaug 30-40 % (žr. 4.4 skyrių).
ASR	Du kartus per parą vartojamą 150 mg dabigatrano eteksilato dozę derinant su 81 mg ASR doze, bet kokio kraujavimo rizika gali padidėti 12-18 %, derinant su 325 mg ASR doze – 24 % (žr. 4.4 skyrių).
MMM	Gydymas MMM, pvz., enoksaparinu, ir kartu dabigatranu eteksilatu, specifiskai netirtas. Trijų parų gydymą kartą per parą po oda leidžiama 40 mg enoksaparino doze pakeitus dabigatranu, jo ekspozicija, praėjus 24 valandoms po paskutinės enoksaparino dozės suleidimo, buvo šiek tiek mažesnė negu vien po dabigatrano eteksilato (vienos 220 mg dozės) pavartojimo. Dabigatrano eteksilato vartojant po gydymo enoksaparinu, anti-FXa/FIIa aktyvumas buvo didesnis, negu po gydymo vien dabigatranu eteksilatu. Manoma, kad minėto aktyvumo padidėjimas priklauso nuo išlikusio enoksaparino sukulto poveikio ir jis laikomas kliniskai nereikšmingu. Kiti nuo dabigatrano priklausomi antikoaguliacinio poveikio parametrai dėl premedikacijos enoksaparinu reikšmingai nekito.

Kita sąveika

11 lentelė. Kita sąveika

<u>Selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) arba selektyvūs serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI)</u>	
SSRI, SNRI	RE-LY tyrimo metu SSRI ir SNRI visų gydomų grupių pacientams didino kraujavimo riziką.
<u>Medžiagos, veikiančios skrandžio pH</u>	
Pantoprazolas	Dabigatrano eteksilatą vartojant kartu su pantoprazolu, dabigatrano AUC sumažėjo maždaug 30 %. Klinikinių tyrimų metu kartu su dabigatranu eteksilatu buvo vartojama pantoprazolo ar kitų protonų siurblio inhibitorių (PSI) ir nepastebėta, kad jie mažintų dabigatrano eteksilato veiksmingumą.
Ranitidinas	Kartu su dabigatranu eteksilatu vartojamas ranitidinas klinikai reikšmingo poveikio dabigatrano absorbcijos dydžiui nedarė.

Sąveika, priklausoma nuo dabigatrano eteksilato ir dabigatrano metabolizmo

Citochromo P 450 sistema dabigatrano eteksilato ir dabigatrano nemetabolizuoja, *in vitro* šios medžiagos žmogaus citochromo P 450 fermentams poveikio nedaro. Taigi su šiais fermentais susijusių vaistinių preparatų sąveika su dabigatranu nėra tikėtina.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Gydymo dabigatrano eteksilatu metu vaisingos moterys turi išvengti nėštumo.

Nėštumas

Duomenų apie dabigatrano eteksilato vartojimą nėštumo metu nepakanka.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Dabigatrano eteksilato nėštumo metu neturi būti vartojama, nebent neabejotinai būtina.

Žindymas

Apie žindymo metu vartojamo dabigatrano poveikį kūdikiui klinikinių tyrimų duomenų nėra.

Gydymo dabigatrano eteksilatu metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų apie poveikį žmogaus vaisingumui nėra.

Tyrimais su gyvūnais nustatytas toksinis poveikis patelių vaisingumui, kuris, vartojant 70 mg/kg kūno svorio dozę (ekspozicijai gyvūnų kraujo plazmoje esant 5 kartus didesnei už ekspoziciją žmogaus kraujo plazmoje), reiškėsi implantacijos suretėjimu ir embriono gaišimo prieš implantaciją padažnėjimu. Kitokio poveikio patelių vaisingumui nestebėta. Poveikio patinų vaisingumui nenustatyta. Tokios dozės, kokios sukėlė toksinį poveikį žiurkių ir triušių vaikingai patelei (ekspozicijai gyvūnų kraujo plazmoje esant 5-10 kartų didesnei už ekspoziciją žmogaus kraujo plazmoje), mažino vaisiaus kūno svorį ir embriono bei vaisiaus gyvybingumą, didino vaisiaus pokyčius. Poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimų metu tokios dozės, kokios darė toksinį poveikį vaikingai patelei (ekspozicijai gyvūnų kraujo plazmoje esant 4 kartus didesnei už ekspoziciją žmogaus kraujo plazmoje), dažnino vaisiaus gaišimą.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dabigatranas eteksilatas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dabigatranas eteksilatas vertintas klinikiniuose tyrimuose iš viso dalyvaujant maždaug 64 000 pacientų; iš jų maždaug 35 000 pacientų buvo gydomi dabigatranu eteksilatu.

Iš viso nepageidaujamų reakcijų atsirado maždaug 9 % pacientų, kurie buvo gydomi po planinės klubo ar kelio sąnario keitimo operacijos (trumpai, ne ilgiau kaip 42 paras), 22 % prieširdžių virpėjimu sergančių pacientų, kuriems buvo taikoma insulto ir sisteminės embolijos profilaktika (iki 3 metų ilgalaikis gydymas), 14 % pacientų, kuriems buvo taikomas GVT/PE gydymas, ir 15 % pacientų, kuriems buvo taikoma GVT/PE profilaktika.

Dažniausias reiškinys, pasireiškęs maždaug 14 % pacientų, kuriems buvo taikomas trumpalaikis gydymas po planinės klubo ar kelio sąnario keitimo operacijos, 16,6 % prieširdžių virpėjimu sergančių

pacientų, kuriems buvo taikoma ilgalaikė insulto ir sisteminės embolijos profilaktika, bei 14,4 % suaugusių pacientų, kuriems buvo taikomas GVT/PE gydymas, yra kraujavimas. Be to, kraujavimas pasireiškė 19,4 % pacientų, kuriems GVT/PE profilaktika buvo taikoma RE-MEDY (suaugusių pacientų) tyrimo metu, ir 10,5 % pacientų, kuriems GVT/PE profilaktika buvo taikoma RE-SONATE (suaugusių pacientų) tyrimo metu.

Kadangi šių trijų indikacijų atvejais gydomų pacientų populiacijos nebuvo panašios ir kraujavimo reiškiniai pasiskirstė keliuose organų sistemų klasėse, apibendrinti didžiojo ir bet kokio kraujavimo reiškiniai yra suskirstyti pagal indikacijas ir išvardyti toliau esančiose 13-ojoje ir 17-ojoje lentelėse.

Galimas didysis arba pavojingas kraujavimas (klinikinių tyrimų metu jis pasireiškė nedažnai), kuris, nepaisant vietos, gali sukelti neįgalumą, pavojų gyvybei ar net mirtį.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos remiantis tyrimais ir po vaistinio preparato registracijos gautais duomenimis esant pirminės VTE profilaktikos po klubo ar kelio sąnario keitimo operacijos, tromboembolinio insulto ir sisteminės embolijos profilaktikos prieširdžių virpėjimu sergantiems pacientams, GVT/PE gydymo bei GVT/PE profilaktikos indikacijoms, yra išvardyti 12-ojoje lentelėje. Jos suklasifikuotos pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnį, kuris apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

12 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

	Dažnis		
Organų sistemų klasė / pirmenybinis terminas	Pirminė VTE profilaktika po klubo ar kelio sąnario keitimo operacijos	Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika prieširdžių virpėjimu sergantiems pacientams	GVT/PE gydymas ir GVT/PE profilaktika
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
Anemija	Nedažnas	Dažnas	Nedažnas
Hemoglobino kiekio sumažėjimas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Trombocitopenija	Retas	Nedažnas	Retas
Hematokrito sumažėjimas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas
Neutropenija	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Agranulocitozė	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimai			
Jautrumo vaistiniui preparatui padidėjimas	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas
Išbėrimas	Retas	Nedažnas	Nedažnas
Niežėjimas	Retas	Nedažnas	Nedažnas
Anafilaksinė reakcija	Retas	Retas	Retas
Angioedema	Retas	Retas	Retas
Dilgėlinė	Retas	Retas	Retas
Bronchų spazmas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas

Nervų sistemos sutrikimai			
Intrakranijinis kraujavimas	Retas	Nedažnas	Retas
Kraujagyslių sutrikimai			
Hematoma	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas
Kraujavimas	Retas	Nedažnas	Nedažnas
Kraujavimas iš žaizdos	Nedažnas	-	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			
Kraujavimas iš nosies	Nedažnas	Dažnas	Dažnas
Skrepliavimas krauju	Retas	Nedažnas	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai			
Kraujavimas iš skrandžio ir žarnyno	Nedažnas	Dažnas	Dažnas
Pilvo skausmas	Retas	Dažnas	Nedažnas
Viduriavimas	Nedažnas	Dažnas	Nedažnas
Dispepsija	Retas	Dažnas	Dažnas
Pykinimas	Nedažnas	Dažnas	Nedažnas
Kraujavimas iš tiesiosios žarnos	Nedažnas	Nedažnas	Dažnas
Hemorojinis kraujavimas	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas
Skrandžio ar žarnų opa, įskaitant stemplės opą	Retas	Nedažnas	Nedažnas
Gastroezofagitas	Retas	Nedažnas	Nedažnas
Gastroezofaginio reflukso liga	Retas	Nedažnas	Nedažnas
Vėmimas	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas
Disfagija	Retas	Nedažnas	Retas
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai			
Nenormali kepenų funkcija / nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų duomenys	Dažnas	Nedažnas	Nedažnas
Alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas
Aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas
Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas	Nedažnas	Retas	Nedažnas
Hiperbilirubinemija	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
Kraujavimas į odą	Nedažnas	Dažnas	Dažnas
Alopecija	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			
Hemartrozė	Nedažnas	Retas	Nedažnas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			
Kraujavimas iš lyties ir šlapimo organų, įskaitant hematuriją	Nedažnas	Dažnas	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Kraujavimas iš injekcijos vietos	Retas	Retas	Retas
Kraujavimas iš kateterio vietos	Retas	Retas	Retas
Kraujingo sekreto išsiskyrimas	Retas	-	

Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos			
Trauminis kraujavimas	Nedažnas	Retas	Nedažnas
Kraujavimas iš pjūvio vietos	Retas	Retas	Retas
Hematoma po procedūros	Nedažnas	-	-
Kraujavimas po procedūros	Nedažnas	-	-
Anemija po operacijos	Retas	-	-
Išskyros po procedūros	Nedažnas	-	-
Žaizdos sekrecija	Nedažnas	-	-
Chirurginės ir terapinės procedūros			
Žaizdos drenažas	Retas	-	-
Drenažas po procedūros	Retas	-	-

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kraujavimo reakcijos

Dėl dabigatrano eteksilato farmakologinio veikimo būdo jo vartojimas gali būti susijęs su padidėjusia slapto arba akivaizdaus kraujavimo iš bet kurio audinio ar organo rizika. Požymiai, simptomai ir sunkumas (įskaitant mirtiną baigtį) gali būti įvairūs, priklausomai nuo kraujavimo ir (arba) anemijos vietos ir laipsnio arba apimties. Klinikinių tyrimų metu kraujavimas iš gleivinių (pvz., virškinimo trakto, šlapimo ir lytinių takų), ilgą laiką gydant dabigatranu eteksilatu, palyginti su gydymu vitamino K antagonistais (VKA), stebėtas dažniau. Taigi, siekiant nustatyti slaptąjį kraujavimą, svarbu ne tik tinkamai kliniškai prižiūrėti, bet ir atlikti hemoglobino / hematokrito laboratorinius tyrimus. Tam tikrų grupių pacientams gali būti padidėjusi kraujavimo rizika, pvz., pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ir (arba) kuriems kartu taikomas hemostazę veikiantis gydymas arba gydymas stipriais P-gp inhibitoriais (žr. 4.4 skyrių, „Kraujavimo rizika“). Kraujavimo komplikacijos gali pasireikšti silpnumu, blyškumu, svaiguliu, galvos skausmu ar dėl neaiškių priežasčių atsiradusiu patinimu, dispnėja ir dėl neaiškių priežasčių pasireiškusiu šoku).

Pranešta apie vartojant dabigatraną eteksilatą pasireiškusias žinomas kraujavimo komplikacijas, tokias kaip suspaudimo sindromą (angl. *compartment syndrome*) ir ūminį inkstų nepakankamumą dėl hipoperfuzijos, susijusias su antikoagulantų vartojimu nefropatijos pacientams, turintiems predisponuojančių rizikos veiksnių. Todėl vertinant bet kurio antikoaguliantais gydomo paciento būklę reikia atsižvelgti į kraujavimo galimybę. Suaugusiems pacientams nekontroliuojamo kraujavimo atvejams skirtas specifinis dabigatraną neutralizuojantis vaistinis preparatas idarucizumabas (žr. 4.9 skyrių).

Pirminė VTE profilaktika ortopedinėje chirurgijoje

13-ojoje lentelėje nurodytas pacientų, kuriems VTE profilaktinio gydymo laikotarpiu dviejų pagrindinių klinikinių tyrimų metu pasireiškė nepageidaujama reakcija kraujavimas, skaičius (%) priklausomai nuo dozės dydžio.

13 lentelė. Pacientų skaičius (%), kuriems pasireiškė nepageidaujama reakcija kraujavimas

	Dabigatranas eteksilatas 150 mg kartą per parą N (%)	Dabigatranas eteksilatas 220 mg kartą per parą N (%)	Enoksaparinas N (%)
Gydyti pacientai	1 866(100,0)	1 825(100,0)	1 848(100,0)
Didysis kraujavimas	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Bet koks kraujavimas	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems žmonėms, sergantiems NVPV, jeigu yra vienas arba daugiau rizikos veiksnių

14-ojoje lentelėje pateikti kraujavimo, suskirstyto į didįjį ir bet kokį, reiškiniai, kurių atsirado tromboembolinio insulto ir sisteminės embolijos profilaktikos prieširdžių virpėjimu sergantiems pacientams pagrindinio tyrimo metu.

14 lentelė. Kraujavimo reiškiniai, kurių atsirado tromboembolinio insulto ir sisteminės embolijos profilaktikos prieširdžių virpėjimu sergantiems pacientams tyrimo metu

	Dabigatranas eteksilatas 110 mg 2 kartus per parą	Dabigatranas eteksilatas 150 mg 2 kartus per parą	Varfarinas
Atsitiktinių imčių būdu atrinktų tiriamųjų skaičius	6 015	6 076	6 022
Didysis kraujavimas	347 (2,92 %)	409 (3,4 %)	426 (3,61 %)
Kraujavimas į kaukolės vidų	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
Kraujavimas iš skrandžio ar žarnų	134 (1,13 %)	192 (1,6 %)	128 (1,09 %)
Mirtinas kraujavimas	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Silpnas kraujavimas	1 566 (13,16 %)	1 787 (14,85 %)	1 931 (16,37 %)
Bet koks kraujavimas	1 759 (14,78 %)	1 997 (16,6 %)	2 169 (18,39 %)

Tiriamiesiems, atsitiktinių imčių būdu atrinktiems 2 kartus per parą vartoti 110 mg arba 2 kartus per parą vartoti 150 mg dabigatrano eteksilato dozę, gyvybei pavojingo kraujavimo ir kraujavimo į kaukolės vidų rizika buvo reikšmingai mažesnė negu vartojusiems varfarino ($p < 0,05$). Be to, tiek vieną, tiek kitą dabigatrano eteksilato dozę vartojusiems pacientams statistiškai reikšmingai mažesnis buvo ir bendro kraujavimo dažnis. Tiriamiesiems, atsitiktinių imčių būdu 2 kartus per parą vartojusiems 110 mg dabigatrano eteksilato dozę, didžiojo kraujavimo rizika buvo reikšmingai mažesnė negu pacientams, vartojusiems varfarino (rizikos santykis: 0,81; $p = 0,0027$). Tiriamiesiems, atsitiktinių imčių būdu 2 kartus per parą vartojusiems 150 mg dabigatrano eteksilato dozę, didžiojo kraujavimo iš skrandžio ir žarnų rizika buvo reikšmingai didesnė negu pacientams, vartojusiems varfarino (rizikos santykis: 1,48; $p = 0,0005$). Toks poveikis daugiausia pasireiškė ≥ 75 metų pacientams.

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktikos bei IKH rizikos mažėjimo atžvilgiu klinikinė dabigatrano, palyginti su varfarinu, nauda išliko visuose pacientų pogrupiuose, pvz., inkstų funkcijos sutrikimas, amžius, derinimas su kitais vaistinėmis preparatais, tokiais kaip antitrombocitiniai preparatai arba P-glikoproteino inhibitoriai. Nors gydymo antikoaguliantais metu tam tikrų grupių pacientams padidėja didžiojo kraujavimo rizika, gydymo dabigatranu metu kraujavimo rizikos perviršį lemia kraujavimas į skrandį ir žarnas, kuris paprastai pasireiškia per pirmus 3-6 mėnesius nuo gydymo dabigatranu eteksilatu pradžios.

GVT ir PE gydymas bei recidyvinių GVT ir PE profilaktika suaugusiems (GVT/PE gydymas)

15-ojoje lentelėje pateikti kraujavimo reiškiniai, pastebėti jungtinių pagrindinių RE-COVER ir RE-COVER II tyrimų metu, tiriant GVT ir PE gydymą. Jungtinių tyrimų metu saugumo pirminių vertinamųjų baigčių, t. y. didžiojo kraujavimo, didžiojo arba kliniškai reikšmingo kraujavimo ir bet kokio kraujavimo, dažnis buvo reikšmingai mažesnis, palyginti su varfarino sukeliamu, kai nominalinis alfa lygmuo 5 %.

15 lentelė. Kraujavimo reiškiniai, pastebėti RE-COVER ir RE-COVER II tyrimų metu, tiriant GVT ir PE gydymą

	Dabigatranas eteksilatas 150 mg 2 kartus per parą	Varfarinas	Rizikos, palyginti su varfarinu, santykis (95 % pasikliautinis intervalas)
Pacientų, įtrauktų į saugumo analizę, skaičius	2 456	2 462	
Didžiojo kraujavimo reiškiniai	24 (1 %)	40 (1,6 %)	0,6 (0,36, 0,99)
Kraujavimas į kaukolės vidų	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,5 (0,09, 2,74)
Didysis kraujavimas į VT	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36, 1,93)
Gyvybei pavojingas kraujavimas	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19, 2,36)
Didžiojo kraujavimo reiškiniai / kliniškai reikšmingas kraujavimas	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45, 0,71)
Bet koks kraujavimas	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59, 0,77)
Bet koks kraujavimas į VT	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,9, 1,82)

Abiejų gydymo grupių atveju kraujavimo reiškiniai buvo suskaičiuoti nuo pirmos dabigatranas eteksilato ar varfarino dozės pavartojimo po paranterinio gydymo nutraukimo (gydymo tik geriamaisiais preparatais laikotarpiu). Įtraukti visi kraujavimo reiškiniai, atsiradę gydymo dabigatranu eteksilatu metu. Įtraukti visi kraujavimo reiškiniai, atsiradę gydymo varfarinu metu, išskyrus tuos, kurių atsirado iš dalies vienas ant kito užeinančio gydymo varfarinu ir paranteriniu būdu vartojamais vaistiniais preparatais periodu.

16-ojoje lentelėje pateikti kraujavimo reiškiniai, pastebėti pagrindinio tyrimo RE-MEDY, kuriuo buvo tiriama GVT ir PE profilaktika, metu. Kai kurių kraujavimo reiškinių (didžiojo kraujavimo reiškiniai / kliniškai reikšmingo kraujavimo reiškiniai, bet koks kraujavimas) dažnis, kai nominalinis alfa lygmuo 5 %, dabigatranu eteksilatu gydomiems pacientams buvo reikšmingai mažesnis, palyginti su varfarino vartojančiais pacientais.

16 lentelė. Kraujavimo reiškiniai, pastebėti tyrimo RE-MEDY, kuriuo buvo tiriama GVT ir PE profilaktika, metu

	Dabigatranas eteksilatas 150 mg du kartus per parą	Varfarinas	Rizikos, palyginti su varfarinu, santykis (95 % pasikliautinis intervalas)
Gydytų pacientų skaičius	1 430	1 426	
Didžiojo kraujavimo reiškiniai	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25, 1,16)
Kraujavimas į kaukolės vidų	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Neapskaičiuojamas*
Didysis kraujavimas į VT	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Neapskaičiuojamas*
Gyvybei pavojingas kraujavimas	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Neapskaičiuojamas*
Didžiojo kraujavimo reiškiniai / kliniškai reikšmingas kraujavimas	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41, 0,72)
Bet koks kraujavimas	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61, 0,83)
Bet koks kraujavimas į VT	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87, 2,2)

*RS neįvertintas, kadangi reiškinio nebuvo nė vienoje kohortoje / gydymo grupėje

17-ojoje lentelėje pateikti kraujavimo reiškiniai, pastebėti pagrindinio tyrimo RE-SONATE, kuriuo buvo tiriama GVT ir PE profilaktika, metu. Bendras didžiojo kraujavimo reiškinų ir kliniškai reikšmingo kraujavimo reiškinų dažnis ir bet kokio kraujavimo dažnis, kai nominalinis alfa lygmuo 5 %, placebo vartojantiems pacientams buvo reikšmingai mažesnis, palyginti su dabigatranu eteksilatu gydomais pacientais.

17 lentelė. Kraujavimo reiškiniai, pastebėti tyrimo RE-SONATE, kuriuo buvo tiriama GVT ir PE profilaktika, metu

	Dabigatranas eteksilatas 150 mg du kartus per parą	Placebas	Rizikos, palyginti su placebu, santykis (95 % pasikliautinis intervalas)
Gydytų pacientų skaičius	684	659	
Didžiojo kraujavimo reiškiniai	2 (0,3 %)	0	Neapskaičiuojamas*
Kraujavimas į kaukolės vidų	0	0	Neapskaičiuojamas*
Didysis kraujavimas į VT	2 (0,3 %)	0	Neapskaičiuojamas*
Gyvybei pavojingas kraujavimas	0	0	Neapskaičiuojamas*
Didžiojo kraujavimo reiškiniai / kliniškai reikšmingas kraujavimas	36 (5,3 %)	13 (2 %)	2,69 (1,43, 5,07)
Bet koks kraujavimas	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,2, 2,61)
Bet koks kraujavimas į VT	5 (0,7 %)	2 (0,3 %)	2,38 (0,46, 12,27)

*RS neįvertintas, kadangi reiškinio nebuvo nė vienoje gydymo grupėje

Agranulocitozė ir neutropenija

Vartojant dabigatraną eteksilatą poregistraciniu laikotarpiu, labai retai pranešta apie agranulocitozę ir neutropeniją. Pranešimai apie šias nepageidaujamas reakcijas pateikti per poregistracinės stebėsenos sistemas ir vaistinio preparato vartojusiųjų populiacijos dydis tiksliai nežinomas, todėl patikimai įvertinti dažnio neįmanoma. Apskaičiuotasis pranešimų apie agranulocitozę dažnis yra 7 atvejai 1 milijonui pacientų metų, o neutropenijos dažnis – 5 atvejai 1 milijonui pacientų metų.

Vaikų populiacija

Dabigatrano eteksilato saugumas skiriant VTE ir taikant VTE pasikartojimo profilaktiką pacientams vaikams tirtas atliekant du III fazės tyrimus (DIVERSITY ir 1160.108). Dabigatranu eteksilatu buvo gydyti iš viso 328 pacientai vaikai. Pacientams buvo skirtos pagal amžių ir svorį parinktos ir jų amžių atitinkančios dabigatrano eteksilato farmacinės formos dozės.

Bendrai tikimasi, kad saugumo profilis vaikams bus panašus į suaugusiųjų.

Nepageidaujamų reakcijų patyrė iš viso 26 % pacientų vaikų, vartojusių dabigatraną eteksilatą VTE gydyti ir VTE pasikartojimo profilaktikai.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

18-ojoje lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos pacientų vaikų tyrimuose, skirtuose VTE gydyti ir VTE pasikartojimo profilaktikai. Jos suklasifikuotos pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnį, kuris apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

18 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

	Dažnis
Organų sistemų klasė / pirmenybinis terminas	VTE gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika pacientams vaikams
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Anemija	Dažnas
Hemoglobino kiekio sumažėjimas	Nedažnas
Trombocitopenija	Dažnas
Hematokrito sumažėjimas	Nedažnas
Neutropenija	Nedažnas
Agranulocitozė	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimai	
Jautrumo vaistiniui preparatui padidėjimas	Nedažnas
Išbėrimas	Dažnas
Niežėjimas	Nedažnas
Anafilaksinė reakcija	Dažnis nežinomas
Angioedema	Dažnis nežinomas
Dilgėlinė	Dažnas
Bronchų spazmas	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	
Intrakranijinis kraujavimas	Nedažnas
Kraujagyslių sutrikimai	
Hematoma	Dažnas
Kraujavimas	Dažnis nežinomas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	

Kraujavimas iš nosies	Dažnas
Skrepliavimas krauju	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Kraujavimas iš skrandžio ir žarnyno	Nedažnas
Pilvo skausmas	Nedažnas
Viduriavimas	Dažnas
Dispepsija	Dažnas
Pykinimas	Dažnas
Kraujavimas iš tiesiosios žarnos	Nedažnas
Hemorojinis kraujavimas	Dažnis nežinomas
Skrandžio ar žarnų opa, įskaitant stemplės opą	Dažnis nežinomas
Gastroezofagitas	Nedažnas
Gastroezofaginio reflukso liga	Dažnas
Vėmimas.	Dažnas
Disfagija	Nedažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Nenormali kepenų funkcija / nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų duomenys	Dažnis nežinomas
Alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Nedažnas
Aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Nedažnas
Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas	Dažnas
Hiperbilirubinemija	Nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Kraujavimas į odą	Nedažnas
Alopecija	Dažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Hemartrozė	Dažnis nežinomas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Kraujavimas iš lyties ir šlapimo organų, įskaitant hematuriją	Nedažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Kraujavimas iš injekcijos vietos	Dažnis nežinomas
Kraujavimas iš kateterio vietos	Dažnis nežinomas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	
Trauminis kraujavimas	Nedažnas
Kraujavimas iš pjūvio vietos	Dažnis nežinomas

Kraujavimo reakcijos

Dviejuose III fazės tyrimuose, kurių metų vaistinis preparatas skirtas VTE gydymo ir VTE pasikartojimo profilaktikos indikacijai pacientams vaikams, iš viso 7 pacientai (2,1 %) patyrė didžiojo kraujavimo reiškinį, 5 pacientai (1,5 %) – kliniškai reikšmingo ne didžiojo kraujavimo reiškinį ir 75 pacientai (22,9 %) lengvo kraujavimo reiškinį. Kraujavimo reiškinių dažnis bendrai buvo didesnis vyriausio amžiaus grupėje (nuo 12 iki < 18 metų: 28,6 %) nei jaunesnio amžiaus grupėse (nuo gimimo iki < 2 metų: 23,3 %; nuo 2 iki < 12 metų: 16,2 %). Didysis arba sunkus kraujavimas, nepaisant vietos, gali sukelti neįgalumą, pavojų gyvybei ar mirtį.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Didesnės už rekomenduojamas dabigatranas eteksilato dozės didina kraujavimo riziką.

Įtarus, kad vaistinio preparato perdozuota, kraujavimo riziką nustatyti gali padėti kraujo krešėjimo tyrimai (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Kalibruotas kiekybinis PTL tyrimas arba kartotinis PTL matavimas leidžia numatyti laiką, kada atsiras tam tikras dabigatranas kiekis (žr. 5.1 skyrių) ir kada būtina imtis papildomų priemonių, pvz., atlikti dializę.

Jeigu antikoaguliacinis poveikis per stiprus, gali reikėti gydymą dabigatranu eteksilatu nutraukti. Kadangi dabigatranas daugiausiai išskiriamas per inkstus, būtina palaikyti pakankamą diurezę. Prie kraujo plazmos baltymų dabigatranas prisijungia mažai, todėl iš organizmo jį galima pašalinti dialize. Klinikinės patirties, įrodančios tokios procedūros naudingumą, klinikinių tyrimų metu sukaupta mažai (žr. 5.2 skyrių).

Kraujavimo komplikacijų valdymas

Atsiradus hemoragijos sukeltų komplikacijų, gydymą dabigatranu eteksilatu būtina nutraukti ir nustatyti kraujavimo vietą. Priklausomai nuo klinikinės situacijos gydytojo nuožiūra reikia taikyti tinkamą palaikomąjį gydymą, pvz., chirurginę hemostazę ir kraujo tūrio didinimą.

Tomis aplinkybėmis, kai būtina greitai panaikinti antikoaguliacinį dabigatranas poveikį, suaugusiems pacientams tinka specifinis neutralizuojantis vaistinis preparatas (idarucizumabas), naikinantis farmakodinaminį dabigatranas poveikį. Idarucizumabo veiksmingumas ir saugumas pacientams vaikams neištirti (žr. 4.4 skyrių).

Galima svarstyti gydymą krešėjimo faktorių koncentratais (aktyvintais arba neaktyvintais) arba rekombinantiniu VIIa faktoriumi. Yra šiek tiek eksperimentinių duomenų šių vaistinių preparatų reikšmei naikinant antikoaguliacinį dabigatranas poveikį paremti, tačiau duomenys apie jų naudingumą klinikinėmis situacijomis bei galimam tromboembolijos atsigavimui yra labai riboti. Po minėtų krešėjimo faktorių koncentratų pavartojimo krešėjimo tyrimai gali tapti nepatikimi. Gautus jų rezultatus reikia vertinti atsargiai. Jeigu yra trombocitopenija arba buvo vartota ilgai veikiančių antitrombotinių vaistinių preparatų, reikia apsvarstyti gydymą trombocitų koncentratais. Visas simptominis gydymas turi būti taikomas gydytojo sprendimu.

Didžiojo kraujavimo atveju reikėtų pasitarti su koaguliacijos ekspertu, jeigu jis yra pasiekiamas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antitrombozinės medžiagos, tiesioginiai trombino inhibitoriai, ATC kodas – B01AE07.

Veikimo mechanizmas

Dabigatranas eteksilatas yra mažos molekulės proaistas, kuris nėra farmakologiškai aktyvus. Išgertas dabigatranas eteksilatas absorbuojamas greitai ir esterazės katalizuojamos hidrolizės būdu kraujo plazmoje bei kepenyse verčiamas dabigatranu. Dabigatranas yra stiprus konkurencinio, tiesioginio, laikino poveikio trombino inhibitorius ir svarbiausias aktyvus komponentas kraujo plazmoje. Kadangi kraujo krešėjimo metu trombinas (serino proteazė) fibrinogeną verčia fibrinu, jo aktyvumo slopinimas stabdo trombo formavimąsi. Dabigatranas slopina laisvą trombiną, prie fibrino prisijungusį trombiną bei trombino sukeltą trombocitų agregaciją.

Farmakodinaminis poveikis

Į veną suleisto dabigatrano ir išgerto dabigatrano eteksilato antitrombozinis veiksmingumas ir antikoaguliacinis aktyvumas įrodytas tyrimais *in vivo* ir *ex vivo* su gyvūnais, tiriant įvairius gyvūnų trombozės modelius.

Remiantis II fazės tyrimais, tarp dabigatrano koncentracijos kraujo plazmoje ir antikoaguliacinio poveikio stiprumo yra aiški koreliacija. Dabigatranas ilgina trombino laiką (TL), EKL ir DATL.

Kalibruotas kiekybinis praskiesto TL (PTL) tyrimas rodo apytikrę dabigatrano koncentraciją kraujo plazmoje, kuri gali būti panaši į tikėtiną dabigatrano koncentraciją kraujo plazmoje. Jeigu kalibruotas PTL tyrimas rodo, kad dabigatrano koncentracija kraujo plazmoje yra prie kiekybinio nustatymo ribos arba mažesnė, reikia apsvarstyti papildomo kraujo krešėjimo tyrimo, pvz., TL, EKL, DATL, atlikimo būtinybę.

EKL tyrimu galima nustatyti aiškų tiesioginių trombino inhibitorių aktyvumo laipsnį.

DATL tyrimas taikomas plačiai ir juo nustatomas apytikslis dabigatrano sukeltos antikoaguliacijos stiprumas. Vis dėlto DATL tyrimas yra riboto jautrumo ir tiksliam kiekybiniam antikoaguliacinio poveikio vertinimui netinka, ypač tuo atveju, jeigu dabigatrano koncentracija kraujo plazmoje yra didelė. Nors didelės DATL reikšmės reikia vertinti atsargiai, tačiau didelė DATL reikšmė rodo, kad pacientui yra sukeltas antikoaguliacinis poveikis.

Paprastai galima manyti, kad minėti antikoaguliacinio aktyvumo rodikliai gali atspindėti dabigatrano kiekį kraujo plazmoje ir rodyti, jog reikia įvertinti kraujavimo riziką, t. y. mažiausios dabigatrano koncentracijos kraujo plazmoje arba koaguliacijos rodiklio, pvz., DATL, nustatyto tuo metu, kai koncentracija kraujo plazmoje mažiausia (DATL slenksčiai nurodyti 4.4 skyriaus 6-ojoje lentelėje), 90-ojo procentilio viršijimas yra laikomas susijusiu su kraujavimo rizikos padidėjimu.

Pirminė VTE profilaktika ortopedinėje chirurgijoje

Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai (po 3 gydymo parų), didžiausios dabigatrano koncentracijos kraujo plazmoje, išmatuotos praėjus maždaug 2 val. po 220 mg dabigatrano eteksilato dozės pavartojimo, geometrinis vidurkis buvo 70,8 ng/ml, svyravimo ribos – 35,2-162 ng/ml (25-75 procentilių intervale). Mažiausios dabigatrano koncentracijos kraujo plazmoje, išmatuotos intervalo tarp dozių vartojimo pabaigoje (t. y. praėjus 24 val. po 220 mg dabigatrano dozės pavartojimo), geometrinis vidurkis buvo vidutiniškai 22 ng/ml, svyravimo ribos – 13-35,7 ng/ml (25-75 procentilių intervale).

Dedikuoto tyrimo, kuriame dalyvavo tik vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą (kreatinino klirensas KrKl 30-50 ml/min.) patiriantys pacientai, kasdien vartojantys 150 mg dabigatrano eteksilato dozę, metu mažiausios dabigatrano koncentracijos kraujo plazmoje, išmatuotos intervalo tarp dozių vartojimo pabaigoje, geometrinis vidurkis buvo vidutiniškai 47,5 ng/ml, svyravimo ribos – 29,6-72,2 ng/ml (25-75 procentilių intervale).

Pacientams, kartą per parą vartojantiems 220 mg dabigatrano eteksilato dozę VTE profilaktikai po klubo arba kelio sąnario keitimo operacijos:

- dabigatrano koncentracijos kraujo plazmoje, išmatuotos tuo metu, kai ji mažiausia (praėjus 20-28 val. po ankstesnės dozės pavartojimo), 90-asis procentilis buvo 67 ng/ml (žr. 4.4 ir 4.9 skyrius);
- DATL tuo metu, kai koncentracija mažiausia (praėjus 20-28 val. po ankstesnės dozės pavartojimo), 90-asis procentilis buvo 51 sekundė ir jis galėtų būti 1,3 karto didesnis už viršutinę normos reikšmę.

Pacientams, kartą per parą vartojantiems 220 mg dabigatrano eteksilato dozę VTE profilaktikai po klubo arba kelio sąnario keitimo operacijos, EKL netirtas.

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems žmonėms, sergantiems NVPV, jeigu yra vienas arba daugiau rizikos veiksnių (IPPV)

Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, didžiausios dabigatrano koncentracijos kraujo plazmoje, išmatuotos praėjus maždaug 2 val. po 2 kartus per parą vartojamos 150 mg dabigatrano eteksilato dozės pavartojimo, geometrinis vidurkis buvo 175 ng/ml, svyravimo ribos – 117-275 ng/ml (25-75 procentilių intervale). Mažiausios dabigatrano koncentracijos kraujo plazmoje, išmatuotos ryte, intervalo tarp dozių vartojimo pabaigoje (t. y. praėjus 12 val. po vakarinės 150 mg dabigatrano dozės pavartojimo), geometrinis vidurkis buvo vidutiniškai 91 ng/ml, svyravimo ribos – 61-143 ng/ml (25-75 procentilių intervale).

NVPV sergantiems pacientams, 2 kartus per parą vartojantiems 150 mg dabigatrano eteksilato dozę insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai:

- dabigatrano koncentracijos kraujo plazmoje, išmatuotos tuo metu, kai ji mažiausia (praėjus 10-16 val. po ankstesnės dozės pavartojimo), 90-asis procentilis buvo maždaug 200 ng/ml;
- EKL, nustatyto tuo metu, kai koncentracija mažiausia (praėjus 10-16 val. po ankstesnės dozės pavartojimo) pailgėjimas maždaug 3 kartus, palyginti su viršutine normos reikšme, atspindi sekto EKL 90-ojo procentilio pailgėjimą 103 sekundėmis;
- DATL, nustatyto tuo metu, kai koncentracija mažiausia (praėjus 10-16 val. po ankstesnės dozės pavartojimo), pailgėjimas daugiau negu 2 kartus, palyginti su viršutine normos reikšme (DATL pailgėjimas maždaug 80 sekundžių) atspindi 90-ąjį stebėjimo procentilį.

GVT ir PE gydymas bei recidyvinių GVT ir PE profilaktika suaugusiems (GVT/PE)

Pacientams, GVT ir PE gydymui vartojantiems 150 mg dabigatrano eteksilato dozę 2 kartus per parą, mažiausios dabigatrano koncentracijos kraujyje, išmatuotos praėjus 10--16 val. po dozės pavartojimo, t. y. dozavimo intervalo pabaigoje (t. y. praėjus 12 valandų po vakarinės 150 mg dozės pavartojimo), geometrinis vidurkis buvo 59,7 ng/ml, svyravimo ribos – 38,6-94,5 ng/ml (25-75 procentilių intervale). GVT ir PE gydant 2 kartus per parą vartojama 150 mg dabigatrano eteksilato dozė:

- dabigatrano koncentracijos kraujo plazmoje, išmatuotos tuo metu, kai ji mažiausia (praėjus 10-16 val. po ankstesnės dozės pavartojimo), 90-asis procentilis buvo maždaug 146 ng/ml;
- EKL, nustatyto tuo metu, kai koncentracija mažiausia (praėjus 10-16 val. po ankstesnės dozės pavartojimo) pailgėjimas maždaug 2-3 kartus, palyginti su pradiniu, atspindi sekto EKL 90-ojo procentilio pailgėjimą 74 sekundėmis;
- DATL 90-asis procentilis, nustatytas tuo metu, kai koncentracija mažiausia (praėjus 10-16 val. po ankstesnės dozės pavartojimo), buvo 62 sekundės, kuris galėtų būti 1,8 karto ilgesnis, palyginti su pradiniu.

Farmakokinetikos pacientų, kuriems buvo taikoma recidyvinių GVT ir PE profilaktika 2 kartus per parą vartojama 150 mg dabigatrano eteksilato dozė, organizme duomenų nėra.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Etninė grupė

Priklausomai nuo etninės grupės kliniškai reikšmingų poveikio skirtumų europidams, afroamerikiečiams, ispanams, japonams ar kinams nepastebėta.

VTE profilaktikos po didžiosios sąnario keitimo operacijos klinikiniai tyrimai

Dviejų didelių atsitiktinių imčių, paralelinių grupių, dvigubai aklų dozės patvirtinimo tyrimų metu pacientai, kuriems buvo atliekama didesnė planinė ortopedinė operacija (vieno tyrimo metu kelio sąnario, kito – klubo sąnario keitimo operacija), per 1-4 val. nuo jos pabaigos išgėrė 75 mg arba 110 mg dabigatrano eteksilato dozę, o po to kartą per parą vartojo 150 mg arba 220 mg dozę, užtikrinus hemostazę, arba prieš operaciją ir kasdien po jos gėrė 40 mg enoksaparino.

RE-MODEL tyrimo (po kelio sąnario keitimo operacijos) metu buvo gydyta 6-10 parų, RE-NOVATE tyrimo (po klubo sąnario keitimo operacijos) metu – 28-35 paras. Iš viso buvo gydyti 2 076 pacientai po kelio sąnario keitimo operacijos ir 3 494 pacientai po klubo sąnario keitimo operacijos.

Abiejų tyrimų metu pirminė vertinamoji baigtis buvo sudėtinis bendros VTE (įskaitant įprastine venografija nustatytą plaučių emboliją ir proksimalinę bei distalinę giliųjų venų trombozę, nepaisant, ar ji simptominė, ar besimptomė) ir mirštamumo nuo visų priežasčių dažnis. Antrinė vertinamoji baigtis buvo sudėtinis didesnės VTE (įskaitant įprastine venografija nustatytą plaučių emboliją ir proksimalinę giliųjų venų trombozę, nepaisant, ar ji simptominė, ar besimptomė) ir nuo VTE priklausomo mirštamumo dažnis ir manoma, kad jis turi didesnę klinikinę reikšmę.

Abiejų tyrimų rezultatai rodo, kad antitrombinis 220 mg arba 150 mg dabigatrano eteksilato dozės poveikis bendros VTE ir mirštamumo nuo visų priežasčių dažniui statistiškai nėra blogesnis už enoksapariną. Sergamumo pagrindine VTE ir nuo VTE priklausomo mirštamumo taškinis įvertis buvo šiek tiek blogesnis gydant 150 mg doze negu enoksaparinu (žr. 19-ąją lentelę). Geresni rezultatai gauti gydant 220 mg doze: pagrindinės VTE dažnio taškinis įvertis buvo šiek tiek geresnis negu enoksapariną grupėje (žr. 19-ąją lentelę).

Klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų vidutinis amžius buvo > 65 metai.

III fazės klinikinių tyrimų metu veiksmingumo ir saugumo tyrimų duomenys vyrams ir moterims nesiskyrė.

Iš RE-MODEL ir RE-NOVATE tyrimuose dalyvavusių pacientų (buvo gydyti 5 539 pacientai) 51 % sirgo ir hipertenzija, 9 % – ir cukriniu diabetu, 9 % – ir vainikinių arterijų liga bei 20 % buvo sirgę venų nepakankamumu. Nė viena iš šių ligų nedarė įtakos dabigatrano sukeliamam poveikiui VTE profilaktikai arba kraujavimo dažniui.

Didžiosios VTE ir nuo VTE priklausomo mirštamumo vertinamosios baigties rodiklių duomenys buvo homogeniniai, palyginti su pirmine vertinamąja veiksmingumo baigtimi, ir jie pateikti 19-ojoje lentelėje.

Bendros VTE ir mirštamumo nuo visų priežasčių vertinamosios baigties rodiklio duomenys pateikti 20-ojoje lentelėje.

Nepriklausomai išnagrinėtų ir įvertintų didžiojo kraujavimo vertinamųjų baigčių duomenys pateikti 21-ojoje lentelėje toliau.

19 lentelė. Pagrindinės VTE ir nuo VTE priklausomo mirštamumo dažnio RE-MODEL ir RE-NOVATE ortopedinės operacijos tyrimų metu analizės duomenys

Tyrimas	Dabigatranas eteksilatas 220 mg kartą per parą	Dabigatranas eteksilatas 150 mg kartą per parą	Enoksaparinas 40 mg
RE-NOVATE (klubo sąnarys)			
N	909	888	917
Reiškinio dažnis (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Rizikos santykis, palyginti su enoksaparinu	0,78	1,09	
95 % PI	0,48; 1,27	0,7; 1,7	
RE-MODEL (kelio sąnarys)			
N	506	527	511
Reiškinio dažnis (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Rizikos santykis, palyginti su enoksaparinu	0,73	1,08	
95 % PI	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

20 lentelė. Bendros VTE ir mirštamumo nuo visų priežasčių dažnio RE-NOVATE ir RE-MODEL ortopedinės operacijos tyrimų metu analizės duomenys

Tyrimas	Dabigatranas eteksilatas 220 mg kartą per parą	Dabigatranas eteksilatas 150 mg kartą per parą	Enoksaparinas 40 mg
RE-NOVATE (klubo sąnarys)			
N	880	874	897
Reiškinų dažnis (%)	53 (6)	75 (8,6)	60 (6,7)
Rizikos santykis, palyginti su enoksaparinu	0,9	1,28	
95 % PI	0,63; 1,29	0,93; 1,78	
RE-MODEL (kelio sąnarys)			
N	503	526	512
Reiškinų dažnis (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Rizikos santykis, palyginti su enoksaparinu	0,97	1,07	
95 % PI	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

21 lentelė. Didžiojo kraujavimo reiškiniai, pasireiškę RE-MODEL ir RE-NOVATE tyrimų metu

Tyrimas	Dabigatranas eteksilatas 220 mg kartą per parą	Dabigatranas eteksilatas 150 mg kartą per parą	Enoksaparinas 40 mg
RE-NOVATE (klubo sąnarys)			
Gydytų pacientų skaičius N	1 146	1 163	1 154
Didžiojo kraujavimo reiškinių skaičius N (%)	23 (2)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (kelio sąnarys)			
Gydytų pacientų skaičius N	679	703	694
Didžiojo kraujavimo reiškinių skaičius N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems žmonėms, sergantiems NVPV, jeigu yra vienas arba daugiau rizikos veiksnių

Klinikiniai duomenys apie dabigatrano eteksilato veiksmingumą buvo gauti atlikus daugiacentrį, daugianacionalinį, atsitiktinių imčių, paralelinių grupių ilgalaikio gydymo antikoagulantais tyrimą (RE-LY tyrimą), kurio metu dviejų koduotų dabigatrano dozių (2 kartus per parą vartojamų 110 mg ir 150 mg dozių) poveikis prieširdžių virpėjimu sergantiems pacientams, kuriems buvo vidutinė arba didelė insulto ir sisteminės embolijos rizika, buvo lygintas su atviru būdu vartojamo varfarino poveikiu. Svarbiausias šio tyrimo tikslas buvo nustatyti, ar dabigatrano eteksilato poveikis nėra blogesnis už varfarino mažinant sudėtinės vertinamosios baigties, t. y. insulto ir sisteminės embolijos, pasireiškimo dažnį. Buvo analizuotas ir statistinis pranašumas.

RE-LY tyrimui atsitiktinių imčių būdu iš viso buvo atrinkta 18 113 pacientų, kurių vidutinis amžius – 71,5 metų, vidutinis CHADS₂ rodmuo – 2,1. 64 % tiriamųjų buvo vyrai, 70 % – europidai, 16 % – azijiečiai. Gydymui varfarinu atsitiktinių imčių būdu atrinktų tiriamųjų vidutinė procentinė laiko terapinėse ribose (angl. *time in therapeutic range*, TTR) (TNS 2-3) dalis buvo 64,4 % (TTR mediana 67 %).

RE-LY tyrimas parodė, kad gydymas 2 kartus per parą vartojama 110 mg dabigatrano eteksilato doze, palyginti su gydymu varfarinu, nėra blogesnis insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai prieširdžių virpėjimu sergantiems pacientams, kuriems IKH, bendro kraujavimo ir didžiojo kraujavimo rizika yra sumažėjusi. 2 kartus per parą vartojama 150 mg dozė, palyginti su varfarinu, reikšmingai sumažino išeminio ir hemoraginio insulto riziką, mirties dėl kraujagyslių sutrikimo, IKH ir bendro kraujavimo

riziką. Vartojant šią dozę, didžiojo kraujavimo dažnis buvo panašus į dažnį varfarino vartojimo metu. Pacientams, vartojantiems 110 mg arba 150 mg dabigatrano eteksilato dozę 2 kartus per parą, miokardo infarkto dažnis buvo šiek tiek didesnis negu vartojantiems varfarino (atitinkamai rizikos santykis 1,29; $p = 0,0929$, ir rizikos santykis 1,27; $p = 0,1240$). Pagerinus TNS stebėjimą, stebėtas palankus dabigatrano eteksilato poveikis, palyginti su varfarino, mažėjo.

22-24 lentelėse pateikti svarbiausi visos tirtos populiacijos rezultatai.

22 lentelė. Insulto ar sisteminės embolijos (pirminės vertinamosios baigties) pirmo pasireiškimo RE-LY tyrimo laikotarpiu analizė

	Dabigatranas eteksilatas 110 mg du kartus per parą	Dabigatranas eteksilatas 150 mg 2 kartus per parą	Varfarinas
Atsitiktinių imčių būdu atrinktų tiriamųjų skaičius	6 015	6 076	6 022
Insultas ir (arba) sisteminė embolija			
Reiškinio dažnis (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Rizikos santykis, palyginti su varfarino (95 % PI)	0,89 (0,73, 1,09)	0,65 (0,52, 0,81)	
p reikšmė pranašumui	$p = 0,2721$	$p = 0,0001$	

% reiškia metinį reiškinių dažnį

23 lentelė. Išeminio ar hemoraginio insulto pirmo pasireiškimo RE-LY tyrimo laikotarpiu analizė

	Dabigatranas eteksilatas 110 mg du kartus per parą	Dabigatranas eteksilatas 150 mg 2 kartus per parą	Varfarinas
Atsitiktinių imčių būdu atrinktų tiriamųjų skaičius	6 015	6 076	6 022
Insultas			
Reiškinio dažnis (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Rizikos santykis, palyginti su varfarinu (95 % PI)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
p reikšmė	0,3553	0,0001	
Sisteminė embolija			
Reiškinio dažnis (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Rizikos santykis, palyginti su varfarinu (95 % PI)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,3, 1,21)	
p reikšmė	0,3099	0,1582	
Išeminis insultas			
Reiškinio dažnis (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Rizikos santykis, palyginti su varfarinu (95 % PI)	1,13 (0,89, 1,42)	0,76 (0,59, 0,98)	
p reikšmė	0,3138	0,0351	
Hemoraginis insultas			
Reiškinio dažnis (%)	14 (0,12)	12 (0,1)	45 (0,38)
Rizikos santykis, palyginti su varfarinu (95 % PI)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
p reikšmė	0,0001	<0,0001	

% reiškia metinį reiškinių dažnį

24 lentelė. Mirtingumo dėl visų priežasčių ir mirštamumo nuo širdies ir kraujagyslių sutrikimų RE-LY tyrimo metu analizė

	Dabigatranas eteksilatas 110 mg du kartus per parą	Dabigatranas eteksilatas 150 mg 2 kartus per parą	Varfarinas
Atsitiktinių imčių būdu atrinktų tiriamųjų skaičius	6 015	6 076	6 022
Mirtingumas dėl visų priežasčių			
Reiškinų dažnis (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Rizikos santykis palyginti su varfarino (95 % PI)	0,91 (0,8, 1,03)	0,88 (0,77, 1)	
p reikšmė	0,1308	0,0517	
Mirštamumas dėl kraujagyslių sutrikimų			
Reiškinų dažnis (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Rizikos santykis, palyginti su varfarino (95 % PI)	0,9 (0,77, 1,06)	0,85 (0,72, 0,99)	
p reikšmė	0,2081	0,043	

% reiškia metinį reiškinio dažnį

25-26 lentelėse pateikti veiksmingumo ir saugumo pirminių vertinamųjų baigčių susijusios populiacijos pogrupiams rezultatai.

Tiriant pirminę vertinamąją baigtį, t. y. insulto ir sisteminės embolijos dažnį, skirtingas rizikos santykis, palyginti su varfarino, nebuvo nustatytas nė viename iš pogrupių (t. y. pagal amžių, kūno svorį, lytį, inkstų funkciją, etninę grupę ir kt.).

25 lentelė. Pagal pogrupius suklasifikuoto insulto ir sisteminės embolijos rizikos santykis bei 95 % PI

Vertinamoji baigtis	Dabigatranas eteksilatas 110 mg du kartus per parą, palyginti su varfarinu	Dabigatranas eteksilatas 150 mg 2 kartus per parą, palyginti su varfarinu
Amžius (metai)		
< 65	1,1 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
≥ 65, tačiau < 75	0,86 (0,62, 1,19)	0,67 (0,47, 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66, 1,17)	0,68 (0,5, 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44, 1,05)	0,67 (0,44, 1,02)
KrKl (ml/min.)		
≥ 30, tačiau < 50	0,89 (0,61, 1,31)	0,48 (0,31, 0,76)
≥ 50, tačiau < 80	0,91 (0,68, 1,2)	0,65 (0,47, 0,88)
≥ 80	0,81 (0,51, 1,28)	0,69 (0,43, 1,12)

Pirminės saugumo vertinamosios baigties, t. y. didžiojo kraujavimo, dažnis skyrėsi priklausomai nuo gydymo poveikio ir amžiaus. Dabigatranu gydomiems pacientams santykinė kraujavimo rizika su amžiumi didėjo labiau, negu pacientams, vartojantiems varfarino. Santykinė rizika buvo didžiausia ≥ 75 metų pacientams. Kartu vartojami antitrombocitiniai preparatai, ASR arba klopidoogrelis gali maždaug 2 kartus padidinti tiek dabigatrano eteksilato, tiek varfarino sukeliama didžiojo kraujavimo dažnį. Inkstų funkcija ar CHADS₂ rodmuo reikšmingos įtakos nedarė.

26 lentelė. Pagal pogrupius suskirstyto didžiojo kraujavimo rizikos santykis ir 95 % PI

Vertinamoji baigtis	Dabigatranas eteksilatas 110 mg du kartus per parą, palyginti su varfarinu	Dabigatranas eteksilatas 150 mg du kartus per parą, palyginti su varfarinu
Amžius (metai)		
< 65	0,32 (0,18, 0,57)	0,35 (0,2, 0,61)
≥ 65, tačiau < 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)
KrKl (ml/min.)		
≥ 30, tačiau < 50	1,02 (0,79, 1,32)	0,94 (0,73, 1,22)
≥ 50, tačiau < 80	0,75 (0,61, 0,92)	0,9 (0,74, 1,09)
≥ 80	0,59 (0,43, 0,82)	0,87 (0,65, 1,17)
ASR vartojimas	0,84 (0,69, 1,03)	0,97 (0,79, 1,18)
Klopidogrelis vartojimas	0,89 (0,55, 1,45)	0,92 (0,57, 1,48)

RELY-ABLE (ilgalaikis daugiacentris gydymo dabigatranu pratęsimas prieširdžių virpėjimu sergantiems pacientams, kurie baigė RE-LY tyrimą)

Pratęstas RE-LY tyrimas (RELY-ABLE) pateikė papildomos saugumo informacijos apie pacientų, kurie tęsė tokios pačios dabigatranos eteksilato dozės, kuri buvo skiriama RE-LY tyrimo metu, grupę. RELY-ABLE tyrimui buvo tinkami tie pacientai, kurie tyrimo RE-LY metu paskutinio apsilankymo pas gydytoją laiku tiriamojo vaistinio preparato vartojimo visam laikui nebuvo nutraukę. Į tyrimą įtraukti pacientai tęsė tos pačios dvigubai koduotos dabigatranos eteksilato dozės, kuri atsitiktiniu būdu buvo skiriama tyrimo RE-LY metu, vartojimą iki 43 tolesnio tyrimo mėnesių po RE-LY tyrimo (bendra vidutinė tolesnio RELY + RELY-ABLE tyrimo trukmė – 4,5 metų). Buvo įtraukti 5 897 pacientai, tarp kurių buvo 49 % pacientų, iš pradžių atsitiktiniu būdu atrinktų vartoti dabigatranos eteksilato tyrimo RE-LY metu, ir 86 % RELY-ABLE tyrimui tikusių pacientų. Per papildomą 2,5 metų gydymą RELY-ABLE tyrimo metu, esant daugiau kaip 6 metų didžiausiai ekspozicijai (bendra ekspozicija: RE-LY + RELY-ABLE tyrimų metu) ilgalaikis dabigatranos eteksilato saugumas buvo patvirtintas abiems jo dozėms, t. y. 110 mg 2 kartus per parą ir 150 mg 2 kartus per parą. Naujų saugumo duomenų nepastebėta. Pasekmių reiškinių, įskaitant didįjį kraujavimą ir kitokius kraujavimo reiškinius, dažnis atitiko stebėtą RE-LY tyrimo metu.

Duomenys, gauti neintervenciniais tyrimais

Neintervencinio tyrimo (GLORIA-AF) metu (antrojoje jo fazėje) perspektyviai surinkti saugumo bei veiksmingumo duomenys realiomis sąlygomis stebint dabigatranu eteksilatu gydomus pacientus, kuriems naujai diagnozuotas NVPV. Tyrime dalyvavo 4 859 pacientai, vartojantys dabigatranos eteksilato (55 % gydyti skiriant po 150 mg du kartus per parą, 43 % gydyti skiriant po 110 mg du kartus per parą, 2 % gydyti skiriant po 75 mg du kartus per parą). Pacientai stebėti 2 metus. Vidutiniai CHADS₂ ir HAS-BLED kraujavimo rizikos skalių rodmenys atitinkamai buvo 1,9 ir 1,2. Vidutinė stebėjimo taikant gydymą trukmė buvo 18,3 mėnesio. Didysis kraujavimas pasireiškė 0,97 atvejo 100 pacientų metų. Pagal pranešimus gyvybei pavojingas kraujavimas pasireiškė 0,46 atvejo 100 pacientų metų, kraujavimas į kaukolės vidų – 0,17 atvejo 100 pacientų metų ir kraujavimas iš virškinimo trakto – 0,6 atvejo 100 pacientų metų. Insultas pasireiškė 0,65 atvejo 100 pacientų metų.

Be to, Jungtinėse Amerikos Valstijose atliktame neintervenciniame tyrime [D. J. Graham ir kt., Circulation. 2015;131:157-164] kuriame dalyvavo daugiau kaip 134 000 senyvų pacientų, sergančių NVPV (kas atitiko daugiau kaip 37 500 sutartinių pacientų metų stebėjimo laikotarpį taikant gydymą), dabigatranas eteksilatas (84 % pacientų vartojo po 150 mg du kartus per parą, 16 % pacientų vartojo po 75 mg du kartus per parą) buvo susijęs su sumažėjusia išeminio insulto (rizikos santykis 0,8; 95 % pasikliautinis intervalas [PI] 0,67-0,96), intrakranijinės hemoragijos (rizikos santykis 0,34; PI 0,26-0,46) ir mirštamumo (rizikos santykis 0,86; PI 0,77-0,96) rizika ir padidėjusia kraujavimo iš

virškinimo trakto rizika (rizikos santykis 1,28; PI 1,14-1,44), palyginti su varfarinu. Skirtumų, susijusių su didžiuoju kraujavimu, nenustatyta (rizikos santykis 0,97; PI 0,88-1,07).

Šie realiomis sąlygomis gauti stebėjimų duomenys atitinka patvirtintas dabigatrano eteksilato saugumo bei veiksmingumo savybes, nustatytas jį vartojant šiai indikacijai tyrimo RE-LY metu.

Pacientai, kuriems atlikta perkutaninė koronarinė intervencija (PKI) taikant stentavimą

Atliekant perspektyvinį, atsitiktinių imčių, atvirąjį, akluoju būdu vertintų vertinamųjų baigčių (PROBE) tyrimą (IIIb fazės tyrimą), skirtą dviejų vaistinių preparatų deriniui, vartojant dabigatrano eteksilato (110 mg arba 150 mg du kartus per parą) kartu su klopidoogreliu arba tikagreloru (P2Y₁₂ antagonistu), palyginti su trijų vaistinių preparatų deriniu, vartojant varfariną (dozę koregavus pagal TNS 2-3) kartu su klopidoogreliu arba tikagreloru ir ASR, buvo gydomi 2 725 nevožtuviniu prieširdžių virpėjimu sergantys pacientai, kuriems atlikta PKI taikant stentavimą (RE-DUAL PCI). Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti į dviejų vaistinių preparatų derinio grupę, vartojusią 110 mg dabigatrano eteksilato du kartus per parą, dviejų vaistinių preparatų derinio grupę, vartojusią 150 mg dabigatrano eteksilato du kartus per parą, arba trijų vaistinių preparatų derinio grupę, vartojusią varfariną. Už Jungtinių Amerikos Valstijų ribų tirti senyvi pacientai (≥ 80 metų amžiaus visose šalyse, ≥ 70 metų amžiaus Japonijoje) buvo atsitiktinių imčių būdu paskirti į dviejų vaistinių preparatų derinio grupę, vartojusią 110 mg dabigatrano eteksilato, arba trijų vaistinių preparatų derinio grupę, vartojusią varfariną. Sudėtinė pirminė vertinamoji baigtis apėmė didžiojo kraujavimo, apibrėžto pagal Tarptautinės trombozės ir hemostazės draugijos (angl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, ISTH) kriterijus, reiškinius ir kliniškai svarbius nesunkius kraujavimo reiškinius.

Pirminės vertinamosios baigties reiškinių dažnis dviejų vaistinių preparatų derinio grupėje, vartojusioje 110 mg dabigatrano eteksilato, buvo 15,4 % (151 pacientas), palyginti su 26,9 % (264 pacientai) trijų vaistinių preparatų derinio grupėje, vartojusioje varfariną (RS 0,52; 95 % PI 0,42, 0,63; ne blogesnio poveikio $p < 0,0001$, pranašumo $p < 0,0001$), o dviejų vaistinių preparatų derinio grupėje, vartojusioje 150 mg dabigatrano eteksilato, buvo 20,2 % (154 pacientai), palyginti su 25,7 % (196 pacientai) atitinkamoje trijų vaistinių preparatų derinio grupėje, vartojusioje varfariną (RS 0,72; 95 % PI 0,58, 0,88; ne blogesnio poveikio $p < 0,0001$, pranašumo $p = 0,002$). Į aprašomąją analizę įtraukti didžiojo kraujavimo reiškiniai pagal miokardo infarktu sergančiųjų trombolizės (angl. *Thrombolysis In Myocardial Infarction*, TIMI) kriterijus pasireiškė rečiau abiejose dviejų vaistinių preparatų derinio grupėse, vartojusiose dabigatrano eteksilatą, negu trijų vaistinių preparatų derinio grupėje, vartojusioje varfariną: 14 reiškinių (1,4 %) dviejų vaistinių preparatų derinio grupėje, vartojusioje 110 mg dabigatrano eteksilato, palyginti su 37 reiškiniais (3,8 %) trijų vaistinių preparatų derinio grupėje, vartojusioje varfariną (RS 0,37; 95 % PI 0,2, 0,68; $p = 0,002$), taip pat 16 reiškinių (2,1 %) dviejų vaistinių preparatų derinio grupėje, vartojusioje 150 mg dabigatrano eteksilato, palyginti su 30 reiškiniais (3,9 %) atitinkamoje trijų vaistinių preparatų derinio grupėje, vartojusioje varfariną (RS 0,51; 95 % PI 0,28, 0,93; $p = 0,03$). Abiejose dviejų vaistinių preparatų derinio grupėse, vartojusiose dabigatrano eteksilatą, intrakranijinis kraujavimas pasireiškė rečiau negu atitinkamoje trijų vaistinių preparatų derinio grupėje, vartojusioje varfariną: 3 reiškiniai (0,3 %) dviejų vaistinių preparatų derinio grupėje, vartojusioje 110 mg dabigatrano eteksilato, palyginti su 10 reiškiniais (1 %) trijų vaistinių preparatų derinio grupėje, vartojusioje varfariną (RS 0,3; 95 % PI 0,08, 1,07; $p = 0,06$), taip pat 1 reiškinys (0,1 %) dviejų vaistinių preparatų derinio grupėje, vartojusioje 150 mg dabigatrano eteksilato, palyginti su 8 reiškiniais (1 %) atitinkamoje trijų vaistinių preparatų derinio grupėje, vartojusioje varfariną (RS 0,12; 95 % PI 0,02, 0,98; $p = 0,047$). Bendras sudėtinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių mirties, tromboembolijos reiškinių (miokardo infarkto, insulto ir sisteminės embolijos) ar neplanuotos revaskuliarizacijos dažnis abiejose dviejų vaistinių preparatų derinio grupėse, vartojusiose dabigatrano eteksilatą, nenusileido trijų vaistinių preparatų derinio grupei, vartojusiai varfariną (atitinkamai 13,7 %, palyginti su 13,4 %; RS 1,04; 95 % PI 0,84, 1,29; ne blogesnio poveikio $p = 0,0047$). Statistinių skirtumų tarp atskirų veiksmingumo vertinamųjų baigčių komponentų dviejų vaistinių preparatų derinio grupėse, vartojusiose dabigatrano eteksilatą, ir trijų vaistinių preparatų derinio grupėje, vartojusioje varfariną, nebuvo.

Šis tyrimas parodė, kad gydymas dviejų vaistinių preparatų deriniu, vartojant dabigatrano eteksilatą ir P2Y₁₂ antagonistą, prieširdžių virpėjimu sergantiems pacientams, kuriems atlikta PKI taikant

stentavimą, reikšmingai sumažino kraujavimo riziką, palyginti su gydymu trijų vaistinių preparatų deriniu, vartojant varfariną, ir buvo neprastesnis vertinant pagal sudėtinių tromboembolijos reiškinių kriterijus.

Suaugusių žmonių GVT ir PE gydymas (GVT/PE gydymas)

Veiksmingumas ir saugumas buvo tiriamas dviem daugiacentrisiais atsitiktinių imčių dvigubai aklaais paralelinių grupių kopijuojamais tyrimais RE-COVER ir RE-COVER II. Šių tyrimų metu buvo lygintas dabigatrano eteksilato (150 mg du kartus per parą) ir varfarino (siektinas TNS 2-3) poveikis ūmine GVT ir (arba) PE sergantiems pacientams. Svarbiausias šių tyrimų tikslas buvo nustatyti, ar dabigatrano eteksilato poveikis buvo ne prastesnis už varfarino mažinant sudėtinės pirminės vertinamosios baigties, t. y. recidyvinių simptominių GVT ir (arba) PE pasireiškimo bei susijusios mirties per 6 mėnesių gydymo laikotarpį, dažnį.

Jungtiniais tyrimams RE-COVER ir RE-COVER II atsitiktinių imčių būdu iš viso buvo atrinkti 5 153 pacientai ir 5 107 jų buvo gydomi.

Gydymo pastovia dabigatrano doze trukmė buvo 174 paros, nestebint kraujo krešėjimo. Pacientų, kurie atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti gydyti varfarinu, laiko terapinėse ribose (TNS 2-3) mediana buvo 60,6 %.

Tyrimai parodė, kad gydymas 2 kartus per parą vartojama 150 mg dabigatrano eteksilato doze nenusileido gydymui varfarinu (esant tyrimų RE-COVER ir RE-COVER II ne prastesnio poveikio riboms: rizikos skirtumui – 3,6, rizikos santykiui – 2,75).

27 lentelė. Pirminės ir antrinės veiksmingumo vertinamųjų baigčių (VTE yra sudėtinė: GVT ir (arba) PE), vertintų jungtinių tyrimų RE-COVER ir RE-COVER II metu iki pogydyminio laikotarpio pabaigos, analizė

	Dabigatranas eteksilatas 150 mg 2 kartus per parą	Varfarinas
Gydytų pacientų skaičius	2 553	2 554
Recidyvinė simptominė VTE ir su VTE susijusi mirtis	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Rizikos, palyginti su varfarinu, santykis (95 % pasikliautinis intervalas)	1,09 (0,77, 1,54)	
Antrinės vertinamosios baigtys		
Recidyvinė simptominė VTE ir mirtys dėl visų priežasčių	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95 % pasikliautinis intervalas	3,52, 5,13	3,34, 4,91
Simptominė GVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95 % pasikliautinis intervalas	1,29, 2,35	1,09, 2,08
Simptominė PE	27 (1,1 %)	26 (1 %)
95 % pasikliautinis intervalas	0,7, 1,54	0,67, 1,49
Su VTE susijusios mirtys	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 % pasikliautinis intervalas	0,04, 0,4	0,02, 0,34
Mirtys dėl visų priežasčių	51 (2 %)	52 (2 %)
95 % pasikliautinis intervalas	1,49, 2,62	1,52, 2,66

Recidyvinių GVT ir PE profilaktika suaugusiesiems (GVT/PE profilaktika)

Buvo atlikti du atsitiktinių imčių, paralelinių grupių, dvigubai akli tyrimai su pacientais, kurie anksčiau buvo gydyti antikoaguliantais. RE-MEDY tyrimas buvo kontroliuojamas varfarinu, į jį buvo įtraukti jau 3-12 mėnesių gydyti pacientai, kuriems reikėjo tolesnio gydymo antikoaguliantais, RE-SONATE tyrimas buvo kontroliuojamas placebo, į jį buvo įtraukti pacientai, kurie jau 6-18 mėnesių buvo gydyti vitamino K inhibitoriais.

Tyrimo RE-MEDY tikslas buvo palyginti geriamojo dabigatrano eteksilato (150 mg du kartus per parą) ir varfarino (siektinas TNS 2-3) saugumą ir veiksmingumą ilgalaikio GVT ir (arba) PE gydymo metu ir ilgalaikės recidyvinių simptominių GVT ir (arba) PE profilaktikos metu. Tyrimui atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti iš viso 2 866 pacientai, 2 856 jų buvo gydomi. Gydymo dabigatranu eteksilatu trukmė buvo 6-36 mėn. (mediana – 534 paros). Pacientų, kurie atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti gydyti varfarinu, laiko terapinėse ribose (TNS 2-3) mediana buvo 64,9 %.

Tyrimas RE-MEDY parodė, kad gydymas du kartus per parą vartojama 150 mg dabigatrano eteksilato doze nenusileido gydymui varfarinu (esant ne prastesnio poveikio riboms: rizikos santykiui – 2,85, rizikos skirtumui – 2,8).

28 lentelė. Pirminės ir antrinės veiksmingumo vertinamųjų baigčių (VTE yra sudėtinė: GVT ir (arba) PE), vertintų tyrimo RE-MEDY metu iki pogydyminio laikotarpio pabaigos, analizė

	Dabigatrano eteksilatas 150 mg du kartus per parą	Varfarinas
Gydytų pacientų skaičius	1 430	1 426
Recidyvinė simptominė VTE ir su VTE susijusi mirtis	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Rizikos, palyginti su varfarinu, santykis (95 % pasikliautinis intervalas)	1,44 (0,78, 2,64)	
Ne prastesnio poveikio riba	2,85	
Reiškinį patyrusių pacientų skaičius 18-ąjį mėnesį	22	17
Bendra rizika 18-ąjį mėnesį (%)	1,7	1,4
Rizikos, palyginti su varfarinu, skirtumas (%)	0,4	
95 % pasikliautinis intervalas		
Ne prastesnio poveikio riba	2,8	
Antrinės vertinamosios baigtys		
Recidyvinė simptominė VTE ir mirtys dėl visų priežasčių	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95 % pasikliautinis intervalas	2,12, 3,95	1,77, 3,48
Simptominė GVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95 % pasikliautinis intervalas	0,69, 1,9	0,49, 1,55
Simptominė PE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95 % pasikliautinis intervalas	0,34, 1,28	0,11, 0,82
Su VTE susijusios mirtys	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 % pasikliautinis intervalas	0, 0,39	0, 0,39
Mirtys dėl visų priežasčių	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95 % pasikliautinis intervalas	0,69, 1,9	0,8, 2,07

Tyrimo RE-SONATE tikslas buvo nustatyti dabigatrano eteksilato, palyginti su placebo, pranašumą recidyvinių simptominių GVT ir (arba) PE profilaktikai pacientams, kurie jau baigė 6-18 mėnesių gydymą vitamino K antagonistais. Gydyti buvo numatyta 6 mėnesius 2 kartus per parą vartojama 150 mg dabigatrano eteksilato doze, nereikalaudant stebėjimo.

Tyrimas RE-SONATE parodė, kad recidyvinių simptominių GVT/PE reiškinių, įskaitant neišaiškintas mirtis, profilaktikai dabigatranas eteksilatas buvo pranašesnis už placebo ir kad gydymo laikotarpio riziką sumažino nuo 5,6 % iki 0,4 % (remiantis rizikos santykiu, santykinę riziką sumažino 92 %) ($p < 0,0001$). Pirminės vertinamosios baigties bei visų antrinių vertinamųjų baigčių visos antrinės ir jautrios analizės parodė, kad dabigatranas eteksilatas yra pranašesnis už placebo.

Tyrimas apėmė 12 mėnesių stebimąjį sekimą gydymą baigus. Tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimą nutraukus, poveikis išsilaikė iki stebimojo sekimo laikotarpio pabaigos. Tai rodo, kad pradinis gydymo dabigatranu eteksilatu poveikis buvo pastovus. Atoveiksmio efekto nebuvo. Stebimojo sekimo laikotarpio pabaigoje dabigatranu eteksilatu gydytiems pacientams VTE reiškinių dažnis buvo 6,9 %, placebo vartojusiai grupei – 10,7 % (rizikos santykis 0,61, 95 % PI 0,42, 0,88, p = 0,0082).

29 lentelė. Pirminės ir antrinės veiksmingumo vertinamųjų baigčių (VTE yra sudėtinė: GVT ir (arba) PE), vertintų tyrimo RE-SONATE metu iki pogydyminio laikotarpio pabaigos, analizė

	Dabigatranas eteksilatas 150 mg du kartus per parą	Placebas
Gydytų pacientų skaičius	681	662
Recidyvinė simptominė VTE ir susijusios mirtys	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Rizikos, palyginti su placebo, santykis (95 % pasikliautinis intervalas)	0,08 (0,02, 0,25)	
p reikšmė pranašumui	< 0,0001	
Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys		
Recidyvinė simptominė VTE ir mirtys dėl visų priežasčių	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95 % pasikliautinis intervalas	0,09, 1,28	3,97, 7,62
Simptominė GVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95 % pasikliautinis intervalas	0,04, 1,06	2,21, 5,17
Simptominė PE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95 % pasikliautinis intervalas	0, 0,82	1,16, 3,52
Su VTE susijusios mirtys	0 (0)	0 (0)
95 % pasikliautinis intervalas	0, 0,54	0, 0,56
Neišaiškintos mirtys	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % pasikliautinis intervalas	0, 0,54	0,04, 1,09
Mirtys dėl visų priežasčių	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % pasikliautinis intervalas	0, 0,54	0,04, 1,09

Tromboembolijos profilaktikos pacientams, kuriems implantuoti širdies vožtuvų protezai, klinikiniai tyrimai

II fazės tyrimu buvo tirtas dabigatrano eteksilato ir varfarino poveikis iš viso 252 pacientams, kuriems neseniai (t. y. šio buvimo ligoninėje laikotarpiu) buvo atlikta mechaninio širdies vožtuvo implantavimo operacija arba kuriems mechaninio širdies vožtuvo operacija buvo atlikta daugiau negu prieš 3 mėnesius. Gydant dabigatranu eteksilatu, tromboembolijos reiškinių (daugiausia insulto ir simptominės ar besimptomės vožtuvo protezo trombozės) bei kraujavimo reiškinių buvo daugiau, negu gydant varfarinu. Ankstyvuojų pooperaciniu laikotarpiu didysis kraujavimas, daugiausia hemoraginė perikardo eksudacija, pasireiškė ypač pacientams, kurie po širdies vožtuvo implantavimo operacijos dabigatrano eteksilato pradėjo vartoti anksti (t. y. trečią parą) (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija

VTE profilaktikos po didžiosios sąnario keitimo operacijos klinikiniai tyrimai

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems pasireiškia VNPV ir yra vienas ar daugiau rizikos veiksnių

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti referencinio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra dabigatrano eteksilato, tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis pirminės VTE profilaktikos indikacijai pacientams, kuriems atlikta planinė viso klubo sąnario arba viso kelio

sąnario keitimo operacija, ir insulto bei sisteminės embolijos profilaktikos indikacijai pacientams, sergantiems VNPV (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

VTE gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika pacientams vaikams

Tyrimas DIVERSITY atliktas, siekiant parodyti dabigatrano eteksilato veiksmingumą ir saugumą, palyginti su standartiniu gydymu (SG), taikomu gydant VTE pacientams vaikams nuo gimimo iki jaunesniems kaip 18 metų. Tyrimo dizainas – atvirasis, atsitiktinių imčių, paralelinių grupių tyrimas, kuriuo siekta nustatyti ne prastesnį vaistinio preparato poveikį. Dalyvavę pacientai atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 buvo atrinkti į amžiui tinkančios dabigatrano eteksilato farmacinės formos (kapsulių, dengtų granulių arba geriamojo tirpalo) grupę (dozę parenkant atsižvelgiant į amžių ir kūno svorį) arba SG grupę, vartojusią mažos molekulinės masės heparinus (MMMH) arba vitamino K antagonistus (VKA), arba fondaparinuksą (vienas 12 metų pacientas). Pirminė vertinamoji baigtis buvo sudėtinė, apimanti pacientus, kuriems visiškai ištirpo trombai, nepasikartoję VTE ir nenustatyta mirties dėl VTE. Neįtraukimo kriterijai apėmė aktyvų meningitą, encefalitą ir intrakranijinį abscesą. Atsitiktinių imčių būdu atrinkti iš viso 267 pacientai. 176 pacientai iš jų gydyti dabigatranu eteksilatu, o 90 pacientų taikytas SG (1 atsitiktinių imčių būdu atrinktas pacientas nebuvo gydomas).

168 pacientai buvo nuo 12 iki jaunesni kaip 18 metų amžiaus, 64 pacientai – nuo 2 iki jaunesni kaip 12 metų amžiaus, o 35 pacientai – jaunesni kaip 2 metų amžiaus.

Iš 267 atsitiktinių imčių būdu suskirstytų pacientų, 81 pacientas (45,8 %) dabigatrano eteksilato grupėje ir 38 pacientai (42,2 %) SG grupėje atitiko sudėtinės pirminės vertinamosios baigties kriterijus (visiškas trombozės ištyrimas, VTE pasikartojimo nebuvimas ir mirties dėl VTE nebuvimas).

Atitinkamas dažnio skirtumas parodė, kad gydymo dabigatranu eteksilatu poveikis ne prastesnis nei SG. Apskritai, nuoseklūs rezultatai stebėti ir visuose pogrupiuose: pogrupiuose pagal amžių, lytį, regioną ir tam tikrų rizikos faktorių buvimą reikšmingų gydymo poveikio skirtumų nenustatyta.

Tiriant 3 skirtingo amžiaus sluoksnius, pacientų, atitinkusių pirminės vertinamosios baigties kriterijus dabigatrano eteksilato ir SG grupėse atitinkamai buvo 13 iš 22 (59,1 %) bei 7 iš 13 (53,8 %) pacientų nuo gimimo iki < 2 metų amžiaus grupėje, 21 iš 43 (48,8 %) bei 12 iš 21 (57,1 %) pacientų nuo 2 iki < 12 metų amžiaus grupėje ir 47 iš 112 (42,0 %) bei 19 iš 56 (33,9 %) pacientų nuo 12 iki < 18 metų amžiaus grupėje.

Pagal pranešimus, nepriklausomo vertinimo komiteto išnagrinėti ir įvertinti didžiojo kraujavimo atvejai nustatyti 4 pacientams (2,3 %) dabigatrano eteksilato grupėje ir 2 pacientams (2,2 %) SG grupėje. Statistiškai reikšmingo laiko iki pirmojo didžiojo kraujavimo reiškinio skirtumo nenustatyta. Trisdešimt aštuoniems pacientams (21,6 %) dabigatrano eteksilato grupėje ir 22 pacientams (24,4 %) SG grupėje nustatyta nepriklausomai išnagrinėtų ir įvertintų įvairaus pobūdžio kraujavimo reiškinų, kurių dauguma priskirti lengvų kategorijai. Sudėtinė nepriklausomai išnagrinėto ir įvertinto didžiojo kraujavimo reiškinio (DKR) arba kliniškai reikšmingo ne didžiojo (KRND) kraujavimo vertinamoji baigtis (taikant gydymą) nustatyta 6 (3,4 %) dabigatrano eteksilato grupės pacientams ir 3 (3,3 %) SG grupės pacientams.

Atvirasis, vienos grupės perspektyvinis saugumo kohortos, daugiacentris III fazės tyrimas (1160.108) atliktas siekiant įvertinti dabigatrano eteksilato, skiriamo VTE pasikartojimo profilaktikai pacientams vaikams nuo gimimo iki jaunesniems kaip 18 metų. Į šį tyrimą buvo galima įtraukti pacientus, kuriems reikėjo papildomos antikoaguliacinės terapijos dėl išlikusių klinikinių rizikos veiksnių po pradinio patvirtintos VTE gydymo (ne trumpesnio kaip 3 mėnesių) arba po DIVERSITY tyrimo baigimo.

Tinkami dalyvauti pacientai gavo pagal amžių ir kūno svorį nustatytas amžiui tinkamos farmacinės formos (kapsules, dengtas granules arba geriamąjį tirpalą) dabigatrano eteksilato dozes, kurias vartojo iki išnyks klinikinės rizikos veiksniai arba ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Pirminės tyrimo vertinamosios baigtys apėmė VTE pasikartojimą, didžiojo ir lengvo kraujavimo reiškinius ir mirštamumą (bendrąjį ir susijusį su trombozės arba tromboembolijos reiškiniais) 6-ąjį ir 12-ąjį mėnesiais. Su reiškiniais susijusius padarinius koduoti būdu nagrinėjo nepriklausomas vertinimo komitetas.

Tyrimą pradėjo iš viso 214 pacientų; iš jų 162 pacientai buvo 1-ajame amžiaus sluoksnyje (nuo 12 iki jaunesni kaip 18 metų), 43 pacientai – 2-ajame amžiaus sluoksnyje (nuo 2 iki jaunesni kaip 12 metų) ir 9 pacientai – 3-iajame amžiaus sluoksnyje (nuo gimimo iki jaunesni kaip 2 metų). Gydymo laikotarpiu 3 pacientai (1,4 %) patyrė nepriklausomo komiteto išnagrinėtą ir patvirtintą VTE pasikartojimą per pirmuosius 12 mėnesių po gydymo pradžios. Per pirmuosius 12 gydymo mėnesių apie kraujavimo reiškinius, kuriuos išnagrinėjo ir patvirtino nepriklausomas komitetas, pranešė 48 pacientai (22,5 %).

Didžioji dalis kraujavimo reiškinių buvo lengvi. 3 pacientams (1,4 %) nepriklausomai išnagrinėtas ir patvirtintas didžiojo kraujavimo reiškinys pasireiškė per pirmuosius 12 mėnesių. Pagal pranešimus, 3 pacientams (1,4 %) nepriklausomo komiteto išnagrinėtas ir patvirtintas KRND kraujavimas pasireiškė per pirmuosius 12 mėnesių. Su gydymu susijusių mirčių nenustatyta. Gydymo laikotarpiu 3 pacientams (1,4 %) pasireiškė potrombozinis sindromas (PTS) arba PTS pasunkėjo per pirmuosius 12 mėnesių.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Išgertas dabigatranas eteksilatas greitai ir visas verčiamas dabigatranu, kuris yra aktyvi forma kraujo plazmoje. Provaisto dabigatrano eteksilato skaldymas esterazės katalizuojama hidrolize į aktyvią medžiagą dabigatraną yra vyraujanti metabolizmo reakcija. Dabigatrano eteksilato išgėrus, absoliutus biologinis dabigatrano prieinamumas yra maždaug 6,5 %.

Dabigatrano eteksilato išgėrusių sveikų savanorių kraujo plazmoje dabigatrano farmakokinetikai būdinga tai, kad jo koncentracija kraujo plazmoje didėja greitai ir didžiausia ($C_{\max}$) tampa per 0,5-2 val. po pavartojimo.

Absorbcija

Tyrimo, kuriuo buvo nustatoma 1-3 val. laikotarpiu po operacijos pavartoto dabigatrano eteksilato absorbcija, rezultatai rodo, kad absorbcija, palyginti su vykstančia sveikų savanorių organizme, santykinai yra lėta, koncentracijos kitimas kraujo plazmoje priklauso nuo laiko yra lygus, be didelio didžiausios koncentracijos padidėjimo. Preparato išgėrus pooperaciniu laikotarpiu, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje atsiranda po 6 val., kadangi įtaką absorbcijai daro kai kurie veiksniai, pvz., anestezija, virškinimo trakto parazė ir operacija, nepriklausomai nuo geriamosios vaistinio preparato farmacinės formos. Tolesnio tyrimo metu buvo įrodyta, kad lėta ir uždelsta absorbcija paprastai būna tik operacijos dieną. Kitomis dienomis dabigatranas absorbuojamas greitai, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje atsiranda po 2 val.

Maistas biologiniam dabigatrano eteksilato prieinamumui įtakos nedaro, tačiau laiką, per kurį koncentracija kraujo plazmoje tampa didžiausia, pailgina 2 val.

$C_{\max}$ ir AUC buvo proporcingi dozei.

Per burną pavartoto vaistinio preparato biologinis prieinamumas po vienkartinės dozės pavartojimo gali padidėti 75 %, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai – 37 %, palyginti su referencinės kapsulės, kai granulės geriamos nesupiltos į kapsulės apvalkalą, kuriame yra hidroksipropilmetilceliuliozės (HPMC). Taigi klinikinio vartojimo metu visada būtina išsaugoti kapsulių, kuriose yra HPMC, vientisumą, kad netyčia nepadidėtų biologinis dabigatrano eteksilato prieinamumas (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Nustatyta, kad nepriklausomai nuo koncentracijos dydžio prie žmogaus kraujo plazmos baltymų dabigatrano prisijungia mažai (34-35 %). Dabigatrano pasiskirstymo tūris, t. y. 60-70 l, viršija bendrą organizmo vandens tūrį, vadinasi, audiniuose medikamento pasiskirstymas yra saikingas.

Biotransformacija

Dabigatrano metabolizmas ir išsiskyrimas buvo tirti sveikų vyrų, kuriems viena radioaktyviaisiais izotopais žymėto preparato dozė buvo suleista į veną, organizme. Dozę suleidus į veną, daugiausiai (85 %) su dabigatranu susijusio radioaktyvumo buvo pašalinta su šlapimu. Su išmatomis išsiskyrė 6 % dozės. Per pirmas 168 val. po dozės suleidimo išsiskyrė 88-94 % bendro radioaktyvumo. Dabigatranas yra konjugacijos, kurios metu susidaro farmakologiškai aktyvūs acilgliukuronidai, substratas. Yra 4 padėčių izomerai: 1-O, 2-O, 3-O, 4-O, kurių kiekvienas sudaro mažiau kaip 10 % bendro dabigatrano kiekio kraujo plazmoje. Labai mažas kitokių metabolitų kiekis buvo nustatytas tik

labai jautriu analizės metodu. Daugiausiai dabigatrano išsiskiria nepakitusio su šlapimu, išsiskyrimo greitis – maždaug 100 ml/min. (atitinka glomerulų filtracijos greitį).

Eliminacija

Dabigatrano koncentracijos mažėjimas kraujo plazmoje yra biekspontinis, o vidutinis galutinės pusinės eliminacijos laikas yra 11 val. Po daugkartinių dozių vartojimo galutinės pusinės eliminacijos laikas buvo 12–14 val. Pusinės eliminacijos iš kraujo plazmos laikas nuo dozės dydžio nepriklauso. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, pusinės eliminacijos iš kraujo plazmos laikas pailgėja (žr. 30 lentelę).

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

I fazės tyrimų metu dabigatrano eteksilato išgėrusių suaugusių savanorių, sergančių vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumu (KrKl 30-50 ml/min.), organizme dabigatrano ekspozicija (AUC) buvo maždaug 2,7 karto didesnė negu inkstų nepakankamumu nesergančių tiriamųjų.

Mažo skaičiaus suaugusių savanorių, sergančių sunkiu inkstų nepakankamumu (KrKl 10 - 30 ml/min.), organizme dabigatrano ekspozicija (AUC) buvo apie 6 kartus didesnė, o pusinė eliminacija maždaug 2 kartus ilgesnė, negu inkstų nepakankamumu nesergančios populiacijos žmonių (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius).

30 lentelė. Bendro dabigatrano pusinė eliminacija sveikų tiriamųjų ir tiriamųjų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, organizme

Glomerulų filtracijos greitis (KrKl) [ml/min.]	Geometrinis pusinės eliminacijos laiko vidurkis (geometrinis variacijos koeficientas (gVK) %; svyravimo ribos) [val.]
> 80	13,4 (25,7 %; 11-21,6)
> 50-≤ 80	15,3 (42,7 %; 11,7-34,1)
> 30-≤ 50	18,4 (18,5 %; 13,3-23)
≤ 30	27,2 (15,3 %; 21,6-35)

Be to, dabigatrano ekspozicija (esant mažiausiai ir didžiausiai koncentracijai) buvo įvertinta perspektyviniu, atviru atsitiktinių imčių farmakokinetikos tyrimu, dalyvaujant nevožtuviniu prieširdžių virpėjimu (NVPV) sergantiems pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (apibrėžtas kaip 15-30 ml/min. kreatinino klirensas [KrKl]) ir buvo skiriama po 75 mg dabigatrano eteksilato du kartus per parą. Taikant šį dozavimo režimą, geometrinis mažiausios koncentracijos vidurkis, išmatuotas prieš pat vartojant kitą dozę, buvo 155 ng/ml (geometrinis variacijos koeficientas (gVK) – 76,9 %), o geometrinis didžiausios koncentracijos vidurkis, išmatuotas praėjus dviem valandoms po paskutinės dozės pavartojimo, buvo 202 ng/ml (gVK – 70,6 %).

Dabigatrano klirensas hemodializės metu buvo tirtas galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) sergančių 7 suaugusių pacientų, nepatiriančių prieširdžių virpėjimo, organizme. Dializė buvo daroma 700 ml/min. dializato srovės greičiu 4 valandas ir kraujo srovės greitis buvo 200 ml/min. arba 350-390 ml/min. Tai lėmė dabigatrano koncentracijos pašalinimą atitinkamai nuo 50 % iki 60 %. Dialize pašalinamos medžiagos kiekis yra proporcingas kraujo srovės greičiui, kuris siekia iki 300 ml/min. Antikoaguliacinis dabigatrano poveikis silpnėjo su koncentracijos kraujyje mažėjimu. Santykiui tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos ši procedūra poveikio nedarė.

Tyrimo RE-LY metu KrKl mediana buvo 68,4 ml/min. Maždaug pusės tyrime RE-LY dalyvavusių pacientų KrKl buvo > 50 bet < 80 ml/min. Pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas (KrKl nuo 30 iki 50 ml/min.), kraujo plazmoje dabigatrano koncentracija prieš dozės vartojimą ir po jo buvo atitinkamai vidutiniškai 2,29 karto ir 1,81 karto didesnė negu pacientų, kurių inkstų funkcija nesutrikusi (KrKl ≥ 80 ml/min.).

Tyrimo RE-COVER metu tiriamųjų KrKl mediana buvo 100,3 ml/min. 21,7 % pacientų buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl > 50 – < 80 ml/min.), 4,5 % – vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 30-50 ml/min.). Pacientų, kuriems buvo lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, kraujo plazmoje pusiausvyrinė dabigatrano koncentracija prieš kitos dozės vartojimą buvo atitinkamai 1,7 karto ir 3,4 karto didesnė negu pacientų, kurių KrKl > 80 ml/min. Panašios KrKl reikšmės buvo nustatytos ir tyrimo RE-COVER II metu.

Tyrimų RE-MEDY ir RE-SONATE metu tiriamųjų KrKl mediana buvo atitinkamai 99 ml/min. ir 99,7 ml/min. Iš tyrimuose RE-MEDY ir RE-SONATE dalyvavusių pacientų atitinkamai 22,9 % ir 22,5 % KrKl buvo > 50 – < 80 ml/min., 4,1 % ir 4,8 % – 30-50 ml/min.

Senyvi pacientai

I fazės specifiniais farmakokinetikos tyrimais nustatyta, kad senyvų žmonių organizme AUC yra 40-60 % didesnis, o C_{max} daugiau negu 25 % didesnė negu jaunų žmonių.

Amžiaus įtaka dabigatrano ekspozicijai buvo patvirtinta tyrimu RE-LY, kurio metu mažiausia dabigatrano koncentracija ≥ 75 metų žmonių organizme buvo maždaug 31 %, < 65 metų žmonių organizme – maždaug 22 % mažesnė, negu žmonių, kurių amžius nuo 65 iki 75 metų (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

12 suaugusių tiriamųjų, sergančių vidutinio sunkumo kepenų funkcijos nepakankamumu (*Child Pugh* klasė B), organizme dabigatrano farmakokinetika buvo panaši į farmakokinetiką 12 kontrolinės grupės pacientų organizme (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kūno svoris

Suaugusių pacientų, sveriančių > 100 kg, organizme mažiausia dabigatrano koncentracija buvo maždaug 20 % mažesnė negu pacientų, sveriančių 50-100 kg. Dauguma (80,8 %) pacientų priklausė svorio nuo ≥ 50 iki < 100 kg kategorijai, jų organizme aiškių skirtumų nenustatyta (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Klinikinių duomenų apie farmakokinetiką suaugusių pacientų, sveriančių < 50 kg, organizme, yra mažai.

Lytis

Pirminės VTE profilaktikos tyrimų metu moterų organizme aktyvios medžiagos ekspozicija buvo maždaug 40 % – 50 % didesnė negu vyrų, tačiau dėl to dozę keisti nerekomenduojama. Prieširdžių virpėjimu sergančių moterų organizme tiek mažiausia koncentracija, tiek koncentracija po dozės pavartojimo buvo 30 % mažesnė. Dozę keisti nėra būtina (žr. 4.2 skyrių).

Etninė grupė

Priklausomai nuo etninės grupės kliniškai reikšmingų dabigatrano farmakokinetikos ir farmakodinamikos skirtumų europidų, afroamerikiečių, ispanų, japonų ar kinų organizme nepastebėta.

Vaikų populiacija

Dabigatraną eteksilatą vartojant per burną pagal protokole nurodytą dozavimo algoritmą, susidarė ekspozicija, kuri įėjo į diapazoną, stebėtą suaugusiesiems, sergantiems GVT / PE. Remiantis jungtine tyrimų DIVERSITY ir 1160.108 farmakokinetikos duomenų analize, stebėtasis geometrinis mažiausios ekspozicijos verčių vidurkis VTE sergantiems pacientams vaikams nuo 0 iki < 2 metų siekė 53,9 ng/ml, nuo 2 iki < 12 metų – 63 ng/ml, o nuo 12 iki < 18 metų – 99,1 ng/ml.

Farmakokinetinė sąveika

Kad dabigatranas eteksilas slopintų ar indukuotų svarbiausius citochromo P 450 izofermentus, sąveikos tyrimų *in vitro* duomenys nerodo. Tai patvirtina ir tyrimai *in vivo* su sveikais savanoriais, kurių organizme sąveikos su šiomis aktyviomis medžiagomis: atorvastatinu (sąveika per CYP 3A4), digoksinu (sąveika per nešiklį P-glikoproteiną) ar diklofenaku (sąveika per CYP 2C9), nepastebėta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu pastebėtas poveikis priklausė nuo perdėto farmakodinaminio dabigatrano poveikio.

Tiriant poveikį patelių vaisingumui nustatyta, kad nuo 70 mg/kg kūno svorio dozės (ekspozicija 5 kartus didesnė už ekspoziciją žmogaus kraujo plazmoje) sumažėjo implantacijos dažnis, padažnėjo embriono gaišimas prieš implantaciją. Tokios dozės, kokios sukėlė toksinį poveikį žiurkių ir triušių vaikingai patelei (ekspozicija 5-10 kartų didesnė už ekspoziciją žmogaus kraujo plazmoje), mažino vaisiaus kūno svorį ir gyvybingumą, didino vaisiaus pokyčius. Poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimų metu tokios dozės, kokios darė toksinį poveikį vaikingai patelei (ekspozicija buvo 4 kartus didesnė už ekspoziciją žmogaus kraujo plazmoje), dažnino vaisiaus gaišimą.

Toksinio poveikio jaunikliams tyrime, atliktame su *Han Wistar* žiurkėmis, gaišimas buvo susijęs su kraujavimo reiškiniiais esant panašioms ekspozicijos vėrtėms, kaip stebėtos suaugusiems gyvūnams. Manoma, kad suaugusių ir jauniklių žiurkių gaišimas susijęs su perdėtu farmakologiniu dabigatrano poveikiu bei su mechaninės jėgos naudojimu sušeriant dozę ir atliekant kitus tvarkymo veiksmus. Toksinio poveikio jaunikliams tyrimas neparodė nei didesnio jautrumo toksiniam poveikiui, nei bet kokio toksinio poveikio, būdingo tik jauniems gyvūnams.

Toksinio poveikio žiurkėms ir pelėms visu jų gyvavimo laikotarpiu tyrimų metu ne didesnės kaip 200 mg/kg dabigatrano dozės tumorigeninio poveikio nedarė.

Aktyvioji dabigatrano eteksilato mesilato dalis dabigatranas yra išliekantis aplinkoje.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Vyno rūgštis (E334)

Hipromeliozė (E464)

Talkas (E553b)

Hidroksipropilceliuliozė (E463)

Kroskarmeliozės natrio druska (E468)

Magnio stearatas (E572)

Kapsulės apvalkalas

Titano dioksidas (E171)

Indigokarminas (E464)

Hipromeliozė

Juodas rašalas

Šelakas (E904)

Propilenglikolis (E1520)

Juodasis geležies oksidas (E172)

Kalio hidroksidas (E525)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Buteliukas: pirmą kartą atidarius: 60 dienų

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

OPA/aliuminio/sausiklio PE-PET/aliuminio/PE lizdinės plokštelės, kuriose yra 10, 30, 60, 100 arba 180 kietųjų kapsulių, supakuotų į dėžutes.

OPA/aliuminio/sausiklio PE-PET/aliuminio/PE perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, kuriose yra 10 × 1, 30 × 1, 60 × 1, 100 × 1 arba 180 × 1 kietųjų kapsulių, supakuotų į dėžutes

Polipropileninis buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, kuriame yra 60 kietųjų kapsulių, supakuotų į dėžutę.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n

Edifici Est, 6a Planta

Barcelona, 08039

Ispanija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data : 2023 m. gegužės 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dabigatran etexilate Accord 150 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra dabigatrano eteksilato mesilato, atitinkančio 150 mg dabigatrano eteksilato (*dabigatranum etexilatum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė).

„0“ dydžio (maždaug 22 × 8 mm) kapsulė su baltu nepermatomu dangteliu, ant kurio išspausdinta „MD“, ir baltu nepermatomu korpusu, ant kurio juodu rašalu išspausdinta „150“, pripildyta baltai gelsvų žirnelių ir šviesiai geltonų granulių mišiniu.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems žmonėms, sergantiems su vožtuvų liga nesusijusiu prieširdžių virpėjimu (NVPV), jeigu yra vienas arba daugiau rizikos veiksnių, tokių kaip ankstesnis insultas ar praeinantysis smegenų išemijos priepuolis (PSIP), ≥ 75 metų amžius, širdies nepakankamumas (≥ 2 klasės pagal NYHA klasifikaciją), cukrinis diabetas, hipertenzija.

Giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) gydymas bei recidyvinių GVT ir PE profilaktika suaugusiems.

Venų tromboembolinių (VTE) reiškinių gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika pacientams vaikams nuo to laiko, kai vaikas gali nuryti minkštą maistą, iki jaunesnio kaip 18 metų amžiaus.

Kokios farmacinės formos dozės tinka atitinkamam amžiui, žr. 4.2 skyriuje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Dabigatran etexilate Accord kietas kapsules galima skirti suaugusiems ir pacientams vaikams, kurie yra 8 metų arba vyresni ir kurie gali nuryti visą kapsulę. Šiai populiacijai gali būti tinkamesnės taikyti kitos farmacinės formos, tokios kaip dengtos granulės, kurias galima skirti jaunesniems kaip 12 metų vaikams, jeigu vaikas gali nuryti minkštą maistą.

Keičiant vienos formos vaistinį preparatą kita, gali reikėti pakeisti skiriamą dozę. Dozę, nurodytą atitinkamos formos dozavimo lentelėje, reikia skirti pagal vaiko kūno svorį ir amžių.

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems žmonėms, sergantiems NVPV, jeigu yra vienas arba daugiau rizikos veiksnių (IPPV)
GVT ir PE gydymas bei recidyvinių GVT ir PE (GVT/PE) profilaktika suaugusiems

Rekomenduojamos dabigatrano eteksilato dozės IPPV, GVT ir PE indikacijoms nurodytos 1 lentelėje.

1 lentelė. Dozės rekomendacijos IPPV, GVT ir PE

	Rekomenduojama dozė
Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems žmonėms, sergantiems NVPV, jeigu yra vienas arba daugiau rizikos veiksnių (IPPV)	300 mg dabigatrano eteksilato, vartojamo po vieną 150 mg kapsulę du kartus per parą
GVT ir PE gydymas bei recidyvinių GVT ir PE (GVT/PE) profilaktika suaugusiesiems	300 mg dabigatrano eteksilato, vartojamo po vieną 150 mg kapsulę du kartus per parą po ne mažiau kaip 5 parų gydymo parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais
<u>Rekomenduojamas dozės mažinimas</u>	
Pacientams, kuriems ≥ 80 metų	220 mg dabigatrano eteksilato paros dozė, vartojama po vieną 110 mg kapsulę du kartus per parą
Pacientams, kartu vartojantiems verapamilio	
<u>Apsvarstyti dozės mažinimą</u>	
Pacientams nuo 75 iki 80 metų	reikia rinktis 300 mg arba 220 mg dabigatrano eteksilato paros dozę, atsižvelgiant į konkrečiam pacientui kylančią tromboembolijos riziką ir kraujavimo riziką
Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 30-50 ml/min.)	
Pacientams, sergantiems gastritu, ezofagitu arba gastroezofaginiu refliksu	
Kitiems pacientams, kuriems kyla didesnė kraujavimo rizika	

Rekomendacija GVT/PE gydyti 220 mg dabigatrano eteksilato doze, kuri vartojama po vieną 110 mg kapsulę 2 kartus per parą, yra paremta farmakokinetikos ir farmakodinamikos analize, šios klinikinės programos metu toks gydymas netirtas. Daugiau informacijos pateikta toliau bei 4.4, 4.5, 5.1 ir 5.2 skyriuose.

Pacientą reikia informuoti, kad pasireiškus dabigatrano eteksilato netoleravimui būtina nedelsiant kreiptis į gydančią gydytoją, kad skirtų kitokią priimtina gydymą su prieširdžių virpėjimu susijusio insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai arba dėl GVT/PE.

Inkstų funkcijos vertinimas prieš gydymą dabigatranu eteksilatu ir jo metu

Visiems pacientams, o ypač senyviems (> 75 metų), nes šioje amžiaus grupėje gali būti dažnai sutrikusi inkstų funkcija:

- inkstų funkcija turi būti įvertinta apskaičiuojant kreatinino klirensą (KrKl) prieš gydymo dabigatranu eteksilatu pradžią, siekiant, kad vaistinio preparato neprarėtų vartoti pacientai, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (t. y. $\text{KrKl} < 30 \text{ ml/min.}$) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius);
- inkstų funkciją reikia tirti ir tuo atveju, jei manoma, kad gydymo metu ji silpnėja (pvz., pasireiškia hipovolemija, dehidracija ar kartu vartojama tam tikrų vaistinių preparatų).

Papildomi reikalavimai pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, ir pacientams, kurie yra vyresni kaip 75 metų:

- gydymo dabigatranu eteksilatu metu inkstų funkciją reikia tirti mažiausiai kartą per metus arba pagal poreikį dažniau, jei yra tam tikra klinikinė būklė ir manoma, kad inkstų funkcija pablogėjo ar sutriko (pvz., pasireiškia hipovolemija, dehidracija ar kartu vartojama tam tikrų vaistinių preparatų).

Inkstų funkciją (KrKl ml/min.) reikia įvertinti Cockcroft-Gault metodu.

Vartojimo trukmė

Dabigatrano eteksilato vartojimo trukmė IPPV, GVT ir PE indikacijoms nurodyta 2 lentelėje.

2 lentelė. Vartojimo trukmė gydant IPPV ir GVT/PE

Indikacija	Vartojimo trukmė
IPPV	Gydymas tęsiamas ilgai.
GVT/PE	Gydymo trukmę kiekvienam pacientui reikia nustatyti atskirai, atidžiai įvertinus gydymo naudą, palyginti su kraujavimo rizika (žr. 4.4 skyrių). Trumpalaikis (bent 3 mėnesių) gydymas turi būti paremtas laikiniais rizikos veiksniais (pvz., neseniai patirta operacija, trauma, imobilizacija), ilgesnės trukmės – nuolatiniais rizikos veiksniais arba idiopatine GVT ar PE.

Praleista dozė

Praleistą dabigatrano eteksilato dozę galima gerti, jeigu iki kitos dozės vartojimo laiko yra likusios ne mažiau kaip 6 val. Likus 6 valandoms arba mažiau, pamirštą dozę reikia praleisti.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukimas

Negalima nutraukti gydymo dabigatranu eteksilatu nepasitarus su gydytoju. Pacientams reikia nurodyti kreiptis į gydančią gydytoją, jeigu jiems pasireiškia su skrandžiu ir (arba) žarnynu susijusių simptomų, pvz., dispepsija (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo keitimas

Gydymo dabigatranu eteksilatu keitimas parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais: Parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais rekomenduojama pradėti gydyti praėjus 12 val. po paskutinės dabigatrano eteksilato dozės pavartojimo (žr. 4.5 skyrių).

Gydymo parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais keitimas dabigatranu eteksilatu: Parenteriniu būdu vartojamų antikoaguliantų vartojimą reikia nutraukti ir dabigatrano eteksilato vartojimą pradėti reikia likus 0-2 val. iki kitos alternatyvių vaistinių preparatų dozės vartojimo laiko, arba vartojimo nutraukimo metu, jeigu gydymas buvo nepertraukiamas, pvz., į veną leidžiamu nefrakcionuotu heparinu (NFH) (žr. 4.5 skyrių).

Gydymo dabigatranu eteksilatu keitimas vitamino K antagonistais (VKA)

Gydymo VKA pradžios laiką reikia koreguoti, atsižvelgiant į KrKl:

- jeigu $KrKl \geq 50$ ml/min., gydyti VKA reikia pradėti likus 3 paroms iki dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukimo;
- jeigu $KrKl \geq 30 - < 50$ ml/min., gydyti VKA reikia pradėti likus 2 paroms iki dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukimo.

Kadangi dabigatranas eteksilatas gali turėti įtakos tarptautiniam normalizuotam santykiui (TNS), todėl TNS geriau VKA poveikį atspindės tik praėjus mažiausiai 2 paroms po dabigatrano eteksilato vartojimo sustabdymo. Iki tol TNS reikšmės reikia interpretuoti atsargiai.

Gydymo VKA keitimas dabigatranu eteksilatu:

VKA vartojimą reikia nutraukti. Dabigatranu eteksilatu galima pradėti gydyti tuoj pat, kai tik $TNS \text{ tampa} < 2$.

Kardioversija (IPPV)

Atliekant kardioversiją, dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukti nereikia.

Prieširdžių virpėjimo kateterinė abliacija (IPPV)

Pacientams, vartojantiems po 150 mg dabigatrano eteksilato du kartus per parą, kateterinę abliaciją atlikti galima. Gydomo dabigatranu eteksilatu pertraukti nereikia (žr. 5.1 skyrių).

Perkutaninė koronarinė intervencija (PKI) taikant stentavimą (IPPV)

Nevožtuviniu prieširdžių virpėjimu sergančius pacientus, kuriems atliekama PKI taikant stentavimą, pasiekus hemostazę galima gydyti dabigatranu eteksilatu derinyje su antitrombocitiniais vaistiniais preparatais (žr. 5.1 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Dozės keitimą šiems pacientams žr. 1 lentelėje pirmiau.

Pacientams, kuriems yra kraujavimo rizika

Pacientus, kuriems padidėjusi kraujavimo rizika (žr. 4.4, 4.5, 5.1 ir 5.2 skyrius), reikia atidžiai kliniškai prižiūrėti (stebėti, ar neatsiranda kraujavimo ar anemijos požymių). Nustatęs kiekvienam pacientui naudos ir rizikos santykį, gydytojas dozę gali keisti (žr. 2 lentelę pirmiau). Kuriems pacientams dėl per didelės dabigatrano ekspozicijos padidėjo kraujavimo rizika, gali padėti nustatyti kraujo krešėjimo tyrimai (žr. 4.4 skyrių). Nustačius per didelę dabigatrano ekspoziciją, pacientus, kuriems yra didelė kraujavimo rizika, rekomenduojama gydyti sumažinta 220 mg paros doze, t. y. skirti vartoti po vieną 110 mg kapsulę 2 kartus per parą. Pasireiškus kliniškai reikšmingam kraujavimui, gydymą reikia pertraukti.

Pacientams, sergantiems gastritu, ezofagitu ar gastroezofaginiu refliksiu, galima apsvarstyti mažesnės dozės vartojimą, kadangi jiems yra padidėjusi didžiojo kraujavimo iš skrandžio ir žarnų rizika (žr. 2 lentelę pirmiau ir 4.4 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($\text{KrKl} < 30 \text{ ml/min.}$), dabigatranu eteksilatu gydyti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas ($\text{KrKl} 50 - \leq 80 \text{ ml/min.}$), dozę keisti nėra būtina. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ($\text{KrKl} 30-50 \text{ ml/min.}$), rekomenduojama dabigatrano eteksilato dozė irgi yra 300 mg, t. y. jiems reikia gerti po vieną 150 mg kapsulę 2 kartus per parą, tačiau pacientams, kuriems yra didelė kraujavimo rizika, dabigatrano eteksilato paros dozę reikia mažinti iki 220 mg, t. y. skirti vartoti po vieną 110 mg kapsulę 2 kartus per parą (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientus, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi, patariama atidžiai kliniškai prižiūrėti.

Dabigatrano eteksilato derinimas su P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriais, kurių poveikis silpnas arba vidutinio stiprumo, t. y. amjodaronu, chinidinu ar verapamilium

Derinant su amjodaronu ar chinidinu, dozę keisti nėra būtina (žr. 4.4, 4.5 ir 5.2 skyrius).

Kartu verapamilium gydomiems pacientams dozę rekomenduojama mažinti (žr. 2 lentelę pirmiau ir 4.4 bei 4.5 skyrius). Šiuo atveju dabigatrano eteksilato ir verapamilio reikia gerti tuo pat metu.

Kūno svoris

Dozę keisti nėra būtina (žr. 5.2 skyrių), tačiau < 50 kg sveriančius pacientus rekomenduojama atidžiai kliniškai prižiūrėti (žr. 4.4 skyrių).

Lytis

Dožę keisti nėra būtina (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Dabigatranas eteksilatas nėra skirtas vaikų populiacijai esant indikacijai „Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika pacientams, sergantiems NVPV“.

VTE gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika pacientams vaikams

Gydant VTE pacientams vaikams, gydymą reikia pradėti po ne trumpesnio kaip 5 dienų gydymo parenteriniu antikoaguliantu. VTE pasikartojimo profilaktikai gydymą reikia pradėti po ankstesnio gydymo.

Dabigatrano eteksilato kapsules reikia vartoti du kartus per parą: vieną dozę ryte ir vieną dozę vakare, kasdien maždaug tuo pačiu paros laiku. Reikia siekti išlaikyti maždaug 12 valandų dozavimo intervalą.

Rekomenduojama dabigatrano eteksilato kapsulių dozė priklauso nuo paciento kūno svorio ir amžiaus, kaip parodyta 3 lentelėje. Tęsiant gydymą dozę reikia koreguoti pagal kūno svorį ir amžių.

Dozavimo lentelėje nenurodytiems svorio ir amžiaus deriniams dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

3 lentelė. Dabigatrano eteksilato vienkartinė ir bendra paros dozės miligramais (mg) pagal paciento kūno svorį kilogramais (kg) ir amžių metais

Svorio / amžiaus deriniai		Viena dozė, mg	Bendra paros dozė, mg
Svoris kg	Amžius metais		
Nuo 11 iki < 13	Nuo 8 iki < 9	75	150
Nuo 13 iki < 16	Nuo 8 iki < 11	110	220
Nuo 16 iki < 21	Nuo 8 iki < 14	110	220
Nuo 21 iki < 26	Nuo 8 iki < 16	150	300
Nuo 26 iki < 31	Nuo 8 iki < 18	150	300
Nuo 31 iki < 41	Nuo 8 iki < 18	185	370
Nuo 41 iki < 51	Nuo 8 iki < 18	220	440
Nuo 51 iki < 61	Nuo 8 iki < 18	260	520
Nuo 61 iki < 71	Nuo 8 iki < 18	300	600
Nuo 71 iki < 81	Nuo 8 iki < 18	300	600
> 81	Nuo 10 iki < 18	300	600

Vienkartinės dozės, kurioms reikia daugiau nei vienos kapsulės derinių:

300 mg: dvi 150 mg kapsulės arba
keturios 75 mg kapsulės
260 mg: viena 110 mg plus viena 150 mg kapsulė arba
viena 110 mg plus dvi 75 mg kapsulės
220 mg: dvi 110 mg kapsulės
185 mg: viena 75 mg plus viena 110 mg kapsulė
150 mg: viena 150 mg kapsulė arba
dvi 75 mg kapsulės

Inkstų funkcijos vertinimas prieš gydymą ir jo metu

Prieš pradėdant gydymą reikia nustatyti apskaičiuotąjį glomerulų filtracijos greitį (aGFG) pagal *Schwartz* formulę (kreatinino įvertinimo metodas turi būti patikrintas vietos laboratorijoje).

Pacientus, kurių aGFG < 50 ml/min./1,73 m², dabigatranu eteksilatu gydyti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Pacientus vaikus, kurių aGFG ≥ 50 ml/min./1,73 m², reikia gydyti doze, parinkta pagal 3 lentelę.

Gydymo metu inkstų funkciją reikia įvertinti esant tam tikroms klinikinėms būklėms, kai įtariama, kad inkstų funkcija galėjo susilpnėti arba pablogėti (pvz., pasireiškus hipovolemijai, dehidracijai ar kartu vartojant tam tikrų vaistinių preparatų ir pan.).

Vartojimo trukmė

Gydymo trukmę kiekvienam pacientui reikia nustatyti atskirai, atsižvelgiant į naudos ir rizikos vertinimą.

Praleista dozė

Praleistą dabigatrano eteksilato dozę galima gerti, jeigu iki kitos dozės vartojimo laiko yra likusios ne mažiau kaip 6 val. Likus 6 valandoms arba mažiau, pamirštą dozę reikia praleisti. Jokiu būdu negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti atskiras praleistas dozes.

Dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukimas

Negalima nutraukti gydymo dabigatranu eteksilatu nepasitarus su gydytoju. Pacientams arba juos prižiūrintiems asmenims reikia nurodyti kreiptis į gydančią gydytoją, jeigu pacientui pasireiškia su skrandžiu ir (arba) žarnynu susijusių simptomų, pvz., dispepsija (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo keitimas

Gydymo dabigatranu eteksilatu keitimas parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais: Parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais rekomenduojama pradėti gydyti praėjus 12 val. po paskutinės dabigatrano eteksilato dozės pavartojimo (žr. 4.5 skyrių).

Gydymo parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais keitimas dabigatranu eteksilatu: Parenteriniu būdu vartojamų antikoaguliantų vartojimą reikia nutraukti ir dabigatrano eteksilato vartojimą pradėti reikia likus 0-2 val. iki kitos alternatyvių vaistinių preparatų dozės vartojimo laiko, arba vartojimo nutraukimo metu, jeigu gydymas buvo nepertraukiamas, pvz., į veną leidžiamu nefrakcionuotu heparinu (NFH) (žr. 4.5 skyrių).

Gydymo dabigatranu eteksilatu keitimas vitamino K antagonistais (VKA): Pacientai turi pradėti vartoti VKA likus 3 paroms iki dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukimo. Kadangi dabigatranas eteksilatas gali turėti įtakos tarptautiniam normalizuotam santykiui (TNS), todėl TNS geriau VKA poveikį atspindės tik praėjus mažiausiai 2 paroms po dabigatrano eteksilato vartojimo sustabdymo. Iki tol TNS reikšmės reikia interpretuoti atsargiai.

Gydymo VKA keitimas dabigatranu eteksilatu: VKA vartojimą reikia nutraukti. Dabigatranu eteksilatu galima pradėti gydyti tuoj pat, kai tik TNS tampa < 2.

Vartojimo metodas

Šis vaistinis preparatas skirtas vartoti per burną.

Kapsules galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Reikia nuryti visą kapsulę, užgeriant stikline vandens, kad lengviau patektų į skrandį.

Pacientus reikia įspėti, kad kapsulių neatvertų, kadangi tai gali didinti kraujavimo riziką (žr. 5.2 ir 6.6 skyrius).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($KrCl < 30$ ml/min.) suaugusiems pacientams.
- $aGFG < 50$ ml/min./1,73 m² pacientams vaikams.
- Aktyvus kliniškai reikšmingas kraujavimas.
- Pažaida ar būklė, laikoma reikšmingu didžiojo kraujavimo rizikos veiksniu. Tai gali būti esamas arba neseniai buvęs virškinimo trakto išopėjimas, esamas piktybinis navikas, keliantis didelę kraujavimo riziką, neseniai patirta galvos smegenų arba stuburo trauma, neseniai atlikta galvos smegenų, stuburo arba akių operacija, neseniai patirta intrakranijinė hemoragija, žinoma arba įtariama stemplės varikozė, arterijų ir venų sklaidos trūkumai, kraujagyslių aneurizma arba didesni nugaros arba galvos smegenų vidinių kraujagyslių sklaidos trūkumai.
- Vartojimas kartu su bet kokių kitokių antikoagulantų, pvz., nefrakcionuotu heparinu (NFH), mažo molekulinio svorio heparinais (enoksaparinu, dalteparinu ir kt.), heparino dariniais (fondaparinksu ir kt.), geriamaisiais antikoagulantais (varfarinu, rivaroksabanu, apiksabanu ir kt.), išskyrus specifines aplinkybes. Tai atvejai, kai keičiamas gydymas antikoagulantais (žr. 4.2 skyrių), kai gydoma tokiais NFH dozėmis, kokios būtinos centrinės venos ar arterijos kateterį palaikyti atvirą, arba kai NFH vartojamas atliekant prieširdžių virpėjimo kateterinę abliaciją (žr. 4.5 skyrių).
- Kepenų funkcijos sutrikimas arba kepenų liga, galintys turėti kokios nors įtakos išgyvenamumui.
- Vartojimas kartu su šiais stipriais P-glikoproteino inhibitoriais: sisteminio poveikio ketokonazolu, ciklosporinu, itraconazolu, dronedaronu ir fiksuotų dozių glekapreviro / pibrentasviro deriniu (žr. 4.5 skyrių).
- Širdies vožtuvų protezai, reikalaujantys gydymo antikoagulantais (žr. 5.1 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimo rizika

Jeigu yra būklė, susijusi su kraujavimo rizikos padidėjimu arba jeigu kartu vartojama vaistinių preparatų, kurie hemostazei poveikį daro slopindami trombocitų agregaciją, dabigatranu eteksilatu reikia gydyti atsargiai. Gydymo metu kraujavimas gali prasidėti bet kokioje organizmo vietoje. Jeigu dėl neaiškių priežasčių sumažėja hemoglobino kiekis ir (arba) hematokrito rodmenys arba kraujospūdis, reikia ieškoti kraujavimo vietos.

Gyvybei pavojingo arba nekontroliuojamo kraujavimo atveju, kai būtina greitai panaikinti antikoaguliacinį dabigatrano poveikį, suaugusiems pacientams tinka specifinis neutralizuojantis vaistinis preparatas idarucizumabas. Idarucizumabo veiksmingumas ir saugumas pacientams vaikams neištirti. Dabigatraną galima pašalinti hemodializės būdu. Kiti galimi būdai suaugusiems pacientams – šviežio viso kraujo arba šviežios šaldytos plazmos, krešėjimo faktorių koncentratų (aktyvintų arba neaktyvintų), rekombinantinio VIIa faktoriaus arba trombocitų koncentratų skyrimas (dar žr. 4.9 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu dabigatrano eteksilato vartojimas buvo susijęs su didžiojo kraujavimo į skrandį ir žarnas dažnio padidėjimu. Padidėjusi rizika nustatyta senyviems (≥ 75 metų) žmonėms, vartojusiems Dabigatran etexilate Accord du kartus per parą. Kiti rizikos veiksniai (taip pat žr. 4 lentelę) buvo vartojimas kartu su trombocitų agregacijos inhibitoriais, pvz., klopidoogreliu ir

acetilsalicilo rūgštimi (ASR) ar nesteroidiniais vaistiniais preparatais nuo uždegimo (NVPNU), taip pat ezofagitas, gastritas ar gastroezofaginis refliuksas.

Rizikos veiksniai

4-ojoje lentelėje yra pateikti veiksniai, galintys didinti kraujavimo riziką.

4 lentelė. Veiksniai, galintys didinti kraujavimo riziką

	Rizikos veiksniai
Farmakodinamikos ir farmakokinetikos veiksniai	≥ 75 metų amžius
Veiksniai, didinantys dabigatrano kiekį kraujo plazmoje	<u>Svarbūs</u> • Vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 30-50 ml/min.) suaugusiems pacientams • Stiprūs P-glikoproteino inhibitoriai (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius) • Kartu vartojami silpni arba vidutinio stiprumo P-glikoproteino inhibitoriai (pvz., amjodaronas, verapamilis, chinidinas ir tikagreloras; žr. 4.5 skyrių) <u>Mažiau svarbūs</u> • Mažas (< 50 kg) kūno svoris suaugusiems pacientams
Farmakodinaminė sąveika (žr. 4.5 skyrių)	• ASR ir kiti trombocitų agregacijos inhibitoriai, pvz., klopidoogrelis • NVPNU • SSRI arba SNRI • Kitokie vaistiniai preparatai, galintys sutrikdyti hemostazę
Ligos ar procedūros, susijusios su specifine kraujavimo rizika	• Įgimti arba įgyti kraujo krešėjimo sutrikimai • Trombocitopenija arba funkcinis trombocitų trūkumas • Neseniai atlikta biopsija ar patirta didesnė trauma • Bakterinis endokarditas • Ezofagitas, gastritas ar gastroezofaginis refliuksas

Apie suaugusių pacientų, sveriančių < 50 kg, gydymą duomenys yra riboti (žr. 5.2 skyrių).

Dabigatrano eteksilato vartojimas kartu su P-gp inhibitoriais pacientų vaikų populiacijoje netirtas, tačiau tokiu atveju gali padidėti kraujavimo rizika (žr. 4.5 skyrių).

Atsargumo priemonės dėl hemoragijos rizikos ir jos valdymas

Kaip valdyti kraujavimo komplikacijas, žr. 4.9 skyrių.

Naudos ir rizikos įvertinimas

Reikšmingai didžiojo kraujavimo riziką didinančių sužeidimų, būklių, procedūrų ir (arba) gydymo vaistiniaisi preparatais (pvz., NVPNU, antitrombocitiniais preparatais, selektyviais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais ar neselektyviais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais, žr. 4.5 skyrių)

atvejais būtina atidžiai įvertinti naudos ir rizikos santykį. Dabigatranu eteksilatu galima gydyti tik nustačius, kad nauda persveria kraujavimo riziką.

Klinikinių duomenų apie pacientus vaikus, turinčius rizikos veiksnių, įskaitant sergančius aktyviu meningitu, encefalitu bei turinčius intrakranijinį abscesą, yra nedaug (žr. 5.1 skyrių). Tokius pacientus dabigatranu eteksilatu galima gydyti tik nustačius, kad tikėtina nauda persveria kraujavimo riziką.

Atidi klinikinė priežiūra

Visą gydymo laikotarpį rekomenduojama atidžiai stebėti, ar neatsiranda kraujavimo ar anemijos požymių, ypač tuo atveju, jeigu yra ir rizikos veiksnių (žr. 4 lentelę pirmiau). Gydant dabigatranu eteksilatu kartu su verapamilium, amjodaronu, chinidinu arba klaritromicinu (P-gp inhibitoriais), pacientus, ypač tuos, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi, rekomenduojama atidžiai kliniškai prižiūrėti, ypač pasireiškus kraujavimui (žr. 4.5 skyrių).

Dėl hemoragijos rizikos rekomenduojama atidžiai stebėti pacientus, kartu vartojančius NVPNU (žr. 4.5 skyrių).

Dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukimas

Pacientams, kuriems pasireiškė ūminis inkstų nepakankamumas, dabigatrano eteksilato vartojimą būtina nutraukti (taip pat žr. 4.3 skyrių).

Jeigu prasideda stiprus kraujavimas, gydymą būtina nutraukti, nustatyti kraujavimo vietą ir suaugusiems pacientams galima apsvarstyti gydymo specifiniu poveikį neutralizuojančiu vaistiniu preparatu (idarucizumabu) galimybę. Idarucizumabo veiksmingumas ir saugumas pacientams vaikams neištirti. Dabigatraną galima pašalinti hemodializės būdu.

Protonų siurblio inhibitorių vartojimas

Siekiant išvengti kraujavimo iš skrandžio ir žarnų, galima apsvarstyti protonų siurblio inhibitorių (PSI) skyrimą. Pacientų vaikų atveju reikia vadovautis vietinėmis protonų siurblio inhibitorių informacinių dokumentų rekomendacijomis.

Laboratorinių kraujo krešėjimo tyrimų rodmenys

Nors gydant šiuo vaistiniu preparatu nusistovėjusia praktika sekti antikoaguliacinį poveikį paprastai nereikalaujama, tais atvejais, kai yra papildomų rizikos veiksnių, nuo dabigatrano priklausomo antikoaguliacinio poveikio matavimas gali padėti nustatyti pernelyg didelę dabigatrano ekspoziciją. Naudingos informacijos gali duoti praskiesto trombino laikas (PTL), ekarino krešėjimo laikas (EKL) ir dalinio aktyvinto tromboplastino laikas (DATL), tačiau gautus rezultatus dėl kintamumo atliekant tą patį tyrimą reikia vertinti atsargiai (žr. 5.1 skyrių).

Dabigatraną eteksilatą vartojantiems pacientams tarptautinio normalizuoto santykio (TNS) tyrimas yra nepatikimas ir buvo TNS tariamai teigiamo padidėjimo atvejų. Taigi TNS tyrimų atlikti nereikia.

5-ojoje lentelėje yra pateikti suaugusių pacientų krešėjimo rodiklių, nustatytų tuo metu, kai koncentracija mažiausia, slenksčiai, kurie gali būti susiję su kraujavimo rizikos padidėjimu. Atitinkamų slenksčių, taikytinų pacientams vaikams, nežinoma (žr. 5.1 skyrių).

5 lentelė. Suaugusių pacientų krešėjimo rodiklių, nustatytų tuo metu, kai koncentracija mažiausia, slenksčiai, kurie gali būti susiję su kraujavimo rizikos padidėjimu

Rodiklis (nustatytas tuo metu, kai koncentracija mažiausia)	Indikacija
	IPPV ir GVT/PE
PTL (ng/ml)	> 200
EKL (x kartų didesnis už viršutinę normos reikšmę)	> 3
DATL (x kartų didesnis už viršutinę normos reikšmę)	> 2
TNS	Tirti nereikia

Fibrinolizinių vaistinių preparatų vartojimas ūminiam išeminiam insultui gydyti

Fibrinolizinių vaistinių preparatų vartojimas ūminiam išeminiam insultui gydyti gali būti svarstomas pacientams, kurių PTL, ekarino krešėjimo laikas (ECT) arba DATL neviršija viršutinės normos reikšmės (VNR) pagal vietinius nurodymus.

Operacijos ir intervencijos

Dabigatraną eteksilatą vartojantiems pacientams operacijų ir invazinių procedūrų metu yra didesnė kraujavimo rizika, todėl chirurginių procedūrų metu dabigatrano eteksilato vartojimą gali reikėti laikinai nutraukti.

Atliekant kardioversiją, dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukti nereikia. Pacientams, kuriems atliekama prieširdžių virpėjimo kateterinė abliacija, gydymo dabigatranu eteksilatu (po 150 mg du kartus per parą) pertraukti nereikia (žr. 4.2 skyrių).

Gydymą dėl procedūros laikinai nutraukus, būtinas atsargumas ir antikoaguliacinio poveikio sekimas. Pacientų, sergančių inkstų nepakankamumu, organizme dabigatrano klirensas gali būti ilgesnis (žr. 5.2 skyrių). Tai reikia turėti omenyje prieš atliekant bet kokią procedūrą. Tokiais atvejais kraujo krešėjimo tyrimas (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius) gali padėti nustatyti, ar hemostazė vis dar yra sutrikusi.

Neatidėliotinos operacijos arba skubios procedūros

Dabigatrano eteksilato vartojimą reikia laikinai nutraukti. Jeigu būtina greitai panaikinti antikoaguliacinį poveikį, suaugusiems pacientams tinka specifinis dabigatrano poveikį neutralizuojantis vaistinis preparatas (idarucizumabas). Idarucizumabo veiksmingumas ir saugumas pacientams vaikams neištirti. Dabigatraną galima pašalinti hemodializės būdu.

Panaikinus gydymo dabigatranu poveikį, pacientas lieka neapsaugotas nuo trombozės rizikos, kurią kelia pagrindinė liga. Praėjus 24 valandoms po idarucizumabo suleidimo, gydymą dabigatranu eteksilatu galima atnaujinti, jei paciento būklė klinikinio požiūriu yra stabili ir jeigu buvo sukurta pakankama hemostazė.

Apyskubės operacijos ir (arba) intervencijos

Dabigatrano eteksilato vartojimą reikia laikinai nutraukti. Operaciją arba intervenciją reikia, jeigu galima, atidėti, kol praeis bent 12 valandų po paskutinės dozės suleidimo. Jeigu operacijos atidėti negalima, gali padidėti kraujavimo rizika. Šią riziką reikia palyginti su intervencijos skubumu.

Planinės operacijos

Jeigu įmanoma, dabigatrano eteksilato vartojimą reikia nutraukti likus bent 24 valandoms iki invazinės arba chirurginės procedūros. Pacientams, kuriems yra didelė kraujavimo rizika arba kuriems bus atliekama didesnė operacija, kurios metu gali reikėti visiškos hemostazės, dabigatrano eteksilato vartojimą reikia nutraukti likus 2-4 paroms iki operacijos.

6 lentelėje pateikiamos vartojimo nutraukimo prieš invazines procedūras arba chirurgines operacijas taisyklės suaugusiems pacientams.

6 lentelė. Vartojimo nutraukimo prieš invazines procedūras arba chirurgines operacijas taisyklės suaugusiems pacientams

Inkstų funkcija (KrKl ml/min.)	Apskaičiuotas pusinės eliminacijos laikas (val.)	Prieš planinę operaciją gydymą dabigatranu eteksilatu reikia nutraukti	
		Didelė kraujavimo arba didesnės operacijos rizika	Įprastinė rizika
≥ 80	~ 13	prieš 2 paras	prieš 24 val.
≥ 50 – < 80	~ 15	prieš 2-3 paras	prieš 1-2 paras
≥ 30 – < 50	~ 18	prieš 4 paras	prieš 2-3 paras (> 48 val.)

Vartojimo nutraukimo prieš invazines procedūras arba chirurgines operacijas taisyklių santrauka pacientams vaikams pateikta 7 lentelėje.

7 lentelė. Vartojimo nutraukimo prieš invazines procedūras arba chirurgines operacijas taisyklės pacientams vaikams

Inkstų funkcija (aGFG ml/min./1,73 m ²)	Prieš planinę operaciją gydymą dabigatranu reikia nutraukti
> 80	prieš 24 val.
50-80	prieš 2 paras
< 50	Tyrimų su šiais pacientais neatlikta (žr. 4.3 skyrių).

Spinalinė anestezija, epidurinė anestezija, lumbalinė punkcija

Procedūrų, tokių kaip spinalinė anestezija, metu gali reikėti, kad hemostazės funkcija būtų visiška.

Trauminės ar kartotinės punkcijos bei ilgalaikio epidurinio kateterio laikymo metu gali padidėti spinalinės ar epidurinės hematomos rizika. Kateterį ištraukus, pirmą dabigatrano eteksilato dozę galima gerti praėjus ne mažiau kaip 2 valandoms. Būtina dažnai stebėti, ar tokiems pacientams neatsiranda spinalinės ar epidurinės hematomos neurologinių požymių ir simptomų.

Pooperacinė fazė

Po invazinės procedūros arba operacijos gydymą dabigatranu eteksilatu reikia atnaujinti / pradėti kuo greičiau, tik jei leidžia klinikinės aplinkybės ir yra nusistovėjusi pakankama hemostazė.

Pacientus, kuriems yra kraujavimo arba per didelės ekspozicijos rizika, ypač tuos, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi (dar žr. 4 lentelę), reikia gydyti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Pacientai, kuriems yra didelė mirštamumo dėl operacijos rizika arba kurie turi vidinių tromboembolinių reiškinių rizikos veiksnių

Tokiems pacientams dabigatrano eteksilato saugumo ir veiksmingumo duomenys yra riboti, todėl juos reikia gydyti atsargiai.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientai, kuriems kepenų fermentų aktyvumas daugiau kaip 2 kartus viršija VNR, į svarbiausius tyrimus nebuvo įtraukti. Tokių pacientų gydymo patirties nėra, todėl jų dabigatranu eteksilatu gydyti nerekomenduojama. Jeigu yra kepenų funkcijos sutrikimas arba kepenų liga, galintys turėti kokios nors įtakos išgyvenamumui, vaistinio preparato vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Sąveika su P-glikoproteino induktoriais

Tikėtina, kad derinimas su P-glikoproteino induktoriais lemia dabigatranu koncentracijos sumažėjimą kraujo plazmoje, todėl turi būti vengtinas (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Antifosfolipidiniu sindromu sergantys pacientai

Tiesioginio poveikio geriamieji antikoagulantai (TPGA), įskaitant dabigatraną eteksilatą, nerekomenduojami antifosfolipidiniu sindromu sergantiems pacientams, kuriems praeityje buvo nustatyta trombozė. Taikant gydymą TPGA, visų pirma tiems pacientams, kuriems nustatyti visų trijų pogrupių antifosfolipidiniai antikūnai (vilkligės antikoagulantai, antikardiolipino antikūnai ir anti-beta 2-glikoproteino I antikūnai), tromboziniai reiškiniai gali pasikartoti dažniau, nei taikant vitamino K antagonistų terapiją.

Miokardo infarktas (MI)

III fazės tyrimo RE-LY (IPPV; žr. 5.1 skyrių) metu bendras MI dažnis pacientams, kurie buvo gydomi 2 kartus per parą vartojama 110 mg dabigatranu eteksilato arba 150 mg dabigatranu eteksilato doze arba varfarinu, buvo atitinkamai 0,82 %, 0,81 % ir 0,64 % per metus. Dabigatranu, palyginti su varfarinu, vartojantiems pacientams santykinės rizikos padidėjimas buvo atitinkamai 29 % ir 27 %. Nepriklausomai nuo gydymo būdo didžiausia absoliuti MI rizika nustatyta šiems pacientų pogrupiams su panašia santykinę riziką: pacientams, MI patyrusiems anksčiau, ≥ 65 metų žmonėms, sergantiems cukriniu diabetu ar vainikinių arterijų liga, pacientams, kurių kairiojo širdies skilvelio išstūmimo frakcija yra < 40 %, bei pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas. Be to, didesnė MI rizika nustatyta ir pacientams, kurie kartu su dabigatranu eteksilatu vartojo ASR ir klopidogrelį arba vien klopidogrelį.

Trijų aktyviai kontroliuojamų GVT/PE III fazės tyrimų metu dabigatranu eteksilatu gydomiems pacientams MI dažnis buvo didesnis, negu pacientams, gydomiems varfarinu: trumpalaikių RE-COVER ir RE-COVER II tyrimų metu – 0,4 %, palyginti su 0,2 %, ilgalaikio RE-MEDY tyrimo metu – 0,8 %, palyginti su 0,1 %. Šio tyrimo metu dažnio padidėjimas buvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,022$).

RE-SONATE tyrimo, kuriuo buvo lygintas dabigatranu eteksilato ir placebo poveikis, metu dabigatranu eteksilatu gydomiems pacientams MI dažnis buvo 0,1 %, placebo gydomiems pacientams – 0,2 %.

Aktyviu vėžiu sergantys pacientai (GVT/PE, vaikų VTE)

Veiksmingumas ir saugumas aktyviu vėžiu sergantiems pacientams, kuriems gydoma GVT/PE, neištirti. Apie veiksmingumą ir saugumą vaikams, sergantiems aktyviu vėžiu, duomenų nepakanka.

Vaikų populiacija

Kai kuriems labai specifinių susirgimų turintiems pacientams vaikams, pvz., sergantiems plonosios žarnos liga, galinčia paveikti absorbciją, reikia apsvarstyti parenteriniu būdu vartojamo antikoagulianto skyrimo galimybę.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato vienoje kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Nešiklio sąveika

Dabigatranas eteksilatas yra vaistinių preparatų šalinimo nešiklio P-glikoproteino substratas. Tikėtina, kad dabigatrano eteksilato derinimas su P-glikoproteino inhibitoriais (žr. 8 lentelę) lemia dabigatrano koncentracijos padidėjimą kraujo plazmoje.

Jeigu kitaip specialiai nenurodyta, dabigatranu ir kartu stipraus poveikio P-glikoproteino inhibitoriais gydomus pacientus būtina atidžiai kliniškai prižiūrėti (stebėti, ar neatsiranda kraujavimo ar anemijos požymių). Vartojant derinyje su tam tikrais P-glikoproteino inhibitoriais gali reikėti sumažinti dozę (žr. 4.2, 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

8 lentelė. Nešiklio sąveika

<u>P glikoproteino inhibitoriai</u>	
<i>Draudžiama vartoti kartu (žr. 4.3 skyrių)</i>	
Ketokonazolas	Viena per burną pavartota 400 mg ketokonazolo dozė bendrą dabigatrano AUC _{0-∞} ir C _{max} padidino atitinkamai 2,38 karto ir 2,35 karto, kartą per parą per burną vartojamos daugkartinės 400 mg ketokonazolo dozės – atitinkamai 2,53 karto ir 2,49 karto.
Dronedaronas	Dabigatrano eteksilato, vartojamo tuo pačiu metu su 2 kartus per parą geriamomis kartotinėmis 400 mg dronedarono dozėmis, bendras AUC _{0-∞} ir C _{max} padidėjo atitinkamai maždaug 2,4 karto ir 2,3 karto, o pavartojus kartu su vienkartinę 400 mg dronedarono doze – atitinkamai maždaug 2,1 karto ir 1,9 karto.
Itrakonazolas, ciklosporinas	Remiantis <i>in vitro</i> rezultatais, tikimasi panašaus poveikio kaip ketokonazolo.
Glekapreviras / pibrentasviras	Nustatyta, kad vartojant dabigatraną eteksilatą kartu su fiksuotų dozių P-gp inhibitorių glekapreviro / pibrentasviro deriniu, padidėja dabigatrano ekspozicija ir gali padidėti kraujavimo rizika.
<i>Nerekomenduojama vartoti kartu</i>	
Takrolimuzas	Buvo nustatyta, kad <i>in vitro</i> takrolimuzas P-gp slopina tiek pat, kiek itrakonazolas ir ciklosporinas. Dabigatrano eteksilato vartojimas kartu su takrolimuzu klinikiniais tyrimais netirtas. Vis dėlto riboti kito P-gp substrato (everolimuzo) klinikiniai duomenys rodo, kad takrolimuzas P-gp slopina silpniau negu stipriai veikiantys P-gp inhibitoriai.
<i>Vartoti kartu reikia atsargiai (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius)</i>	
Verapamilis	Kartu su dabigatranu eteksilatu (150 mg doze) vartojant geriamojo verapamilio, padidėjo dabigatrano C _{max} ir AUC, tačiau šio pokyčio dydis skyrėsi priklausomai nuo verapamilio vartojimo laiko ir farmacinės formos (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Didžiausias dabigatrano ekspozicijos padidėjimas stebėtas po pirmos greito atpalaidavimo verapamilio preparato dozės, išgertos likus valandai iki dabigatrano eteksilato vartojimo (C _{max} padidėjo maždaug 2,8 karto, AUC – apie

	2,5 karto). Poveikis palaipsniui silpnėjo, vartojant pailginto atpalaidavimo verapamilio preparatų ($C_{\max}$ padidėjo maždaug 1,9 karto, AUC – apie 1,7 karto) arba daugkartines verapamilio dozes ($C_{\max}$ padidėjo maždaug 1,6 karto, o AUC – apie 1,5 karto). Verapamilio geriant praėjus 2 val. po dabigatrano eteksilato pavartojimo, reikšmingos sąveikos nepastebėta ($C_{\max}$ padidėjimas maždaug 1,1 karto, AUC – apie 1,2 karto). Manoma, kad taip atsitinka todėl, kad po 2 val. dabigatranas būna visiškai absorbuotas.
Amjodaronas	Kartu su dabigatranu eteksilatu išgėrus vieną 600 mg amjodarono dozę, amjodarono absorbcijos dydis ir greitis bei aktyvaus jo metabolito DEA kiekis iš esmės nekito. Dabigatrano AUC ir $C_{\max}$ padidėjo atitinkamai 1,6 karto ir 1,5 karto. Kadangi amjodarono pusinės eliminacijos laikas yra ilgas, sąveikos su kitais vaistiniaisi preparatais galimybė gali išlikti kelias savaites po amjodarono vartojimo nutraukimo (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).
Chinidinas	Chinidinas vartotas po 200 mg kas 2 valandas iki 1 000 mg bendros dozės. Dabigatranas eteksilatas vartotas du kartus per parą tris paras iš eilės, trečią parą – kartu su chinidinu arba be jo. Vartojant kartu su chinidinu, dabigatrano AUC _{t,ss} ir $C_{\max,ss}$ padidėjo atitinkamai maždaug 1,53 karto ir 1,56 karto (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).
Klaritromicinas	Sveikų savanorių, kartu su dabigatranu eteksilatu vartojusių klaritromicino po 500 mg 2 kartus per parą, organizme dabigatrano AUC padidėjo maždaug 1,19 karto, $C_{\max}$ – apie 1,15 karto.
Tikagreloras	Vieną 75 mg dabigatrano eteksilato dozę pavartojus kartu su 180 mg įsotinamąja tikagreloro doze, dabigatrano AUC ir $C_{\max}$ padidėjo atitinkamai 1,73 karto ir 1,95 karto. Po kartotinių du kartus per parą vartojamų 90 mg tikagreloro dozių dabigatrano $C_{\max}$ ir AUC ekspozicija padidėjo atitinkamai 1,56 karto ir 1,46 karto. Įsotinamąją 180 mg tikagreloro dozę pavartojus kartu su 110 mg dabigatrano eteksilato doze (tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija), dabigatrano AUC_{t,ss} ir $C_{\max,ss}$ padidėjo atitinkamai 1,49 karto ir 1,65 karto, palyginti su nustatytais pavartojus vien dabigatrano eteksilato. Įsotinamąją 180 mg tikagreloro dozę pavartojus praėjus 2 valandoms po 110 mg dabigatrano eteksilato dozės pavartojimo (tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija), dabigatrano AUC_{t,ss} ir $C_{\max,ss}$ padidėjimas sumažėjo atitinkamai iki 1,27 karto ir 1,23 karto, palyginti su nustatytais pavartojus vien dabigatrano eteksilato. Taip išskirstytai vartoti šių vaistinių preparatų rekomenduojama, pradedant gydyti įsotinamąja tikagreloro doze. Dabigatrano eteksilato 110 mg dozę pavartojus kartu su du kartus per parą vartojama 90 mg tikagreloro palaikomąja doze, dabigatrano koreguoti AUC_{t,ss} ir $C_{\max,ss}$ padidėjo atitinkamai 1,26 karto ir 1,29 karto, palyginti su nustatytais pavartojus vien dabigatrano eteksilato.
Pozakonazolas	Pozakonazolas taip pat šiek tiek slopina P-gp, tačiau poveikis klinikiniais tyrimais netirtas. Dabigatraną eteksilatą derinant su pozakonazolu, būtina laikytis atsargumo priemonių.
<i><u>P-glikoproteino induktoriai</u></i>	
<i>Reikia vengti vartoti kartu</i>	
pvz., rifampicinas, paprastosios jonažolės	Tikėtina, kad skyrimas kartu lemia dabigatrano koncentracijos sumažėjimą. Ištirto induktoriaus rifampicino 600 mg dozės, vartojamos kartą per parą 7 paras iš eilės, vartojimas prieš pradedant gydyti dabigatranu eteksilatu, bendro

<i>(Hypericum perforatum)</i> preparatai, karbamazepinas arba fenitoinas	dabigatrano didžiausią koncentraciją kraujo plazmoje ir bendrą ekspoziciją sumažino atitinkamai 65,5 % ir 67 %. Septintą parą po gydymo rifampicinu nutraukimo indukuojamasis poveikis susilpnėjo ir dėl to dabigatrano ekspozicija tapo artima įprastai. Po kitų 7 parų biologinio prieinamumo didėjimo nepastebėta.
<u>Proteazės inhibitoriai, pvz., ritonaviras</u>	
<i>Nerekomenduojama vartoti kartu</i>	
pvz., ritonaviras ir jo deriniai su kitais proteazės inhibitoriais	Jie veikia P-glikoproteiną (kaip inhibitoriai arba induktoriai). Jų sąveika nėra tirta, todėl gydyti jais ir kartu dabigatranu eteksilatu nerekomenduojama.
<u>P-glikoproteino substratas</u>	
Digoksinas	Tyrimo metu 24 sveikų savanorių, dabigatraną eteksilatą vartojusių kartu su digoksinu, organizme digoksino ekspozicijos pokyčio ir kliniškai reikšmingo dabigatrano ekspozicijos pokyčio nepastebėta.

Antikoagulantai ir trombocitų agregaciją mažinantys vaistiniai preparatai

Gydymo kartu su vaistiniais preparatais, kurie derinant su dabigatranu eteksilatu gali didinti kraujavimo riziką, t. y. antikoaguliantais, tokiais kaip nefrakcionuotas heparinas (NFH), mažos molekulinės masės heparinai (MMMH) ir heparino dariniai (fondaparinas, dezirudinas), tromboliziniiais vaistiniais preparatais, vitamino K antagonistais, rivaroksabanu ar kitokiais geriamaisiais antikoaguliantais (žr. 4.3 skyrių), trombocitų agregaciją mažinančiais vaistiniais preparatais, tokiais kaip GPIIb/IIIa receptorių blokatoriai, tiklopidinas, prazugrelis, tikagreloras, dekstras ir sulfinpirazonas (žr. 4.4 skyrių), patirties nėra arba ji yra ribota.

Remiantis duomenimis, sukauptais III fazės RE-LY tyrimo (žr. 5.1 skyrių) metu, kartu vartojami kitokie geriamieji arba parenteriniai antikoagulantai maždaug 2,5 karto padidina didžiojo kraujavimo, sukeliama tiek dabigatrano eteksilato, tiek varfarino, dažnį, daugiausia tais atvejais, kai vienas antikoaguliantas keičiamas kitu (žr. 4.3 skyrių). Be to, kartu vartojami antitrombocitiniai preparatai, ASR ar klopidoogrelis maždaug 2 kartus padidino didžiojo kraujavimo, sukeliama tiek dabigatrano eteksilato, tiek varfarino, dažnį (žr. 4.4 skyrių).

NFH dozę, būtiną centrinės venos arba arterijos atviram kateteriui prižiūrėti arba atliekant prieširdžių virpėjimo kateterinę abliaciją, vartoti galima (žr. 4.3 skyrių).

9 lentelė. Sąveika su antikoaguliantais ir trombocitų agregaciją mažinančiais vaistiniais preparatais

NVPNU	Įrodyta, kad su dabigatranu eteksilatu derinamas trumpalaikis NVPNU vartojimas analgezijai su kraujavimo rizikos padidėjimu nėra susijęs. RE-LY tyrime NVPNU vartojant nuolat, kraujavimo rizika padidėja maždaug 50 % tiek gydant dabigatranu eteksilatu, tiek varfarinu.
Klopidogrelis	Tyrimuose su jaunais sveikais savanoriais vyrais, dabigatrano eteksilato vartojusiais kartu su klopidogreliu, kraujavimo iš kapiliarų laiko pailgėjimas nebuvo didesnis už pailgėjimą klopidogrelio monoterapijos metu. Be to, dabigatrano $AUC_{\tau,ss}$ ir $C_{max,ss}$ bei kraujo krešėjimo slopinimo, kaip dabigatrano poveikio, rodikliai arba trombocitų agregacijos slopinimo, kaip klopidogrelio poveikio, rodiklis kompleksinio gydymo, palyginti su atitinkama monoterapija, metu iš esmės liko nepakitęs. Pavartojus 300 mg arba 600 mg įsotinamąją klopidogrelio dozę, dabigatrano $AUC_{\tau,ss}$ ir $C_{max,ss}$ padidėjo maždaug 30-40 % (žr. 4.4 skyrių).
ASR	Du kartus per parą vartojamą 150 mg dabigatrano eteksilato dozę derinant su 81 mg ASR doze, bet kokio kraujavimo rizika gali padidėti 12-18 %, derinant su 325 mg ASR doze – 24 % (žr. 4.4 skyrių).
MMMh	Gydymas MMMh, pvz., enoksaparinu, ir kartu dabigatranu eteksilatu, specifiskai netirtas. Trijų parų gydymą kartą per parą po oda leidžiama 40 mg enoksaparinu doze pakeitus dabigatranu, jo ekspozicija, praėjus 24 valandoms po paskutinės enoksaparinu dozės suleidimo, buvo šiek tiek mažesnė negu vien po dabigatranu eteksilato (vienos 220 mg dozės) pavartojimo. Dabigatrano eteksilato vartojant po gydymo enoksaparinu, anti-FXa/FIIa aktyvumas buvo didesnis, negu po gydymo vien dabigatranu eteksilatu. Manoma, kad minėto aktyvumo padidėjimas priklauso nuo išlikusio enoksaparinu sukulto poveikio ir jis laikomas kliniskai nereikšmingu. Kiti nuo dabigatrano priklausomi antikoaguliacinio poveikio parametrai dėl premedikacijos enoksaparinu reikšmingai nekito.

Kita sąveika

10 lentelė. Kita sąveika

<u>Selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) arba selektyvūs serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI)</u>	
SSRI, SNRI	SSRI ir SNRI visų gydymų grupių pacientams RE-LY metu didino kraujavimo riziką.
<u>Medžiagos, veikiančios skrandžio pH</u>	
Pantoprazolas	Dabigatrano eteksilatą vartojant kartu su pantoprazolu, dabigatrano AUC sumažėjo maždaug 30 %. Klinikinių tyrimų metu kartu su dabigatranu eteksilatu buvo vartojama pantoprazolo ar kitų protonų siurblio inhibitorių (PSI) ir nepastebėta, kad jie mažintų dabigatrano eteksilato veiksmingumą.
Ranitidinas	Kartu su dabigatranu eteksilatu vartojamas ranitidinas klinikai reikšmingo poveikio dabigatrano absorbcijos dydžiui nedarė.

Sąveika, priklausoma nuo dabigatrano eteksilato ir dabigatrano metabolizmo

Citochromo P 450 sistema dabigatrano eteksilato ir dabigatrano nemetabolizuoja, *in vitro* šios medžiagos žmogaus citochromo P 450 fermentams poveikio nedaro. Taigi su šiais fermentais susijusių vaistinių preparatų sąveika su dabigatranu nėra tikėtina.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Gydymo dabigatrano eteksilatu metu vaisingos moterys turi išvengti nėštumo.

Nėštumas

Duomenų apie dabigatrano eteksilato vartojimą nėštumo metu nepakanka.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Dabigatrano eteksilato nėštumo metu neturi būti vartojama, nebent neabejotinai būtina.

Žindymas

Apie žindymo metu vartojamo dabigatrano poveikį kūdikiui klinikinių tyrimų duomenų nėra.

Gydymo dabigatrano eteksilatu metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų apie poveikį žmogaus vaisingumui nėra.

Tyrimais su gyvūnais nustatytas toksinis poveikis patelių vaisingumui, kuris, vartojant 70 mg/kg kūno svorio dozę (ekspozicijai gyvūnų kraujo plazmoje esant 5 kartus didesnei už ekspoziciją žmogaus kraujo plazmoje), reiškėsi implantacijos suretėjimu ir embriono gaišimo prieš implantaciją padažnėjimu. Kitokio poveikio patelių vaisingumui nestebėta. Poveikio patinų vaisingumui nenustatyta. Tokios dozės, kokios sukėlė toksinį poveikį žiurkių ir triušių vaikingai patelei (ekspozicijai gyvūnų kraujo plazmoje esant 5-10 kartų didesnei už ekspoziciją žmogaus kraujo plazmoje), mažino vaisiaus kūno svorį ir embriono bei vaisiaus gyvybingumą, didino vaisiaus pokyčius. Poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimų metu tokios dozės, kokios darė toksinį poveikį vaikingai patelei (ekspozicijai gyvūnų kraujo plazmoje esant 4 kartus didesnei už ekspoziciją žmogaus kraujo plazmoje), dažnino vaisiaus gaišimą.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dabigatranas eteksilatas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dabigatranas eteksilatas vertintas klinikiniuose tyrimuose iš viso dalyvaujant maždaug 64 000 pacientų; iš jų maždaug 35 000 pacientų buvo gydomi dabigatranu eteksilatu.

Iš viso nepageidaujamų reakcijų atsirado 22 % prieširdžių virpėjimu sergančių pacientų, kuriems buvo taikoma insulto ir sisteminės embolijos profilaktika (iki 3 metų ilgalaikis gydymas), 14 % pacientų, kuriems buvo taikomas GVT/PE gydymas, ir 15 % pacientų, kuriems buvo taikoma GVT/PE profilaktika.

Dažniausias reiškinys, pasireiškęs maždaug 16,6 % prieširdžių virpėjimu sergančių pacientų, kuriems buvo taikoma ilgalaikė insulto ir sisteminės embolijos profilaktika, bei 14,4 % suaugusių pacientų, kuriems buvo taikomas GVT/PE gydymas, yra kraujavimas. Be to, kraujavimas pasireiškė

19,4 % pacientų, kuriems GVT/PE profilaktika buvo taikoma RE-MEDY(suaugusių pacientų) tyrimo metu, ir 10,5 % pacientų, kuriems GVT/PE profilaktika buvo taikoma RE-SONATE (suaugusių pacientų) tyrimo metu.

Kadangi šių trijų indikacijų atvejais gydomų pacientų populiacijos nebuvo panašios ir kraujavimo reiškiniai pasiskirstė keliuose organų sistemų klasėse, apibendrinti didžiojo ir bet kokio kraujavimo reiškiniai yra suskirstyti pagal indikacijas ir išvardyti toliau esančiose 12–15 lentelėse.

Galimas didysis arba pavojingas kraujavimas (klinikinių tyrimų metu jis pasireiškė nedažnai), kuris, nepaisant vietos, gali sukelti neįgalumą, pavojų gyvybei ar net mirtį.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos remiantis tyrimais ir po vaistinio preparato registracijos gautais duomenimis esant tromboembolinio insulto ir sisteminės embolijos profilaktikos prieširdžių virpėjimu sergantiems pacientams, GVT/PE gydymo bei GVT/PE profilaktikos indikacijoms, yra sugrupuotos pagal organų sistemų klases ir išvardytos 11-ojoje lentelėje. Jos suklasifikuotos pagal organų sistemų klasę (OSK) ir dažnį, kuris apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

11 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

	Dažnis	
Organų sistemų klasė / pirmenybinis terminas	Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika prieširdžių virpėjimu sergantiems pacientams	GVT/PE gydymas ir GVT/PE profilaktika
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Anemija	Dažnas	Nedažnas
Hemoglobino kiekio sumažėjimas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Trombocitopenija	Nedažnas	Retas
Hematokrito sumažėjimas	Retas	Dažnis nežinomas
Neutropenija	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Agranulocitozė	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimai		
Jautrumo vaistiniui preparatui padidėjimas	Nedažnas	Nedažnas
Išbėrimas	Nedažnas	Nedažnas
Niežėjimas	Nedažnas	Nedažnas
Anafilaksinė reakcija	Retas	Retas
Angioedema	Retas	Retas
Dilgėlinė	Retas	Retas
Bronchų spazmas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai		
Intrakranijinis kraujavimas	Nedažnas	Retas
Kraujagyslių sutrikimai		
Hematoma	Nedažnas	Nedažnas
Kraujavimas	Nedažnas	Nedažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
Kraujavimas iš nosies	Dažnas	Dažnas
Skrepliavimas krauju	Nedažnas	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai		

Kraujavimas iš skrandžio ir žarnyno	Dažnas	Dažnas
Pilvo skausmas	Dažnas	Nedažnas
Viduriavimas	Dažnas	Nedažnas
Dispepsija	Dažnas	Dažnas
Pykinimas	Dažnas	Nedažnas
Kraujavimas iš tiesiosios žarnos	Nedažnas	Dažnas
Hemorojinis kraujavimas	Nedažnas	Nedažnas
Skrandžio ar žarnų opa, įskaitant stemplės opą	Nedažnas	Nedažnas
Gastroezofagitas	Nedažnas	Nedažnas
Gastroezofaginio reflukso liga	Nedažnas	Nedažnas
Vėmimas	Nedažnas	Nedažnas
Disfagija	Nedažnas	Retas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		
Nenormali kepenų funkcija / nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų duomenys	Nedažnas	Nedažnas
Alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Nedažnas	Nedažnas
Aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Nedažnas	Nedažnas
Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas	Retas	Nedažnas
Hiperbilirubinemija	Retas	Dažnis nežinomas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Kraujavimas į odą	Dažnas	Dažnas
Alopecija	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
Hemartrozė	Retas	Nedažnas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		
Kraujavimas iš lyties ir šlapimo organų, įskaitant hematuriją	Dažnas	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Kraujavimas iš injekcijos vietos	Retas	Retas
Kraujavimas iš kateterio vietos	Retas	Retas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		
Trauminis kraujavimas	Retas	Nedažnas
Kraujavimas iš pjūvio vietos	Retas	Retas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kraujavimo reakcijos

Dėl dabigatrano eteksilato farmakologinio veikimo būdo jo vartojimas gali būti susijęs su padidėjusia slapto arba akivaizdaus kraujavimo iš bet kurio audinio ar organo rizika. Požymiai, simptomai ir sunkumas (įskaitant mirtiną baigtį) gali būti įvairūs, priklausomai nuo kraujavimo ir (arba) anemijos vietos ir laipsnio arba apimtys. Klinikinių tyrimų metu kraujavimas iš gleivinių (pvz., virškinimo trakto, šlapimo ir lytinių takų), ilgą laiką gydant dabigatranu eteksilatu, palyginti su gydymu vitamino K antagonistais (VKA), stebėtas dažniau. Taigi, siekiant nustatyti slaptąjį kraujavimą, svarbu ne tik tinkamai kliniškai prižiūrėti, bet ir atlikti hemoglobino / hematokrito laboratorinius tyrimus. Tam tikrų grupių pacientams gali būti padidėjusi kraujavimo rizika, pvz., pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ir (arba) kuriems kartu taikomas hemostazę veikiantis gydymas arba gydymas stipriais P-gp inhibitoriais (žr. 4.4 skyrių, „Kraujavimo rizika“). Kraujavimo komplikacijos gali pasireikšti silpnumu, blyškumu, svaiguliu, galvos skausmu ar dėl neaiškių priežasčių atsiradusiu patinimu, dispnėja ir dėl neaiškių priežasčių pasireiškusiu šoku).

Pranešta apie vartojant dabigatraną eteksilatą pasireiškusias žinomas kraujavimo komplikacijas, tokias kaip suspaudimo sindromą (angl. *compartment syndrome*) ir ūminį inkstų nepakankamumą dėl hipoperfuzijos, susijusias su antikoaguliantų vartojimu nefropatijos pacientams, turintiems predisponuojančių rizikos veiksnių. Todėl vertinant bet kurio antikoaguliantais gydomo paciento būklę reikia atsižvelgti į kraujavimo galimybę. Suaugusiems pacientams nekontroliuojamo kraujavimo atvejams skirtas specifinis dabigatraną neutralizuojantis vaistinis preparatas idarucizumabas (žr. 4.9 skyrių).

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika su vožtuvų liga nesusijusiu prieširdžių virpėjimu sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems yra vienas arba daugiau rizikos veiksnių (IPPV)

12-ojoje lentelėje pateikti kraujavimo, suskirstyto į didįjį ir bet kokį, reiškiniai, kurių atsirado tromboembolinio insulto ir sisteminės embolijos profilaktikos prieširdžių virpėjimu sergantiems pacientams pagrindinio tyrimo metu.

12 lentelė. Kraujavimo reiškiniai, kurių atsirado tromboembolinio insulto ir sisteminės embolijos profilaktikos prieširdžių virpėjimu sergantiems pacientams tyrimo metu

	Dabigatranas eteksilatas 110 mg 2 kartus per parą	Dabigatranas eteksilatas 150 mg 2 kartus per parą	Varfarinas
Atsitiktinių imčių būdu atrinktų tiriamųjų skaičius	6 015	6 076	6 022
Didysis kraujavimas	347 (2,92 %)	409 (3,4 %)	426 (3,61 %)
Kraujavimas į kaukolės vidų	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
Kraujavimas iš skrandžio ar žarnų	134 (1,13 %)	192 (1,6 %)	128 (1,09 %)
Mirtinas kraujavimas	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Silpnas kraujavimas	1 566 (13,16 %)	1 787 (14,85 %)	1 931 (16,37 %)
Bet koks kraujavimas	1 759 (14,78 %)	1 997 (16,6 %)	2 169 (18,39 %)

Tiriamiesiems, atsitiktinių imčių būdu atrinktiems 2 kartus per parą vartoti 110 mg arba 2 kartus per parą vartoti 150 mg dabigatrano eteksilato dozė, gyvybei pavojingo kraujavimo ir kraujavimo į kaukolės vidų rizika buvo reikšmingai mažesnė negu vartojusiems varfarino ($p < 0,05$). Be to, tiek vieną, tiek kitą dabigatrano eteksilato dozę vartojusiems pacientams statistiškai reikšmingai mažesnis buvo ir bendro kraujavimo dažnis. Tiriamiesiems, atsitiktinių imčių būdu 2 kartus per parą vartojusiems 110 mg dabigatrano eteksilato dozė, didžiojo kraujavimo rizika buvo reikšmingai mažesnė negu pacientams, vartojusiems varfarino (rizikos santykis: 0,81; $p = 0,0027$). Tiriamiesiems, atsitiktinių imčių būdu 2 kartus per parą vartojusiems 150 mg dabigatrano eteksilato dozė, didžiojo

kraujavimo iš skrandžio ir žarnų rizika buvo reikšmingai didesnė negu pacientams, vartojusiems varfarino (rizikos santykis: 1,48; $p = 0,0005$). Toks poveikis daugiausia pasireiškė ≥ 75 metų pacientams.

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktikos bei IKH rizikos mažėjimo atžvilgiu klinikinė dabigatranu, palyginti su varfarinu, nauda išliko visuose pacientų pogrupiuose, pvz., inkstų funkcijos sutrikimas, amžius, derinimas su kitais vaistiniais preparatais, tokiais kaip antitrombocitiniai preparatai arba P-glikoproteino inhibitoriai. Nors gydymo antikoaguliantais metu tam tikrų grupių pacientams padidėja didžiojo kraujavimo rizika, gydymo dabigatranu metu kraujavimo rizikos perviršį lemia kraujavimas į skrandį ir žarnas, kuris paprastai pasireiškia per pirmus 3-6 mėnesius nuo gydymo dabigatranu eteksilatu pradžios.

GVT ir PE gydymas bei recidyvinių GVT ir PE profilaktika suaugusiesiems (GVT/PE gydymas)

13-ojoje lentelėje pateikti kraujavimo reiškiniai, pastebėti jungtinių pagrindinių RE-COVER ir RE-COVER II tyrimų metu, tiriant GVT ir PE gydymą. Jungtinių tyrimų metu saugumo pirminių vertinamųjų baigčių, t. y. didžiojo kraujavimo, didžiojo arba kliniškai reikšmingo kraujavimo ir bet koks kraujavimas, dažnis buvo reikšmingai mažesnis, palyginti su varfarino sukeliamu, kai nominalinis alfa lygmuo 5 %.

13 lentelė. Kraujavimo reiškiniai, pastebėti RE-COVER ir RE-COVER II tyrimų metu, tiriant GVT ir PE gydymą

	Dabigatranas eteksilatas 150 mg 2 kartus per parą	Varfarinas	Rizikos, palyginti su varfarinu, santykis (95 % pasikliautinis intervalas)
Pacientų, įtrauktų į saugumo analizę, skaičius	2 456	2 462	
Didžiojo kraujavimo reiškiniai	24 (1 %)	40 (1,6 %)	0,6 (0,36, 0,99)
Kraujavimas į kaukolės vidų	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,5 (0,09, 2,74)
Didysis kraujavimas į VT	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36, 1,93)
Gyvybei pavojingas kraujavimas	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19, 2,36)
Didžiojo kraujavimo reiškiniai / kliniškai reikšmingas kraujavimas	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45, 0,71)
Bet koks kraujavimas	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59, 0,77)
Bet koks kraujavimas į VT	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,9, 1,82)

Abiejų gydymo grupių atveju kraujavimo reiškiniai buvo suskaičiuoti nuo pirmos dabigatranu eteksilato ar varfarino dozės pavartojimo po paranterinio gydymo nutraukimo (gydymo tik geriamaisiais preparatais laikotarpiu). Įtraukti visi kraujavimo reiškiniai, atsiradę gydymo dabigatranu eteksilatu metu. Įtraukti visi kraujavimo reiškiniai, atsiradę gydymo varfarinu metu, išskyrus tuos, kurių atsirado iš dalies vienas ant kito užėinančio gydymo varfarinu ir paranteriniu būdu vartojamais vaistiniais preparatais periodu.

14-ojoje lentelėje pateikti kraujavimo reiškiniai, pastebėti pagrindinio tyrimo RE-MEDY, kuriuo buvo tiriama GVT ir PE profilaktika, metu. Kai kurių kraujavimo reiškinų (didžiojo kraujavimo reiškiniai / kliniškai reikšmingo kraujavimo reiškiniai, bet koks kraujavimas) dažnis, kai nominalinis alfa lygmuo 5 %, dabigatranu eteksilatu gydomiems pacientams buvo reikšmingai mažesnis, palyginti su varfarino vartojančiais pacientais.

14 lentelė. Kraujavimo reiškiniai, pastebėti tyrimo RE-MEDY, kuriuo buvo tiriama GVT ir PE profilaktika, metu

	Dabigatranas eteksilatas 150 mg du kartus per parą	Varfarinas	Rizikos, palyginti su varfarinu, santykis (95 % pasikliautinis intervalas)
Gydytų pacientų skaičius	1 430	1 426	
Didžiojo kraujavimo reiškiniai	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25, 1,16)
Kraujavimas į kaukolės vidų	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Neapskaičiuojamas*
Didysis kraujavimas į VT	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Neapskaičiuojamas*
Gyvybei pavojingas kraujavimas	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Neapskaičiuojamas*
Didžiojo kraujavimo reiškiniai / kliniškai reikšmingas kraujavimas	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41, 0,72)
Bet koks kraujavimas	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61, 0,83)
Bet koks kraujavimas į VT	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87, 2,2)

*RS neįvertintas, kadangi reiškinio nebuvo nė vienoje kohortoje / gydymo grupėje

15-ojoje lentelėje pateikti kraujavimo reiškiniai, pastebėti pagrindinio tyrimo RE-SONATE, kuriuo buvo tiriama GVT ir PE profilaktika, metu. Bendras didžiojo kraujavimo reiškinų ir kliniškai reikšmingo kraujavimo reiškinų dažnis ir bet kokio kraujavimo dažnis, kai nominalinis alfa lygmuo 5 %, placebo vartojantiems pacientams buvo reikšmingai mažesnis, palyginti su dabigatranu eteksilatu gydomais pacientais.

15 lentelė. Kraujavimo reiškiniai, pastebėti tyrimo RE-SONATE, kuriuo buvo tiriama GVT ir PE profilaktika, metu

	Dabigatranas eteksilatas 150 mg du kartus per parą	Placebas	Rizikos, palyginti su placebu, santykis (95 % pasikliautinis intervalas)
Gydytų pacientų skaičius	684	659	
Didžiojo kraujavimo reiškiniai	2 (0,3 %)	0	Neapskaičiuojamas*
Kraujavimas į kaukolės vidų	0	0	Neapskaičiuojamas*
Didysis kraujavimas į VT	2 (0,3 %)	0	Neapskaičiuojamas*
Gyvybei pavojingas kraujavimas	0	0	Neapskaičiuojamas*
Didžiojo kraujavimo reiškiniai / kliniškai reikšmingas kraujavimas	36 (5,3 %)	13 (2 %)	2,69 (1,43, 5,07)
Bet koks kraujavimas	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,2, 2,61)
Bet koks kraujavimas į VT	5 (0,7 %)	2 (0,3 %)	2,38 (0,46, 12,27)

*RS neįvertintas, kadangi reiškinio nebuvo nė vienoje gydymo grupėje

Agranulocitozė ir neutropenija

Vartojant dabigatraną eteksilatą poregistraciniu laikotarpiu, labai retai pranešta apie agranulocitozę ir neutropeniją. Pranešimai apie šias nepageidaujamas reakcijas pateikti per poregistracinės stebėsenos sistemas ir vaistinio preparato vartojusiųjų populiacijos dydis tiksliai nežinomas, todėl patikimai įvertinti dažnio neįmanoma. Apskaičiuotasis pranešimų apie agranulocitozę dažnis yra 7 atvejai 1 milijonui pacientų metų, o neutropenijos dažnis – 5 atvejai 1 milijonui pacientų metų.

Vaikų populiacija

Dabigatrano eteksilato saugumas skiriant VTE ir taikant VTE pasikartojimo profilaktiką pacientams vaikams tirtas atliekant du III fazės tyrimus (DIVERSITY ir 1160.108). Dabigatranu eteksilatu buvo gydyti iš viso 328 pacientai vaikai. Pacientams buvo skirtos pagal amžių ir svorį parinktos atitinkančios dabigatrano eteksilato farmacinės formos dozės.

Bendrai tikimasi, kad saugumo profilis vaikams bus panašus į suaugusiųjų.

Nepageidaujamų reakcijų patyrė iš viso 26 % pacientų vaikų, vartojusių dabigatraną eteksilatą VTE gydyti ir VTE pasikartojimo profilaktikai.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

16-ojoje lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos pacientų vaikų tyrimuose, skirtuose VTE gydyti ir VTE pasikartojimo profilaktikai. Jos suklasifikuotos pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnį, kuris apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

16 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

	Dažnis
Organų sistemų klasė / pirmenybinis terminas	VTE gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika pacientams vaikams
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Anemija	Dažnas
Hemoglobino kiekio sumažėjimas	Nedažnas
Trombocitopenija	Dažnas
Hematokrito sumažėjimas	Nedažnas
Neutropenija	Nedažnas
Agranulocitozė	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimai	
Jautrumo vaistiniui preparatui padidėjimas	Nedažnas
Išbėrimas	Dažnas
Niežėjimas	Nedažnas
Anafilaksinė reakcija	Dažnis nežinomas
Angioedema	Dažnis nežinomas
Dilgėlinė	Dažnas
Bronchų spazmas	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	
Intrakranijinis kraujavimas	Nedažnas
Kraujagyslių sutrikimai	
Hematoma	Dažnas
Kraujavimas	Dažnis nežinomas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	

Kraujavimas iš nosies	Dažnas
Skrepliavimas krauju	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Kraujavimas iš skrandžio ir žarnyno	Nedažnas
Pilvo skausmas	Nedažnas
Viduriavimas	Dažnas
Dispepsija	Dažnas
Pykinimas	Dažnas
Kraujavimas iš tiesiosios žarnos	Nedažnas
Hemorojinis kraujavimas	Dažnis nežinomas
Skrandžio ar žarnų opa, įskaitant stemplės opą	Dažnis nežinomas
Gastroezofagitas	Nedažnas
Gastroezofaginio reflukso liga	Dažnas
Vėmimas.	Dažnas
Disfagija	Nedažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Nenormali kepenų funkcija / nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų duomenys	Dažnis nežinomas
Alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Nedažnas
Aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Nedažnas
Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas	Dažnas
Hiperbilirubinemija	Nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Kraujavimas į odą	Nedažnas
Alopecija	Dažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Hemartrozė	Dažnis nežinomas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Kraujavimas iš lyties ir šlapimo organų, įskaitant hematuriją	Nedažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Kraujavimas iš injekcijos vietos	Dažnis nežinomas
Kraujavimas iš kateterio vietos	Dažnis nežinomas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	
Trauminis kraujavimas	Nedažnas
Kraujavimas iš pjūvio vietos	Dažnis nežinomas

Kraujavimo reakcijos

Dviejuose III fazės tyrimuose, kurių metų vaistinis preparatas skirtas VTE gydymo ir VTE pasikartojimo profilaktikos indikacijai pacientams vaikams, iš viso 7 pacientai (2,1 %) patyrė didžiojo kraujavimo reiškinį, 5 pacientai (1,5 %) – kliniškai reikšmingo ne didžiojo kraujavimo reiškinį ir 75 pacientai (22,9 %) lengvo kraujavimo reiškinį. Kraujavimo reiškinių dažnis bendrai buvo didesnis vyriausio amžiaus grupėje (nuo 12 iki < 18 metų: 28,6 %) nei jaunesnio amžiaus grupėse (nuo gimimo iki < 2 metų: 23,3 %; nuo 2 iki < 12 metų: 16,2 %). Didysis arba sunkus kraujavimas, nepaisant vietos, gali sukelti neįgalumą, pavojų gyvybei ar net mirtį.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi

pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Didesnės už rekomenduojamas dabigatrano eteksilato dozės didina kraujavimo riziką.

Įtarus, kad vaistinio preparato perdozuota, kraujavimo riziką nustatyti gali padėti kraujo krešėjimo tyrimai (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Kalibruotas kiekybinis PTL tyrimas arba kartotinis PTL matavimas leidžia numatyti laiką, kada atsiras tam tikras dabigatrano kiekis (žr. 5.1 skyrių) ir kada būtina imtis papildomų priemonių, pvz., atlikti dializę.

Jeigu antikoaguliacinis poveikis per stiprus, gali reikėti gydymą dabigatranu eteksilatu nutraukti. Kadangi dabigatranas daugiausiai išskiriamas per inkstus, būtina palaikyti pakankamą diurezę. Prie kraujo plazmos baltymų dabigatrano prisijungia mažai, todėl iš organizmo jį galima pašalinti dialize. Klinikinės patirties, įrodančios tokios procedūros naudingumą, klinikinių tyrimų metu sukaupta mažai (žr. 5.2 skyrių).

Kraujavimo komplikacijų valdymas

Atsiradus hemoragijos sukeltų komplikacijų, gydymą dabigatranu eteksilatu būtina nutraukti ir nustatyti kraujavimo vietą. Priklausomai nuo klinikinės situacijos gydytojo nuožiūra reikia taikyti tinkamą palaikomąjį gydymą, pvz., chirurginę hemostazę ir kraujo tūrio didinimą.

Tomis aplinkybėmis, kai būtina greitai panaikinti antikoaguliacinį dabigatrano poveikį, suaugusiems pacientams tinka specifinis neutralizuojantis vaistinis preparatas (idarucizumabas), naikinantis farmakodinaminį dabigatrano poveikį. Idarucizumabo veiksmingumas ir saugumas pacientams vaikams neištirti (žr. 4.4 skyrių).

Galima svarstyti gydymą krešėjimo faktorių koncentratais (aktyvintais arba neaktyvintais) arba rekombinantiniu VIIa faktoriumi. Yra šiek tiek eksperimentinių duomenų šių vaistinių preparatų reikšmei naikinant antikoaguliacinį dabigatrano poveikį paremti, tačiau duomenys apie jų naudingumą klinikinėmis situacijomis bei galimam tromboembolijos atsigavimui yra labai riboti. Po minėtų krešėjimo faktorių koncentratų pavartojimo krešėjimo tyrimai gali tapti nepatikimi. Gautus jų rezultatus reikia vertinti atsargiai. Jeigu yra trombocitopenija arba buvo vartota ilgai veikiančių antitrombotinių vaistinių preparatų, reikia apsvarstyti gydymą trombocitų koncentratais. Visas simptominis gydymas turi būti taikomas gydytojo sprendimu.

Didžiojo kraujavimo atveju reikėtų pasitarti su koaguliacijos ekspertu, jeigu jis yra pasiekiamas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antitrombozinės medžiagos, tiesioginiai trombino inhibitoriai, ATC kodas – B01AE07.

Veikimo mechanizmas

Dabigatranas eteksilatas yra mažos molekulės provaistas, kuris nėra farmakologiškai aktyvus. Išgertas dabigatranas eteksilatas absorbuojamas greitai ir esterazės katalizuojamos hidrolizės būdu kraujo plazmoje bei kepenyse verčiamas dabigatranu. Dabigatranas yra stiprus konkurencinio, tiesioginio, laikino poveikio trombino inhibitorius ir svarbiausias aktyvus komponentas kraujo plazmoje. Kadangi kraujo krešėjimo metu trombinas (serino proteazė) fibrinogeną verčia fibrinu, jo aktyvumo slopinimas stabdo trombo formavimąsi. Dabigatranas slopina laisvą trombiną, prie fibrino prisijungusį trombiną bei trombino sukeltą trombocitų agregaciją.

Farmakodinaminis poveikis

Į veną suleisto dabigatrano ir išgerto dabigatrano eteksilato antitrombozinis veiksmingumas ir antikoaguliacinis aktyvumas įrodytas tyrimais *in vivo* ir *ex vivo* su gyvūnais, tiriant įvairius gyvūnų trombozės modelius.

Remiantis II fazės tyrimais, tarp dabigatrano koncentracijos kraujo plazmoje ir antikoaguliacinio poveikio stiprumo yra aiški koreliacija. Dabigatranas ilgina trombino laiką (TL), EKL ir DATL.

Kalibruotas kiekybinis praskiesto TL (PTL) tyrimas rodo apytikrę dabigatrano koncentraciją kraujo plazmoje, kuri gali būti panaši į tikėtiną dabigatrano koncentraciją kraujo plazmoje. Jeigu kalibruotas PTL tyrimas rodo, kad dabigatrano koncentracija kraujo plazmoje yra prie kiekybinio nustatymo ribos arba mažesnė, reikia apsvarstyti papildomo kraujo krešėjimo tyrimo, pvz., TL, EKL, DATL, atlikimo būtinybę.

EKL tyrimu galima nustatyti aiškų tiesioginių trombino inhibitorių aktyvumo laipsnį.

DATL tyrimas taikomas plačiai ir juo nustatomas apytikslis dabigatrano sukeltos antikoaguliacijos stiprumas. Vis dėlto DATL tyrimas yra riboto jautrumo ir tiksliam kiekybiniam antikoaguliacinio poveikio vertinimui netinka, ypač tuo atveju, jeigu dabigatrano koncentracija kraujo plazmoje yra didelė. Nors didelės DATL reikšmės reikia vertinti atsargiai, tačiau didelė DATL reikšmė rodo, kad pacientui yra sukeltas antikoaguliacinis poveikis.

Paprastai galima manyti, kad minėti antikoaguliacinio aktyvumo rodikliai gali atspindėti dabigatrano kiekį kraujo plazmoje ir rodyti, jog reikia įvertinti kraujavimo riziką, t. y. mažiausios dabigatrano koncentracijos kraujo plazmoje arba koaguliacijos rodiklio, pvz., DATL, nustatyto tuo metu, kai koncentracija kraujo plazmoje mažiausia (DATL slenksčiai nurodyti 4.4 skyriaus 5-ojoje lentelėje), 90-ojo procentilio viršijimas yra laikomas susijusiu su kraujavimo rizikos padidėjimu.

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems žmonėms, sergantiems NVPV, jeigu yra vienas arba daugiau rizikos veiksnių (IPPV)

Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, didžiausios dabigatrano koncentracijos kraujo plazmoje, išmatuotos praėjus maždaug 2 val. po 2 kartus per parą vartojamos 150 mg dabigatrano eteksilato dozės pavartojimo, geometrinis vidurkis buvo 175 ng/ml, svyravimo ribos – 117-275 ng/ml (25-75 procentilių intervale). Mažiausios dabigatrano koncentracijos kraujo plazmoje, išmatuotos ryte, intervalo tarp dozių vartojimo pabaigoje (t. y. praėjus 12 val. po vakarinės 150 mg dabigatrano dozės pavartojimo), geometrinis vidurkis buvo vidutiniškai 91 ng/ml, svyravimo ribos – 61-143 ng/ml (25-75 procentilių intervale).

NVPV sergantiems pacientams, 2 kartus per parą vartojantiems 150 mg dabigatrano eteksilato dozę insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai:

- dabigatrano koncentracijos kraujo plazmoje, išmatuotos tuo metu, kai ji mažiausia (praėjus 10-16 val. po ankstesnės dozės pavartojimo), 90-asis procentilis buvo maždaug 200 ng/ml;
- EKL, nustatyto tuo metu, kai koncentracija mažiausia (praėjus 10-16 val. po ankstesnės dozės pavartojimo) pailgėjimas maždaug 3 kartus, palyginti su viršutine normos reikšme, atspindi sekto EKL 90-ojo procentilio pailgėjimą 103 sekundėmis;
- DATL, nustatyto tuo metu, kai koncentracija mažiausia (praėjus 10-16 val. po ankstesnės dozės pavartojimo), pailgėjimas daugiau negu 2 kartus, palyginti su viršutine normos reikšme (DATL pailgėjimas maždaug 80 sekundžių) atspindi 90-ąjį stebėjimo procentilį.

GVT ir PE gydymas bei recidyvinių GVT ir PE (GVT/PE) profilaktika suaugusiems

Pacientams, GVT ir PE gydymui vartojantiems 150 mg dabigatrano eteksilato dozę 2 kartus per parą, mažiausios dabigatrano koncentracijos kraujyje, išmatuotos praėjus 10-16 val. po dozės pavartojimo, t. y. dozavimo intervalo pabaigoje (t. y. praėjus 12 valandų po vakarinės 150 mg dozės pavartojimo),

geometrinis vidurkis buvo 59,7 ng/ml, svyravimo ribos – 38,6-94,5 ng/ml (25-75 procentilių intervale). GVT ir PE gydant 2 kartus per parą vartojama 150 mg dabigatrano eteksilato doze:

- dabigatrano koncentracijos kraujo plazmoje, išmatuotos tuo metu, kai ji mažiausia (praėjus 10-16 val. po ankstesnės dozės pavartojimo), 90-asis procentilis buvo maždaug 146 ng/ml;
- EKL, nustatyto tuo metu, kai koncentracija mažiausia (praėjus 10-16 val. po ankstesnės dozės pavartojimo) pailgėjimas maždaug 2-3 kartus, palyginti su pradiniu, atspindi sekto EKL 90-ojo procentilio pailgėjimą 74 sekundėmis;
- DATL 90-asis procentilis, nustatytas tuo metu, kai koncentracija mažiausia (praėjus 10-16 val. po ankstesnės dozės pavartojimo), buvo 62 sekundės, kuris galėtų būti 1,8 karto ilgesnis, palyginti su pradiniu.

Farmakokinetikos pacientų, kuriems buvo taikoma recidyvinių GVT ir PE profilaktika 2 kartus per parą vartojama 150 mg dabigatrano eteksilato doze, organizme duomenų nėra.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Etninė grupė

Priklausomai nuo etninės grupės kliniškai reikšmingų poveikio skirtumų europidams, afroamerikiečiams, ispanams, japonams ar kinams nepastebėta.

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems žmonėms, sergantiems NVPV, jeigu yra vienas arba daugiau rizikos veiksnių

Klinikiniai duomenys apie dabigatrano eteksilato veiksmingumą buvo gauti atlikus daugiacentrį, daugianacionalinį, atsitiktinių imčių, paralelinių grupių ilgalaikio gydymo antikoaguliantais tyrimą (RE-LY tyrimą), kurio metu dviejų koduotų dabigatrano dozių (2 kartus per parą vartojamų 110 mg ir 150 mg dozių) poveikis prieširdžių virpėjimu sergantiems pacientams, kuriems buvo vidutinė arba didelė insulto ir sisteminės embolijos rizika, buvo lygintas su atviru būdu vartojamo varfarino poveikiu. Svarbiausias šio tyrimo tikslas buvo nustatyti, ar dabigatrano eteksilato poveikis nėra blogesnis už varfarino mažinant sudėtinės vertinamosios baigties, t. y. insulto ir sisteminės embolijos, pasireiškimą dažnį. Buvo analizuotas ir statistinis pranašumas.

RE-LY tyrimui atsitiktinių imčių būdu iš viso buvo atrinkta 18 113 pacientų, kurių vidutinis amžius – 71,5 metų, vidutinis CHADS₂ rodmuo – 2,1. 64 % tiriamųjų buvo vyrai, 70 % – europidai, 16 % – azijiečiai. Gydymui varfarinu atsitiktinių imčių būdu atrinktų tiriamųjų vidutinė procentinė laiko terapinėse ribose (angl. *time in therapeutic range*, TTR) (TNS 2-3) dalis buvo 64,4 % (TTR mediana 67 %).

RE-LY tyrimas parodė, kad gydymas 2 kartus per parą vartojama 110 mg dabigatrano eteksilato doze, palyginti su gydymu varfarinu, nėra blogesnis insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai prieširdžių virpėjimu sergantiems pacientams, kuriems IKH, bendro kraujavimo ir didžiojo kraujavimo rizika yra sumažėjusi. 2 kartus per parą vartojama 150 mg dozė, palyginti su varfarinu, reikšmingai sumažino išeminio ir hemoraginio insulto riziką, mirties dėl kraujagyslių sutrikimo, IKH ir bendro kraujavimo riziką. Vartojant šią dozę, didžiojo kraujavimo dažnis buvo panašus į dažnį varfarino vartojimo metu. Pacientams, vartojantiems 110 mg arba 150 mg dabigatrano eteksilato dozę 2 kartus per parą, miokardo infarkto dažnis buvo šiek tiek didesnis negu vartojantiems varfarino (atitinkamai rizikos santykis 1,29; $p = 0,0929$, ir rizikos santykis 1,27; $p = 0,1240$). Pagerinus TNS stebėjimą, stebėtas palankus dabigatrano eteksilato poveikis, palyginti su varfarino, mažėjo.

17-19 lentelėse pateikti svarbiausi visos tirtos populiacijos rezultatai.

17 lentelė. Insulto ar sisteminės embolijos (pirminės vertinamosios baigties) pirmo pasireiškimo RE-LY tyrimo laikotarpiu analizė

	Dabigatranas eteksilatas 110 mg du kartus per parą	Dabigatranas eteksilatas 150 mg du kartus per parą	Varfarinas
Atsitiktinių imčių būdu atrinktų tiriamųjų skaičius	6 015	6 076	6 022
Insultas ir (arba) sisteminė embolija			
Reiškinių dažnis (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Rizikos santykis, palyginti su varfarinu (95 % PI)	0,89 (0,73, 1,09)	0,65 (0,52, 0,81)	
p reikšmė pranašumui	p = 0,2721	p = 0,0001	

% reiškia metinį reiškinio dažnį

18 lentelė. Išeminio ar hemoraginio insulto pirmo pasireiškimo RE-LY tyrimo laikotarpiu analizė

	Dabigatranas eteksilatas 110 mg du kartus per parą	Dabigatranas eteksilatas 150 mg 2 kartus per parą	Varfarinas
Atsitiktinių imčių būdu atrinktų tiriamųjų skaičius	6 015	6 076	6 022
Insultas			
Reiškinių dažnis (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Rizikos santykis, palyginti su varfarinu (95 % PI)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
p reikšmė	0,3553	0,0001	
Sisteminė embolija			
Reiškinių dažnis (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Rizikos santykis, palyginti su varfarinu (95 % PI)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,3, 1,21)	
p reikšmė	0,3099	0,1582	
Išeminis insultas			

Reiškinių dažnis (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Rizikos santykis, palyginti su varfarinu (95 % PI)	1,13 (0,89, 1,42)	0,76 (0,59, 0,98)	
p reikšmė	0,3138	0,0351	
Hemoraginis insultas			
Reiškinių dažnis (%)	14 (0,12)	12 (0,1)	45 (0,38)
Rizikos santykis, palyginti su varfarinu (95 % PI)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
p reikšmė	0,0001	< 0,0001	

% reiškia metinį reiškinio dažnį

19 lentelė. Mirtingumo dėl visų priežasčių ir mirštamumo nuo širdies ir kraujagyslių sutrikimų RE-LY tyrimo metu analizė

	Dabigatranas eteksilatas 110 mg du kartus per parą	Dabigatranas eteksilatas 150 mg 2 kartus per parą	Varfarinas
Atsitiktinių imčių būdu atrinktų tiriamųjų skaičius	6 015	6 076	6 022
Mirtingumas dėl visų priežasčių			
Reiškinių dažnis (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Rizikos santykis, palyginti su varfarinu (95 % PI)	0,91 (0,8, 1,03)	0,88 (0,77, 1)	
p reikšmė	0,1308	0,0517	
Mirštamumas dėl kraujagyslių sutrikimų			
Reiškinių dažnis (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Rizikos santykis, palyginti su varfarinu (95 % PI)	0,9 (0,77, 1,06)	0,85 (0,72, 0,99)	
p reikšmė	0,2081	0,043	

% reiškia metinį reiškinio dažnį

20-21 lentelėse pateikti veiksmingumo ir saugumo pirminių vertinamųjų baigčių susijusios populiacijos pogrupiams rezultatai.

Tiriant pirminę vertinamąją baigtį, t. y. insulto ir sisteminės embolijos dažnį, skirtingas rizikos santykis, palyginti su varfarinu, nebuvo nustatytas nė viename iš pogrupių (t. y. pagal amžių, kūno svorį, lytį, inkstų funkciją, etninę grupę ir kt.).

20 lentelė. Pagal pogrupius suklasifikuoto insulto ir sisteminės embolijos rizikos santykis bei 95 % PI

Vertinamoji baigtis	Dabigatranas eteksilas 110 mg 2 kartus per parą, palyginti su varfarinu	Dabigatranas eteksilas 150 mg 2 kartus per parą, palyginti su varfarinu
Amžius (metai)		
< 65	1,1 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
≥ 65, tačiau < 75	0,86 (0,62, 1,19)	0,67 (0,47, 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66, 1,17)	0,68 (0,5, 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44, 1,05)	0,67 (0,44, 1,02)
KrKl (ml/min.)		
≥ 30, tačiau < 50	0,89 (0,61, 1,31)	0,48 (0,31, 0,76)
≥ 50, tačiau < 80	0,91 (0,68, 1,2)	0,65 (0,47, 0,88)
≥ 80	0,81 (0,51, 1,28)	0,69 (0,43, 1,12)

Pirminės saugumo vertinamosios baigties, t. y. didžiojo kraujavimo, dažnis skyrėsi priklausomai nuo gydymo poveikio ir amžiaus. Dabigatranu gydomiems pacientams santykinė kraujavimo rizika su amžiumi didėjo labiau, negu pacientams, vartojantiems varfarino. Santykinė rizika buvo didžiausia ≥ 75 metų pacientams. Kartu vartojami antitrombocitiniai preparatai, ASR arba klopidoogrelis gali maždaug 2 kartus padidinti tiek dabigatrano eteksilato, tiek varfarino sukeliama didžiojo kraujavimo dažnį. Inkstų funkcija ar CHADS₂ rodmuo reikšmingos įtakos nedarė.

21 lentelė. Pagal pogrupius suskirstyto didžiojo kraujavimo rizikos santykis ir 95 % PI

Vertinamoji baigtis	Dabigatranas eteksilas 110 mg 2 kartus per parą, palyginti su varfarinu	Dabigatranas eteksilas 150 mg 2 kartus per parą, palyginti su varfarinu
Amžius (metai)		
< 65	0,32 (0,18, 0,57)	0,35 (0,2, 0,61)
≥ 65, tačiau < 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)
KrKl (ml/min.)		
≥ 30, tačiau < 50	1,02 (0,79, 1,32)	0,94 (0,73, 1,22)
≥ 50, tačiau < 80	0,75 (0,61, 0,92)	0,9 (0,74, 1,09)
≥ 80	0,59 (0,43, 0,82)	0,87 (0,65, 1,17)
ASR vartojimas	0,84 (0,69, 1,03)	0,97 (0,79, 1,18)
Klopidoogrelis vartojimas	0,89 (0,55, 1,45)	0,92 (0,57, 1,48)

RELY-ABLE (ilgalaikis daugiacentris gydymo dabigatranu pratęsimas prieširdžių virpėjimu sergantiems pacientams, kurie baigė RE-LY tyrimą)

Pratęstas RE-LY tyrimas (RELY-ABLE) pateikė papildomos saugumo informacijos apie pacientų, kurie tęsė tokios pačios dabigatrano eteksilato dozės, kuri buvo skiriama RE-LY tyrimo metu, grupę. RELY-ABLE tyrimui buvo tinkami tie pacientai, kurie tyrimo RE-LY metu paskutinio apsilankymo pas gydytoją laiku tiriamojo vaistinio preparato vartojimo visam laikui nebuvo nutraukę. Į tyrimą įtraukti pacientai tęsė tos pačios dvigubai koduotos dabigatrano eteksilato dozės, kuri atsitiktiniu būdu buvo skiriama tyrimo RE-LY metu, vartojimą iki 43 tolesnio tyrimo mėnesių po RE-LY tyrimo (bendra vidutinė tolesnio RELY + RELY-ABLE tyrimo trukmė – 4,5 metų). Buvo įtraukti 5 897 pacientai, tarp kurių buvo 49 % pacientų, iš pradžių atsitiktiniu būdu atrinktų vartoti dabigatrano eteksilato tyrimo RE-LY metu, ir 86 % RELY-ABLE tyrimui tikusių pacientų. Per papildomą 2,5 metų gydymą RELY-ABLE tyrimo metu, esant daugiau kaip 6 metų didžiausiai ekspozicijai (bendra ekspozicija: RE-LY + RELY-ABLE tyrimų metu) ilgalaikis dabigatrano eteksilato saugumas buvo patvirtintas abiems jo dozėms, t. y. 110 mg 2 kartus per parą ir 150 mg 2 kartus per parą. Naujų saugumo duomenų nepastebėta.

Pasekmių reiškinių, įskaitant didįjį kraujavimą ir kitokius kraujavimo reiškinius, dažnis atitiko stebėtą RE-LY tyrimo metu.

Duomenys, gauti neintervenciniais tyrimais

Neintervencinio tyrimo (GLORIA-AF) metu (antrojoje jo fazėje) perspektyviai surinkti saugumo bei veiksmingumo duomenys realiomis sąlygomis stebint dabigatranu eteksilatu gydomus pacientus, kuriems naujai diagnozuotas NVPV. Tyrime dalyvavo 4 859 pacientai, vartojantys dabigatranu eteksilato (55 % gydyti skiriant po 150 mg du kartus per parą, 43 % gydyti skiriant po 110 mg du kartus per parą, 2 % gydyti skiriant po 75 mg du kartus per parą). Pacientai stebėti 2 metus. Vidutiniai CHADS₂ ir HAS-BLED kraujavimo rizikos skalių rodmenys atitinkamai buvo 1,9 ir 1,2. Vidutinė stebėjimo taikant gydymą trukmė buvo 18,3 mėnesio. Didysis kraujavimas pasireiškė 0,97 atvejo 100 pacientų metų. Pagal pranešimus gyvybei pavojingas kraujavimas pasireiškė 0,46 atvejo 100 pacientų metų, kraujavimas į kaukolės vidų – 0,17 atvejo 100 pacientų metų ir kraujavimas iš virškinimo trakto – 0,6 atvejo 100 pacientų metų. Insultas pasireiškė 0,65 atvejo 100 pacientų metų.

Be to, Jungtinėse Amerikos Valstijose atliktame neintervenciniame tyrime [D. J. Graham ir kt., *Circulation*. 2015;131:157-164] kuriame dalyvavo daugiau kaip 134 000 senyvų pacientų, sergančių NVPV (kas atitiko daugiau kaip 37 500 sutartinių pacientų metų stebėjimo laikotarpį taikant gydymą), dabigatranas eteksilatas (84 % pacientų vartojo po 150 mg du kartus per parą, 16 % pacientų vartojo po 75 mg du kartus per parą) buvo susijęs su sumažėjusia išeminio insulto (rizikos santykis 0,8; 95 % pasikliautinasis intervalas [PI] 0,67-0,96), intrakranijinės hemoragijos (rizikos santykis 0,34; PI 0,26-0,46) ir mirštamumo (rizikos santykis 0,86; PI 0,77-0,96) rizika ir padidėjusia kraujavimo iš virškinimo trakto rizika (rizikos santykis 1,28; PI 1,14-1,44), palyginti su varfarinu. Skirtumų, susijusių su didžiuoju kraujavimu, nenustatyta (rizikos santykis 0,97; PI 0,88-1,07).

Šie realiomis sąlygomis gauti stebėjimų duomenys atitinka patvirtintas dabigatranu eteksilato saugumo bei veiksmingumo savybes, nustatytas jį vartojant šiai indikacijai tyrimo RE-LY metu.

Pacientai, kuriems atliekama prieširdžių virpėjimo kateterinė abliacija

Atliekant perspektyvinį, atsitiktinių imčių, atvirąjį, daugiacentrį, žvalgomąjį tyrimą, kurio vertinamosios baigtys centralizuotai vertintos akluoju būdu (RE-CIRCUIT), buvo tirti 704 nuolat antikoagulantais gydomi pacientai. Tyrimu buvo lyginamas po 150 mg du kartus per parą nepertraukiamai vartojamo dabigatranu eteksilato ir varfarino, nepertraukiamai vartojamo pagal TNS koreguojamomis dozėmis, poveikis, atliekant paroksizminio arba persistuojančio prieširdžių virpėjimo kateterinę abliaciją. Iš 704 į tyrimą įtrauktų pacientų 317 tiriamųjų prieširdžių virpėjimo abliacija buvo atlikta nepertraukus dabigatranu vartojimo ir 318 tiriamųjų prieširdžių virpėjimo abliacija atlikta nepertraukus varfarino vartojimo. Visiems pacientams prieš kateterinę abliaciją atlikta transezofaginė echokardiografija (TEE). Pirminės vertinamosios baigties (pagal ISTH (angl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*) kriterijus nepriklausomai išnagrinėti ir įvertinti didžiojo kraujavimo) reiškiniai nustatyti 5 (1,6 %) dabigatranu eteksilatu gydomos grupės pacientams ir 22 (6,9 %) varfarinu gydomos grupės pacientams (rizikos skirtumas -5,3 %; 95 % PI -8,4, -2,2; p = 0,0009). Abliacijos metu ir 8 savaitių pooperaciniu laikotarpiu po abliacijos dabigatranu eteksilato grupėje nenustatyta nė vieno insulto, sisteminės embolijos ir praeinančio smegenų išemijos priepuolio (PSIP) (vertintų bendrai) reiškinio, o varfarino grupėje nustatytas vienas reiškinys (PSIP). Šis žvalgomasis tyrimas parodė, kad pacientus, kuriems atliekama abliacija, gydant dabigatranu eteksilatu, SKR dažnis buvo reikšmingai mažesnis nei gydant varfarinu pagal TNS koreguojamomis dozėmis.

Pacientai, kuriems atlikta perkutaninė koronarinė intervencija (PKI) taikant stentavimą

Atliekant perspektyvinį, atsitiktinių imčių, atvirąjį, akluoju būdu vertintų vertinamųjų baigčių (PROBE) tyrimą (IIIb fazės tyrimą), skirtą dviejų vaistinių preparatų deriniui, vartojant dabigatranu eteksilato (110 mg arba 150 mg du kartus per parą) kartu su klopidoogreliu arba tikagreloru (P2Y₁₂ antagonistu), palyginti su trijų vaistinių preparatų deriniu, vartojant varfariną (dozę koregavus pagal TNS 2-3) kartu su klopidoogreliu arba tikagreloru ir ASR, buvo gydomi 2 725 nevožtuviniu prieširdžių virpėjimu sergantys pacientai, kuriems atlikta PKI taikant stentavimą (RE-DUAL PCI).

Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti į dviejų vaistinių preparatų derinio grupę, vartojusią 110 mg dabigatrano eteksilato du kartus per parą, dviejų vaistinių preparatų derinio grupę, vartojusią 150 mg dabigatrano eteksilato du kartus per parą, arba trijų vaistinių preparatų derinio grupę, vartojusią varfariną. Už Jungtinių Amerikos Valstijų ribų tirti senyvi pacientai (≥ 80 metų amžiaus visose šalyse, ≥ 70 metų amžiaus Japonijoje) buvo atsitiktinių imčių būdu paskirti į dviejų vaistinių preparatų derinio grupę, vartojusią 110 mg dabigatrano eteksilato, arba trijų vaistinių preparatų derinio grupę, vartojusią varfariną. Sudėtinė pirminė vertinamoji baigtis apėmė didžiojo kraujavimo, apibrėžto pagal Tarptautinės trombozės ir hemostazės draugijos (angl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, ISTH) kriterijus, reiškinius ir kliniškai svarbius nesunkius kraujavimo reiškinius.

Pirminės vertinamosios baigties reiškinų dažnis dviejų vaistinių preparatų derinio grupėje, vartojusioje 110 mg dabigatrano eteksilato, buvo 15,4 % (151 pacientas), palyginti su 26,9 % (264 pacientai) trijų vaistinių preparatų derinio grupėje, vartojusioje varfariną (RS 0,52; 95 % PI 0,42, 0,63; ne blogesnio poveikio $p < 0,0001$, pranašumo $p < 0,0001$), o dviejų vaistinių preparatų derinio grupėje, vartojusioje 150 mg dabigatrano eteksilato, buvo 20,2 % (154 pacientai), palyginti su 25,7 % (196 pacientai) atitinkamoje trijų vaistinių preparatų derinio grupėje, vartojusioje varfariną (RS 0,72; 95 % PI 0,58, 0,88; ne blogesnio poveikio $p < 0,0001$, pranašumo $p = 0,002$). Į aprašomąją analizę įtraukti didžiojo kraujavimo reiškiniai pagal miokardo infarktu sergančiųjų trombolizės (angl. *Thrombolysis In Myocardial Infarction*, TIMI) kriterijus pasireiškė rečiau abiejose dviejų vaistinių preparatų derinio grupėse, vartojusiose dabigatraną eteksilatą, negu trijų vaistinių preparatų derinio grupėje, vartojusioje varfariną: 14 reiškinų (1,4 %) dviejų vaistinių preparatų derinio grupėje, vartojusioje 110 mg dabigatrano eteksilato, palyginti su 37 reiškiniais (3,8 %) trijų vaistinių preparatų derinio grupėje, vartojusioje varfariną (RS 0,37; 95 % PI 0,2, 0,68; $p = 0,002$), taip pat 16 reiškinų (2,1 %) dviejų vaistinių preparatų derinio grupėje, vartojusioje 150 mg dabigatrano eteksilato, palyginti su 30 reiškiniais (3,9 %) atitinkamoje trijų vaistinių preparatų derinio grupėje, vartojusioje varfariną (RS 0,51; 95 % PI 0,28, 0,93; $p = 0,03$). Abiejose dviejų vaistinių preparatų derinio grupėse, vartojusiose dabigatraną eteksilatą, intrakranijinis kraujavimas pasireiškė rečiau negu atitinkamoje trijų vaistinių preparatų derinio grupėje, vartojusioje varfariną: 3 reiškiniai (0,3 %) dviejų vaistinių preparatų derinio grupėje, vartojusioje 110 mg dabigatrano eteksilato, palyginti su 10 reiškiniais (1 %) trijų vaistinių preparatų derinio grupėje, vartojusioje varfariną (RS 0,3; 95 % PI 0,08, 1,07; $p = 0,06$), taip pat 1 reiškinys (0,1 %) dviejų vaistinių preparatų derinio grupėje, vartojusioje 150 mg dabigatrano eteksilato, palyginti su 8 reiškiniais (1 %) atitinkamoje trijų vaistinių preparatų derinio grupėje, vartojusioje varfariną (RS 0,12; 95 % PI 0,02, 0,98; $p = 0,047$). Bendras sudėtinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių mirties, tromboembolijos reiškinų (miokardo infarkto, insulto ir sisteminės embolijos) ar neplanuotos revaskuliarizacijos dažnis abiejose dviejų vaistinių preparatų derinio grupėse, vartojusiose dabigatraną eteksilatą, nenusileido trijų vaistinių preparatų derinio grupei, vartojusiai varfariną (atitinkamai 13,7 %, palyginti su 13,4 %; RS 1,04; 95 % PI 0,84, 1,29; ne blogesnio poveikio $p = 0,0047$). Statistinių skirtumų tarp atskirų veiksmingumo vertinamųjų baigčių komponentų dviejų vaistinių preparatų derinio grupėse, vartojusiose dabigatraną eteksilatą, ir trijų vaistinių preparatų derinio grupėje, vartojusioje varfariną, nebuvo.

Šis tyrimas parodė, kad gydymas dviejų vaistinių preparatų deriniu, vartojant dabigatraną eteksilatą ir P2Y₁₂ antagonistą, prieširdžių virpėjimu sergantiems pacientams, kuriems atlikta PKI taikant stentavimą, reikšmingai sumažino kraujavimo riziką, palyginti su gydymu trijų vaistinių preparatų deriniu, vartojant varfariną, ir buvo neprastesnis vertinant pagal sudėtinių tromboembolijos reiškinų kriterijus.

Suaugusių žmonių GVT ir PE gydymas (GVT/PE gydymas)

Veiksmingumas ir saugumas buvo tiriamas dviem daugiacentrais atsitiktinių imčių dvigubai aklaais paralelinių grupių kopijuojamais tyrimais RE-COVER ir RE-COVER II. Šių tyrimų metu buvo lygintas dabigatrano eteksilato (150 mg du kartus per parą) ir varfarino (siektinas TNS 2-3) poveikis ūmine GVT ir (arba) PE sergantiems pacientams. Svarbiausias šių tyrimų tikslas buvo nustatyti, ar dabigatrano eteksilato poveikis buvo ne prastesnis už varfarino mažinant sudėtinės pirminės vertinamosios baigties, t. y. recidyvinių simptominių GVT ir (arba) PE pasireiškimo bei susijusios mirties per 6 mėnesių gydymo laikotarpį, dažnį.

Jungtiniais tyrimams RE-COVER ir RE-COVER II atsitiktinių imčių būdu iš viso buvo atrinkti 5 153 pacientai ir 5 107 jų buvo gydomi.

Gydymo pastovia dabigatrano doze trukmė buvo 174 paros, nestebint kraujo krešėjimo. Pacientų, kurie atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti gydyti varfarinu, laiko terapinėse ribose (TNS 2-3) mediana buvo 60,6 %.

Tyrimai parodė, kad gydymas 2 kartus per parą vartojama 150 mg dabigatrano eteksilato doze nenusileido gydymui varfarinu (esant tyrimų RE-COVER ir RE-COVER II ne prastesnio poveikio riboms: rizikos skirtumui – 3,6, rizikos santykiui – 2,75)-

22 lentelė. Pirminės ir antrinės veiksmingumo vertinamųjų baigčių (VTE yra sudėtinė: GVT ir (arba) PE), vertintų jungtinių tyrimų RECOVER ir RE-COVER II metu iki pogydyminio laikotarpio pabaigos, analizė

	Dabigatranas eteksilatas 150 mg 2 kartus per parą	Varfarinas
Gydytų pacientų skaičius	2 553	2 554
Recidyvinė simptominė VTE ir su VTE susijusi mirtis	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Rizikos, palyginti su varfarinu, santykis (95 % pasikliautinis intervalas)	1,09 (0,77, 1,54)	
Antrinės vertinamosios baigtys		
Recidyvinė simptominė VTE ir mirtys dėl visų priežasčių	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95 % pasikliautinis intervalas	3,52, 5,13	3,34, 4,91
Simptominė GVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95 % pasikliautinis intervalas	1,29, 2,35	1,09, 2,08
Simptominė PE	27 (1,1 %)	26 (1 %)
95 % pasikliautinis intervalas	0,7, 1,54	0,67, 1,49
Su VTE susijusios mirtys	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 % pasikliautinis intervalas	0,04, 0,4	0,02, 0,34
Mirtys dėl visų priežasčių	51 (2 %)	52 (2 %)
95 % pasikliautinis intervalas	1,49, 2,62	1,52, 2,66

Recidyvinių GVT ir PE profilaktika suaugusiesiems (GVT/PE profilaktika)

Buvo atlikti du atsitiktinių imčių, paralelinių grupių, dvigubai akli tyrimai su pacientais, kurie anksčiau buvo gydyti antikoaguliantais. RE-MEDY tyrimas buvo kontroliuojamas varfarinu, į jį buvo įtraukti jau 3-12 mėnesių gydyti pacientai, kuriems reikėjo tolesnio gydymo antikoaguliantais, RE-SONATE tyrimas buvo kontroliuojamas placebo, į jį buvo įtraukti pacientai, kurie jau 6-18 mėnesių buvo gydyti vitamino K inhibitoriais.

Tyrimo RE-MEDY tikslas buvo palyginti geriamojo dabigatrano eteksilato (150 mg du kartus per parą) ir varfarino (siektinas TNS 2-3) saugumą ir veiksmingumą ilgalaikio GVT ir (arba) PE gydymo metu ir ilgalaikės recidyvinių simptominių GVT ir (arba) PE profilaktikos metu. Tyrimui atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti iš viso 2 866 pacientai, 2 856 jų buvo gydomi. Gydymo dabigatranu eteksilatu trukmė buvo 6-36 mėn. (mediana – 534 paros). Pacientų, kurie atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti gydyti varfarinu, laiko terapinėse ribose (TNS 23) mediana buvo 64,9 %.

Tyrimas RE-MEDY parodė, kad gydymas du kartus per parą vartojama 150 mg dabigatrano eteksilato doze nenusileido gydymui varfarinu (esant ne prastesnio poveikio riboms: rizikos santykiui – 2,85, rizikos skirtumui – 2,8).

23 lentelė. Pirminės ir antrinės veiksmingumo vertinamųjų baigčių (VTE yra sudėtinė: GVT ir (arba) PE), vertintų tyrimo RE-MEDY metu iki pogydyminio laikotarpio pabaigos, analizė

	Dabigatranas eteksilas 150 mg du kartus per parą	Varfarinas
Gydytų pacientų skaičius	1 430	1 426
Recidyvinė simptominė VTE ir su VTE susijusi mirtis	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Rizikos, palyginti su varfarinu, santykis (95 % pasikliautinis intervalas)	1,44 (0,78, 2,64)	
Ne prastesnio poveikio riba	2,85	
Reiškinį patyrusių pacientų skaičius 18-ąjį mėnesį	22	17
Bendra rizika 18-ąjį mėnesį (%)	1,7	1,4
Rizikos, palyginti su varfarinu, skirtumas (%)	0,4	
95 % pasikliautinis intervalas		
Ne prastesnio poveikio riba	2,8	
Antrinės vertinamosios baigtys		
Recidyvinė simptominė VTE ir mirtys dėl visų priežasčių	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95 % pasikliautinis intervalas	2,12, 3,95	1,77, 3,48
Simptominė GVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95 % pasikliautinis intervalas	0,69, 1,9	0,49, 1,55
Simptominė PE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95 % pasikliautinis intervalas	0,34, 1,28	0,11, 0,82
Su VTE susijusios mirtys	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 % pasikliautinis intervalas	0, 0,39	0, 0,39
Mirtys dėl visų priežasčių	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95 % pasikliautinis intervalas	0,69, 1,9	0,8, 2,07

Tyrimo RE-SONATE tikslas buvo nustatyti dabigatrano eteksilato, palyginti su placebo, pranašumą recidyvinių simptominių GVT ir (arba) PE profilaktikai pacientams, kurie jau baigė 6-18 mėnesių gydymą vitamino K antagonistais. Gydyti buvo numatyta 6 mėnesius 2 kartus per parą vartojama 150 mg dabigatrano eteksilato doze, nereikalaudant stebėjimo.

Tyrimas RE-SONATE parodė, kad recidyvinių simptominių GVT/PE reiškinių, įskaitant neišaiškintą mirtį, profilaktikai dabigatranas eteksilas buvo pranašesnis už placebo ir kad gydymo laikotarpiu riziką sumažino nuo 5,6 % iki 0,4 % (remiantis rizikos santykiu, santykinę riziką sumažino 92 %) ($p < 0,0001$). Pirminės vertinamosios baigties bei visų antrinių vertinamųjų baigčių visos antrinės ir jautrios analizės parodė, kad dabigatranas eteksilas yra pranašesnis už placebo.

Tyrimas apėmė 12 mėnesių stebimąjį sekimą gydymą baigus. Tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimą nutraukus, poveikis išsilaikė iki stebimojo sekimo laikotarpio pabaigos. Tai rodo, kad pradinis gydymo dabigatranu eteksilatu poveikis buvo pastovus. Atoveiksmio efekto nebuvo. Stebimojo sekimo laikotarpio pabaigoje dabigatranu eteksilatu gydytiems pacientams VTE reiškinių dažnis buvo 6,9 %, placebo vartojusiai grupei – 10,7 % (rizikos santykis 0,61, 95 % PI 0,42, 0,88, $p = 0,0082$).

24 lentelė. Pirminės ir antrinės veiksmingumo vertinamųjų baigčių (VTE yra sudėtinė: GVT ir (arba) PE), vertintų tyrimo RE-SONATE metu iki pogydyminio laikotarpio pabaigos, analizė

	Dabigatranas eteksilatas 150 mg du kartus per parą	Placebas
Gydytų pacientų skaičius	681	662
Recidyvinė simptominė VTE ir susijusios mirtys	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Rizikos, palyginti su placebo, santykis (95 % pasikliautinis intervalas)	0,08 (0,02, 0,25)	
p reikšmė pranašumui	< 0,0001	
Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys		
Recidyvinė simptominė VTE ir mirtys dėl visų priežasčių	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95 % pasikliautinis intervalas	0,09, 1,28	3,97, 7,62
Simptominė GVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95 % pasikliautinis intervalas	0,04, 1,06	2,21, 5,17
Simptominė PE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95 % pasikliautinis intervalas	0, 0,82	1,16, 3,52
Su VTE susijusios mirtys	0 (0)	0 (0)
95 % pasikliautinis intervalas	0, 0,54	0, 0,56
Neišaiškintos mirtys	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % pasikliautinis intervalas	0, 0,54	0,04, 1,09
Mirtys dėl visų priežasčių	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % pasikliautinis intervalas	0, 0,54	0,04, 1,09

Tromboembolijos profilaktikos pacientams, kuriems implantuoti širdies vožtuvų protezai, klinikiniai tyrimai

II fazės tyrimu buvo tirtas dabigatrano eteksilato ir varfarino poveikis iš viso 252 pacientams, kuriems neseniai (t. y. šio buvimo ligoninėje laikotarpiu) buvo atlikta mechaninio širdies vožtuvo implantavimo operacija arba kuriems mechaninio širdies vožtuvo operacija buvo atlikta daugiau negu prieš 3 mėnesius. Gydant dabigatranu eteksilatu, tromboembolijos reiškinių (daugiausia insulto ir simptominės ar besimptomės vožtuvo protezo trombozės) bei kraujavimo reiškinių buvo daugiau, negu gydant varfarinu. Ankstyvuojų pooperaciniu laikotarpiu didysis kraujavimas, daugiausia hemoraginė perikardo eksudacija, pasireiškė ypač pacientams, kurie po širdies vožtuvo implantavimo operacijos dabigatrano eteksilato pradėjo vartoti anksti (t. y. trečią parą) (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems pasireiškia VNPV ir yra vienas ar daugiau rizikos veiksnių

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti referencinio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra dabigatrano eteksilato, tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis insulto bei sisteminės embolijos profilaktikos indikacijai pacientams, sergantiems VNPV (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

VTE gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika pacientams vaikams

Tyrimas DIVERSITY atliktas, siekiant parodyti dabigatrano eteksilato veiksmingumą ir saugumą, palyginti su standartiniu gydymu (SG), taikomu gydant VTE pacientams vaikams nuo gimimo iki jaunesniems kaip 18 metų. Tyrimo dizainas – atvirasis, atsitiktinių imčių, paralelinių grupių tyrimas, kuriuo siekta nustatyti ne prastesnį vaistinio preparato poveikį. Dalyvavę pacientai atsitiktinių imčių

būdu santykiu 2:1 buvo atrinkti į amžiui tinkančios dabigatrano eteksilato formos (kapsulių, dengtų granulių arba geriamojo tirpalo) grupę (dozę parenkant atsižvelgiant į amžių ir kūno svorį) arba SG grupę, vartojusią mažos molekulinės masės heparinus (MMMH) arba vitamino K antagonistus (VKA), arba fondaparinuksą (vienas 12 metų pacientas). Pirminė vertinamoji baigtis buvo sudėtinė, apimanti pacientus, kuriems visiškai ištirpo trombai, nepasikartoję VTE ir nenustatyta mirties dėl VTE.

Neįtraukimo kriterijai apėmė aktyvų meningitą, encefalitą ir intrakranijinį abscesą.

Atsitiktinių imčių būdu atrinkti iš viso 267 pacientai. 176 pacientai iš jų gydyti dabigatranu eteksilatu, o 90 pacientų taikytas SG (1 atsitiktinių imčių būdu atrinktas pacientas nebuvo gydomas).

168 pacientai buvo nuo 12 iki jaunesni kaip 18 metų amžiaus, 64 pacientai – nuo 2 iki jaunesni kaip 12 metų amžiaus, o 35 pacientai – jaunesni kaip 2 metų amžiaus.

Iš 267 atsitiktinių imčių būdu suskirstytų pacientų, 81 pacientas (45,8 %) dabigatrano eteksilato grupėje ir 38 pacientai (42,2 %) SG grupėje atitiko sudėtinės pirminės vertinamosios baigties kriterijus (visiškas trombozės išsivymas, VTE pasikartojimo nebuvimas ir mirties dėl VTE nebuvimas).

Atitinkamas dažnio skirtumas parodė, kad gydymo dabigatranu eteksilatu poveikis ne prastesnis nei SG. Apskritai, nuoseklūs rezultatai stebėti ir visuose pogrupiuose: pogrupiuose pagal amžių, lytį, regioną ir tam tikrų rizikos faktorių buvimą reikšmingų gydymo poveikio skirtumų nenustatyta.

Tiriant 3 skirtingo amžiaus sluoksnius, pacientų, atitikusių pirminės vertinamosios baigties kriterijus dabigatrano eteksilato ir SG grupėse atitinkamai buvo 13 iš 22 (59,1 %) bei 7 iš 13 (53,8 %) pacientų nuo gimimo iki < 2 metų amžiaus grupėje, 21 iš 43 (48,8 %) bei 12 iš 21 (57,1 %) pacientų nuo 2 iki < 12 metų amžiaus grupėje ir 47 iš 112 (42,0 %) bei 19 iš 56 (33,9 %) pacientų nuo 12 iki < 18 metų amžiaus grupėje.

Pagal pranešimus, nepriklausomo vertinimo komiteto išnagrinėti ir įvertinti didžiojo kraujavimo atvejai nustatyti 4 pacientams (2,3 %) dabigatrano eteksilato grupėje ir 2 pacientams (2,2 %) SG grupėje. Statistiškai reikšmingo laiko iki pirmojo didžiojo kraujavimo reiškinio skirtumo nenustatyta. Trisdešimt aštuoniems pacientams (21,6 %) dabigatrano eteksilato grupėje ir 22 pacientams (24,4 %) SG grupėje nustatyta nepriklausomai išnagrinėtų ir įvertintų įvairaus pobūdžio kraujavimo reiškinų, kurių dauguma priskirti lengvų kategorijai. Sudėtinė nepriklausomai išnagrinėto ir įvertinto didžiojo kraujavimo reiškinio (DKR) arba kliniškai reikšmingo ne didžiojo (KRND) kraujavimo vertinamoji baigtis (taikant gydymą) nustatyta 6 (3,4 %) dabigatrano eteksilato grupės pacientams ir 3 (3,3 %) SG grupės pacientams.

Atvirasis, vienos grupės perspektyvinis saugumo kohortos, daugiacentris III fazės tyrimas (1160.108) atliktas siekiant įvertinti dabigatrano eteksilato, skiriamo VTE pasikartojimo profilaktikai pacientams vaikams nuo gimimo iki jaunesniems kaip 18 metų. Į šį tyrimą buvo galima įtraukti pacientus, kuriems reikėjo papildomos antikoaguliacinės terapijos dėl išlikusių klinikinių rizikos veiksnių po pradinio patvirtintos VTE gydymo (ne trumpesnio kaip 3 mėnesių) arba po DIVERSITY tyrimo baigimo. Tinkami dalyvauti pacientai gavo pagal amžių ir kūno svorį nustatytas amžiui tinkamos farmacinės formos (kapsules, dengtas granules arba geriamąjį tirpalą) dabigatrano eteksilato dozes, kurias vartojo iki išnyks klinikinės rizikos veiksniai arba ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Pirminės tyrimo vertinamosios baigtys apėmė VTE pasikartojimą, didžiojo ir lengvo kraujavimo reiškinius ir mirštamumą (bendrąjį ir susijusį su trombozės arba tromboembolijos reiškiniais) 6-ąjį ir 12-ąjį mėnesiais. Su reiškiniais susijusius padarinius koduoti būdu nagrinėjo nepriklausomas vertinimo komitetas.

Tyrimą pradėjo iš viso 214 pacientų; iš jų 162 pacientai buvo 1-ajame amžiaus sluoksnyje (nuo 12 iki jaunesni kaip 18 metų), 43 pacientai – 2-ajame amžiaus sluoksnyje (nuo 2 iki jaunesni kaip 12 metų) ir 9 pacientai – 3-iajame amžiaus sluoksnyje (nuo gimimo iki jaunesni kaip 2 metų). Gydymo laikotarpiu 3 pacientai (1,4 %) patyrė nepriklausomo komiteto išnagrinėtą ir patvirtintą VTE pasikartojimą per pirmuosius 12 mėnesių po gydymo pradžios. Per pirmuosius 12 gydymo mėnesių apie kraujavimo reiškinius, kuriuos išnagrinėjo ir patvirtino nepriklausomas komitetas, pranešė 48 pacientai (22,5 %). Didžioji dalis kraujavimo reiškinų buvo lengvi. 3 pacientams (1,4 %) nepriklausomo komiteto išnagrinėtas ir patvirtintas didžiojo kraujavimo reiškinys pasireiškė per pirmuosius 12 mėnesių. Pagal pranešimus, 3 pacientams (1,4 %) nepriklausomai išnagrinėtas ir patvirtintas KRND kraujavimas pasireiškė per pirmuosius 12 mėnesių. Su gydymu susijusių mirčių nenustatyta. Gydymo laikotarpiu 3 pacientams (1,4 %) pasireiškė potrombozinis sindromas (PTS) arba PTS pasunkėjo per pirmuosius 12 mėnesių.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Išgertas dabigatranas eteksilatas greitai ir visas verčiamas dabigatranu, kuris yra aktyvi forma kraujo plazmoje. Provaisto dabigatrano eteksilato skaldymas esterazės katalizuojama hidrolize į aktyvią medžiagą dabigatraną yra vyraujanti metabolizmo reakcija. Dabigatrano eteksilato išgėrus, absoliutus biologinis dabigatrano prieinamumas yra maždaug 6,5 %.

Dabigatrano eteksilato išgėrusių sveikų savanorių kraujo plazmoje dabigatrano farmakokinetikai būdinga tai, kad jo koncentracija kraujo plazmoje didėja greitai ir didžiausia ($C_{\max}$) tampa per 0,5-2 val. po pavartojimo.

Absorbcija

Tyrimo, kuriuo buvo nustatoma 1-3 val. laikotarpiu po operacijos pavartoto dabigatrano eteksilato absorbcija, rezultatai rodo, kad absorbcija, palyginti su vykstančia sveikų savanorių organizme, santykinai yra lėta, koncentracijos kitimas kraujo plazmoje priklauso nuo laiko yra lygus, be didelio didžiausios koncentracijos padidėjimo. Preparato išgėrus pooperaciniu laikotarpiu, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje atsiranda po 6 val., kadangi įtaką absorbcijai daro kai kurie veiksniai, pvz., anestezija, virškinimo trakto parazė ir operacija, nepriklausomai nuo geriamosios vaistinio preparato farmacinės formos. Tolesnio tyrimo metu buvo įrodyta, kad lėta ir uždelsta absorbcija paprastai būna tik operacijos dieną. Kitomis dienomis dabigatranas absorbuojamas greitai, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje atsiranda po 2 val.

Maistas biologiniam dabigatrano eteksilato prieinamumui įtakos nedaro, tačiau laiką, per kurį koncentracija kraujo plazmoje tampa didžiausia, pailgina 2 val.

$C_{\max}$ ir AUC buvo proporcingi dozei.

Per burną pavartoto vaistinio preparato biologinis prieinamumas po vienkartinės dozės pavartojimo gali padidėti 75 %, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai – 37 %, palyginti su referencinės kapsulės, kai granulės geriamos nesupiltos į kapsulės apvalkalą, kuriame yra hidroksipropilmetilceliuliozės (HPMC). Taigi klinikinio vartojimo metu visada būtina išsaugoti kapsulių, kuriose yra HPMC, vientisumą, kad netyčia nepadidėtų biologinis dabigatrano eteksilato prieinamumas (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Nustatyta, kad nepriklausomai nuo koncentracijos dydžio prie žmogaus kraujo plazmos baltymų dabigatrano prisijungia mažai (34-35 %). Dabigatrano pasiskirstymo tūris, t. y. 60-70 l, viršija bendrą organizmo vandens tūrį, vadinasi, audiniuose medikamento pasiskirstymas yra saikingas.

Biotransformacija

Dabigatrano metabolizmas ir išsiskyrimas buvo tirti sveikų vyrų, kuriems viena radioaktyviaisiais izotopais žymėto preparato dozė buvo suleista į veną, organizme. Dozę suleidus į veną, daugiausiai (85 %) su dabigatranu susijusio radioaktyvumo buvo pašalinta su šlapimu. Su išmatomis išsiskyrė 6 % dozės. Per pirmas 168 val. po dozės suleidimo išsiskyrė 88-94 % bendro radioaktyvumo. Dabigatranas yra konjugacijos, kurios metu susidaro farmakologiškai aktyvūs acilgliukuronidai, substratas. Yra 4 padėčių izomerai: 1-O, 2-O, 3-O, 4-O, kurių kiekvienas sudaro mažiau kaip 10 % bendro dabigatrano kiekio kraujo plazmoje. Labai mažas kitokių metabolitų kiekis buvo nustatytas tik labai jautriu analizės metodu. Daugiausiai dabigatrano išsiskiria nepakitusio su šlapimu, išsiskyrimo greitis – maždaug 100 ml/min. (atitinka glomerulų filtracijos greitį).

Eliminacija

Dabigatrano koncentracijos mažėjimas kraujo plazmoje yra biekspontinis, o vidutinis galutinės pusinės eliminacijos laikas yra 11 val. Po daugkartinių dozių vartojimo galutinės pusinės eliminacijos

laikas buvo 12–14 val. Pusinės eliminacijos iš kraujo plazmos laikas nuo dozės dydžio nepriklauso. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, pusinės eliminacijos iš kraujo plazmos laikas pailgėja (žr. 25 lentelę).

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

I fazės tyrimų metu dabigatrano eteksilato išgėrusių suaugusių savanorių, sergančių vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumu (KrKl 30-50 ml/min.), organizme dabigatrano ekspozicija (AUC) buvo maždaug 2,7 karto didesnė negu inkstų nepakankamumu nesergančių tiriamųjų.

Mažo skaičiaus suaugusių savanorių, sergančių sunkiu inkstų nepakankamumu (KrKl 10 - 30 ml/min.), organizme dabigatrano ekspozicija (AUC) buvo apie 6 kartus didesnė, o pusinė eliminacija maždaug 2 kartus ilgesnė, negu inkstų nepakankamumu nesergančios populiacijos žmonių (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius).

25 lentelė. Bendro dabigatrano pusinė eliminacija sveikų tiriamųjų ir tiriamųjų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, organizme

Glomerulų filtracijos greitis (KrKl) [ml/min.]	Geometrinis pusinės eliminacijos laiko vidurkis (geometrinis variacijos koeficientas (gVK) %; svyravimo ribos) [val.]
> 80	13,4 (25,7 %; 11-21,6)
> 50 – ≤ 80	15,3 (42,7 %; 11,7-34,1)
> 30 – ≤ 50	18,4 (18,5 %; 13,3-23)
≤ 30	27,2 (15,3 %; 21,6-35)

Be to, dabigatrano ekspozicija (esant mažiausiai ir didžiausiai koncentracijai) buvo įvertinta perspektyviniu, atviru atsitiktinių imčių farmakokinetikos tyrimu, dalyvaujant nevožtuviniu prieširdžių virpėjimu (NVPV) sergantiems pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (apibrėžtas kaip 15-30 ml/min. kreatinino klirensas [KrKl]) ir buvo skiriama po 75 mg dabigatrano eteksilato du kartus per parą. Taikant šį dozavimo režimą, geometrinis mažiausios koncentracijos vidurkis, išmatuotas prieš pat vartojant kitą dozę, buvo 155 ng/ml (geometrinis variacijos koeficientas (gVK) – 76,9 %), o geometrinis didžiausios koncentracijos vidurkis, išmatuotas praėjus dviem valandoms po paskutinės dozės pavartojimo, buvo 202 ng/ml (gVK – 70,6 %).

Dabigatrano klirensas hemodializės metu buvo tirtas galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) sergančių 7 suaugusių pacientų, nepatiriančių prieširdžių virpėjimo, organizme. Dializė buvo daroma 700 ml/min. dializato srovės greičiu 4 valandas ir kraujo srovės greitis buvo 200 ml/min. arba 350-390 ml/min. Tai lėmė dabigatrano koncentracijos pašalinimą atitinkamai nuo 50 % iki 60 %. Dialize pašalinamos medžiagos kiekis yra proporcingas kraujo srovės greičiui, kuris siekia iki 300 ml/min. Antikoaguliacinis dabigatrano poveikis silpnėjo su koncentracijos kraujyje mažėjimu. Santykiui tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos ši procedūra poveikio nedarė.

Tyrimo RE-LY metu KrKl mediana buvo 68,4 ml/min. Maždaug pusės tyrime RE-LY dalyvavusių pacientų KrKl buvo > 50 bet < 80 ml/min. Pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas (KrKl nuo 30 iki 50 ml/min.), kraujo plazmoje dabigatrano koncentracija prieš dozės vartojimą ir po jo buvo atitinkamai vidutiniškai 2,29 karto ir 1,81 karto didesnė negu pacientų, kurių inkstų funkcija nesutrikusi (KrKl ≥ 80 ml/min.).

Tyrimo RE-COVER metu tiriamųjų KrKl mediana buvo 100,3 ml/min. 21,7 % pacientų buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl > 50 – < 80 ml/min.), 4,5 % – vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 30-50 ml/min.). Pacientų, kuriems buvo lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, kraujo plazmoje pusiausvyrinė dabigatrano koncentracija prieš kitos dozės vartojimą buvo atitinkamai 1,7 karto ir 3,4 karto didesnė negu pacientų, kurių KrKl > 80 ml/min. Panašios KrKl reikšmės buvo nustatytos ir tyrimo RE-COVER II metu.

Tyrimų RE-MEDY ir RE-SONATE metu tiriamųjų KrKl mediana buvo atitinkamai 99 ml/min. ir 99,7 ml/min. Iš tyrimuose RE-MEDY ir RE-SONATE dalyvavusių pacientų atitinkamai 22,9 % ir 22,5 % KrKl buvo > 50 – < 80 ml/min., 4,1 % ir 4,8 % – 30-50 ml/min.

Senyvi pacientai

I fazės specifiniais farmakokinetikos tyrimais nustatyta, kad senyvų žmonių organizme AUC yra 40-60 % didesnis, o C_{max} daugiau negu 25 % didesnė negu jaunų žmonių.

Amžiaus įtaka dabigatrano ekspozicijai buvo patvirtinta tyrimu RE-LY, kurio metu mažiausia dabigatrano koncentracija ≥ 75 metų žmonių organizme buvo maždaug 31 %, < 65 metų žmonių organizme – maždaug 22 % mažesnė, negu žmonių, kurių amžius nuo 65 iki 75 metų (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

12 suaugusių tiriamųjų, sergančių vidutinio sunkumo kepenų funkcijos nepakankamumu (*Child Pugh* klasė B), organizme dabigatrano farmakokinetika buvo panaši į farmakokinetiką 12 kontrolinės grupės pacientų organizme (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kūno svoris

Suaugusių pacientų, sveriančių > 100 kg, organizme mažiausia dabigatrano koncentracija buvo maždaug 20 % mažesnė negu pacientų, sveriančių 50-100 kg. Dauguma (80,8 %) pacientų priklausė svorio nuo ≥ 50 iki < 100 kg kategorijai, jų organizme aiškių skirtumų nenustatyta (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Klinikinių duomenų apie farmakokinetiką suaugusių pacientų, sveriančių < 50 kg, organizme, yra mažai.

Lytis

Prieširdžių virpėjimu sergančių moterų organizme tiek mažiausia koncentracija, tiek koncentracija po dozės pavartojimo buvo 30 % mažesnė. Dozę keisti nėra būtina (žr. 4.2 skyrių).

Etninė grupė

Priklausomai nuo etninės grupės kliniškai reikšmingų dabigatrano farmakokinetikos ir farmakodinamikos skirtumų europidų, afroamerikiečių, ispanų, japonų ar kinų organizme nepastebėta.

Vaikų populiacija

Dabigatraną eteksilatą vartojant per burną pagal protokole nurodytą dozavimo algoritmą, susidarė ekspozicija, kuri įėjo į diapazoną, stebėtą suaugusiesiems, sergantiems GVT / PE. Remiantis jungtine tyrimų DIVERSITY ir 1160.108 farmakokinetikos duomenų analize, stebėtasis geometrinis mažiausios ekspozicijos verčių vidurkis VTE sergantiems pacientams vaikams nuo 0 iki < 2 metų siekė 53,9 ng/ml, nuo 2 iki < 12 metų – 63 ng/ml, o nuo 12 iki < 18 metų – 99,1 ng/ml.

Farmakokinetinė sąveika

Kad dabigatranas eteksilatas slopintų ar indukuotų svarbiausius citochromo P 450 izofermentus, sąveikos tyrimų *in vitro* duomenys nerodo. Tai patvirtina ir tyrimai *in vivo* su sveikais savanoriais, kurių organizme sąveikos su šiomis aktyviomis medžiagomis: atorvastatinu (sąveika per CYP 3A4), digoksinu (sąveika per nešiklį P-glikoproteiną) ar diklofenaku (sąveika per CYP 2C9), nepastebėta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu pastebėtas poveikis priklausė nuo perdėto farmakodinaminio dabigatrano poveikio.

Tiriant poveikį patelių vaisingumui nustatyta, kad nuo 70 mg/kg kūno svorio dozės (ekspozicija 5 kartus didesnė už ekspoziciją žmogaus kraujo plazmoje) sumažėjo implantacijos dažnis, padažnėjo embriono gaišimas prieš implantaciją. Tokios dozės, kokios sukėlė toksiinį poveikį žiurkių ir triušių

vaikingai patelei (ekspozicija 5-10 kartų didesnė už ekspoziciją žmogaus kraujo plazmoje), mažino vaisiaus kūno svorį ir gyvybingumą, didino vaisiaus pokyčius. Poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimų metu tokios dozės, kokios darė toksinį poveikį vaikingai patelei (ekspozicija buvo 4 kartus didesnė už ekspoziciją žmogaus kraujo plazmoje), dažnino vaisiaus gaišimą.

Toksinio poveikio jaunikliams tyrime, atliktame su *Han Wistar* žiurkėmis, gaišimas buvo susijęs su kraujavimo reiškiniiais esant panašioms ekspozicijos vertėms, kaip stebėtos suaugusiems gyvūnams. Manoma, kad suaugusių ir jauniklių žiurkių gaišimas susijęs su perdėtu farmakologiniu dabigatrano poveikiu bei su mechaninės jėgos naudojimu sušeriant dozę ir atliekant kitus tvarkymo veiksmus. Toksinio poveikio jaunikliams tyrimas neparodė nei didesnio jautrumo toksiniam poveikiui, nei bet kokio toksinio poveikio, būdingo tik jauniems gyvūnams.

Toksinio poveikio žiurkėms ir pelėms visu jų gyvavimo laikotarpiu tyrimų metu ne didesnės kaip 200 mg/kg dabigatrano dozės tumorigeninio poveikio nedarė.

Aktyvioji dabigatrano eteksilato mesilato dalis dabigatranas yra išliekantis aplinkoje.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Vyno rūgštis (E334)

Hipromeliozė (E464)

Talkas (E553b)

Hidroksipropilceliuliozė (E463)

Kroskarmeliozės natrio druska (E468)

Magnio stearatas (E572)

Kapsulės apvalkalas

Titano dioksidas (E171)

Hipromeliozė (E464)

Juodas rašalas

Šelakas (E904)

Propilenglikolis (E1520)

Juodasis geležies oksidas (E172)

Kalio hidroksidas (E525)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Buteliukas: pirmą kartą atidarius: 60 dienų

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

OPA/aliuminio/sausiklio PE-PET/aliuminio/PE lizdinės plokštelės, kuriose yra 10, 30, 60 arba 180 kietųjų kapsulių, supakuotų į dėžutes.

OPA/aliuminio/sausiklio PE-PET/aliuminio/PE perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, kuriose yra 10×1 , 30×1 , 60×1 arba 180×1 kietųjų kapsulių, supakuotų į dėžutes.

Polipropileninis buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, kuriame yra 60 kietųjų kapsulių, supakuotų į dėžutę.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data : 2023 m. gegužės 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50
95-200, Pabianice
Lenkija

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nyderlandai

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas RVP turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Registruotojas kiekvienai terapinei indikacijai turi pateikti mokomąjį paketą, tinkantį visiems gydytojams, kurie tikėtina, kad išrašys Dabigatran etexilate Accord (gydys Dabigatran etexilate Accord). Šio mokomojo paketo tikslas – pagilinti žinias apie galimą kraujavimo riziką gydymo Dabigatran etexilate Accord metu ir pateikti nurodymus, kaip šią riziką valdyti.

Prieš platindamas mokomąjį paketą, registruotojas mokomosios medžiagos paketo turinį ir formatą kartu su komunikacijos planu turi suderinti su nacionaline kompetentinga institucija. Visų terapinių indikacijų mokomasis paketas turi būti paruoštas išplatinti prieš patiekiant vaistinį preparatą valstybės narės rinkai.

Gydytojo mokamajame pakete turi būti:

- Preparato charakteristikų santrauka.
- Receptą išrašančio gydytojo vadovas.
- Paciento budrumo kortelės.

Receptą išrašančio gydytojo vadove turi būti žemiau išvardyta svarbiausia saugumo informacija:

- Išsamus populiacijos, kuriai galima didesnė kraujavimo rizika, apibūdinimas.
- Informacija apie vaistinius preparatus, kurių dėl kraujavimo rizikos ir (arba) dabigatrano ekspozicijos padidėjimo kartu su dabigatranu eteksilatu draudžiama vartoti arba reikia vartoti atsargiai.
- Dabigatran etexilate Accord vartojimo kontraindikacijos pacientams, kuriems implantuoti širdies vožtuvų protezai ir kuriuos reikia gydyti antikoaguliantais.
- Dozavimo lentelės įvairioms dozavimo formoms (tik vaikų VTE)
- Inkstų funkcijos tyrimo rekomendacijos.
- Dozės mažinimo rekomendacijos rizikos grupių populiacijai (tik suaugusiųjų indikacijoms).
- Gydymas perdozavimo atveju.
- Kraujo krešėjimo tyrimų atlikimas ir gautų rezultatų vertinimas.
- Kad visi pacientai turi būti aprūpinti Paciento budrumo kortele ir informuoti apie:
 - kraujavimo požymius ar simptomus ir kada reikia kreiptis į sveikatos priežiūros specialistus,
 - gydymo nurodymų laikymosi svarbą,
 - būtinumą visada su savimi nešioti Paciento budrumo kortelę,
 - būtinumą sveikatos priežiūros specialistus informuoti apie visus vaistus, kurių šiuo metu jie vartoja,
 - būtinumą prieš bet kokią chirurginę ar invazinę procedūrą informuoti sveikatos priežiūros specialistus apie Dabigatran etexilate Accord vartojimą.
- Dabigatran etexilate Accord vartojimo instrukcija.

Be to, kiekvienoje vaistinio preparato pakuotėje registruotojas turi pateikti Paciento budrumo kortelę, kurios tekstas pateiktas III priede.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

75 mg LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dabigatran etexilate Accord 75 mg kietosios kapsulės
dabigatranum etexilatum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 75 mg dabigatrano eteksilato (mesilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

10 kapsulių

30 kapsulių

60 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Nurykite visą kapsulę, kramtyti ar laužyti negalima.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Paciento budrumo kortelė yra viduje.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1665/001-003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Dabigatran Etxilate Accord 75 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

75 mg LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dabigatran etexilate Accord 75 mg kapsulės
dabigatranum etexilatum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

75 mg DALOMŲJŲ LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dabigatran etexilate Accord 75 mg kietosios kapsulės
dabigatranum etexilatum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 75 mg dabigatrano eteksilato (mesilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

10 x 1 kapsulių

30 x 1 kapsulių

60 x 1 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Nurykite visą kapsulę, kramtyti ar laužyti negalima.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Paciento budrumo kortelė yra viduje.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1665/004-006

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Dabigatran etexilate Accord 75 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

75 mg DALOMOJI LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dabigatran etexilate Accord 75 mg kapsulės
dabigatranum etexilatum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

75 mg BUTELIUKO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dabigatran etexilate Accord 75 mg kietosios kapsulės
dabigatranum etexilatum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 75 mg dabigatrano eteksilato (mesilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

60 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Nurykite visą kapsulę, kramtyti ar laužyti negalima.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Paciento budrumo kortelė yra viduje.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Buteliuką atidarius pirmą kartą, vaistą reikia suvartoti per 60 dienų.
Atidarymo data:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1665/025

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Dabigatran etexilate Accord 75 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

75 mg BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dabigatran etexilate Accord 75 mg kapsulės
dabigatranum etexilatum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 75 mg dabigatrano eteksilato (mesilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

60 kapsulių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Nurykite visą kapsulę, kramtyti ar laužyti negalima.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Paciento budrumo kortelė yra viduje.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE IR VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Buteliuką atidarius pirmą kartą, vaistą reikia suvartoti per 60 dienų.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJAS PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1665/025

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

110 mg LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dabigatran etexilate Accord 110 mg kietosios kapsulės
dabigatranum etexilatum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 110 mg dabigatrano eteksilato (mesilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

10 kapsulių

30 kapsulių

60 kapsulių

100 kapsulių

180 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Nurykite visą kapsulę, kramtyti ar laužyti negalima.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Paciento budrumo kortelė yra viduje.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1665/007-011

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Dabigatran etexilate Accord 110 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

110 mg LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dabigatran etexilate Accord 110 mg kapsulės
dabigatranum etexilatum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

110 mg DALOMŲJŲ LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dabigatran etexilate Accord 110 mg kietosios kapsulės
dabigatranum etexilatum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 110 mg dabigatrano eteksilato (mesilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

10 x 1 kapsulių
30 x 1 kapsulių
60 x 1 kapsulių
100 x 1 kapsulių
180 x 1 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Nurykite visą kapsulę, kramtyti ar laužyti negalima.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Paciento budrumo kortelė yra viduje.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1665/012-016

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Dabigatran etexilate Accord 110 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

110 mg DALOMOJI LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dabigatran etexilate Accord 110 mg kapsulės
dabigatranum etexilatum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**110 mg BUTELIUKO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Dabigatran etexilate Accord 110 mg kietosios kapsulės
dabigatranum etexilatum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 110 mg dabigatrano eteksilato (mesilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė

60 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Nurykite visą kapsulę, kramtyti ar laužyti negalima.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Paciento budrumo kortelė yra viduje.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

Buteliuką atidarius pirmą kartą, vaistą reikia suvartoti per 60 dienų.
Atidarymo data:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1665/026

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Dabigatran etexilate Accord 110 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

110 mg BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dabigatran etexilate Accord 110 mg kapsulės
dabigatranum etexilatum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 110 mg dabigatrano eteksilato (mesilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

60 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Nurykite visą kapsulę, kramtyti ar laužyti negalima.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Paciento budrumo kortelė yra viduje.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE IR VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Buteliuką atidarius pirmą kartą, vaistą reikia suvartoti per 60 dienų.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJAS PAVADINIMAS IR ADRESAS
--

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/22/1665/026

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

150 mg LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dabigatran etexilate Accord 150 mg kietosios kapsulės
dabigatranum etexilatum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 150 mg dabigatrano eteksilato (mesilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

10 kapsulių

30 kapsulių

60 kapsulių

180 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Nurykite visą kapsulę, kramtyti ar laužyti negalima.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Paciento budrumo kortelė yra viduje.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1665/017-020

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Dabigatran etexilate Accord 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

150 mg LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dabigatran etexilate Accord 150 mg kapsulės
dabigatranum etexilatum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

150 mg DALOMŲJŲ LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dabigatran etexilate Accord 150 mg kietosios kapsulės
dabigatranum etexilatum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 150 mg dabigatrano eteksilato (mesilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

10 x 1 kapsulių
30 x 1 kapsulių
60 x 1 kapsulių
180 x 1 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Nurykite visą kapsulę, kramtyti ar laužyti negalima.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Paciento budrumo kortelė yra viduje.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1665/021-024

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Dabigatran etexilate Accord 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

150 mg DALOMOJI LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dabigatran etexilate Accord 150 mg kapsulės
dabigatranum etexilatum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

150 mg BUTELIUKO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dabigatran etexilate Accord 150 mg kietosios kapsulės
dabigatranum etexilatum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 150 mg dabigatrano eteksilato (mesilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

60 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Nurykite visą kapsulę, kramtyti ar laužyti negalima.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Paciento budrumo kortelė yra viduje.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Buteliuką atidarius pirmą kartą, vaistą reikia suvartoti per 60 dienų.
Atidarymo data:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1665/027

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Dabigatran etexilate Accord 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

150 mg BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dabigatran etexilate Accord 150 mg kapsulės
dabigatranum etexilatum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 150 mg dabigatrano eteksilato (mesilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

60 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Nurykite visą kapsulę, kramtyti ar laužyti negalima.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Paciento budrumo kortelė yra viduje.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE IR VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Buteliuką atidarius pirmą kartą, vaistą reikia suvartoti per 60 dienų.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJAS PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1665/027

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Dabigatran etexilate Accord 75 mg kietosios kapsulės dabigatranas eteksilatas (*dabigatranum etexilatum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Dabigatran etexilate Accord ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Dabigatran etexilate Accord
3. Kaip vartoti Dabigatran etexilate Accord
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Dabigatran etexilate Accord
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Dabigatran etexilate Accord ir kam jis vartojamas

Veiklioji Dabigatran etexilate Accord medžiaga yra dabigatranas eteksilatas, priklausantis vaistų, vadinamų antikoaguliantais, grupei. Jis veikia blokuodamas organizmo medžiagos, dalyvaujančios formuojantis kraujo krešuliams, veikimą.

Dabigatran etexilate Accord vartojamas suaugusiesiems:

- kraujo krešulių formavimosi venose po kelio ar klubo sąnario keitimo operacijos profilaktikai.

Dabigatran etexilate Accord vartojamas vaikams:

- kraujo krešuliams gydyti ir kraujo krešulių kartotiniui susidarymui išvengti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Dabigatran etexilate Accord

Dabigatran etexilate Accord vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija dabigatranui eteksilatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu labai susilpnėjusi inkstų veikla;
- jeigu šiuo metu kraujuojate;
- jeigu sergate kokio nors organo liga, didinančia pavojingo kraujavimo riziką (tai gali būti skrandžio opa, smegenų pažeidimas arba kraujavimas, neseniai atlikta galvos smegenų arba akių operacija);
- jeigu yra padidėjęs Jūsų polinkis į kraujavimą. Jis gali būti įgimtas, pasireiškęs dėl nežinomų priežasčių arba sukeltas kitų vaistų;
- jeigu vartojate vaistų kraujo krešulių formavimosi profilaktikai (pvz., varfarino, rivaroksabano, apiksabano ar heparino), išskyrus atvejus, kai keičiamas gydymas antikoaguliantais, kai pro Jums padarytą veninę arba arterinę sistemą leidžiama heparino tam, kad ji būtų atvira, arba kai atstatomas normalus Jūsų širdies plakimas taikant procedūrą, vadinamą prieširdžių virpėjimo kateterine abliacija;

- jeigu labai susilpnėjusi Jūsų kepenų veikla arba sergate kepenų liga, galinčia sukelti mirtį;
- jeigu vartojate geriamojo ketokonazolo ar itrakonazolo (vaistų, vartojamų grybelinėms ligoms gydyti);
- jeigu vartojate geriamojo ciklosporino (vaisto, vartojamo persodinto organo atmetimo profilaktikai);
- jeigu vartojate dronedarono (vaisto, vartojamo nenormalaus širdies plakimo gydymui);
- jeigu vartojate sudėtinį glekapreviro ir pibrentasviro vaistą (priešvirusinį vaistą, vartojamą hepatitui C gydyti);
- jeigu Jums įsiuvo dirbtinį širdies vožtuvą, dėl kurio reikia nuolat skystinti kraują.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Dabigatran etexilate Accord. Su gydytoju gali reikėti pasitarti ir gydymo šiuo vaistu metu tuo atveju, jei atsiranda simptomų ar Jums bus atliekama operacija.

Jeigu yra arba buvo kokių nors sveikatos sutrikimų ar ligų, **pasakykite gydytojui**, ypač toliau išvardintais atvejais.

- Jeigu padidėjusi kraujavimo rizika, pavyzdžiui:
 - jeigu neseniai patyrėte kraujavimą,
 - jeigu paskutinio mėnesio laikotarpiu Jums buvo atlikta biopsija (chirurginiu būdu paimtas organizmo audinio gabalėlis tyrimui),
 - jeigu buvo sunki trauma (pvz., kaulų lūžis, galvos sužeidimas, bet koks kitoks sužeidimas, kurį reikėjo gydyti chirurgine operacija),
 - jeigu sergate stemplės ar skrandžio uždegimu,
 - jeigu vargina skrandžio sulčių grįžtamasis tekėjimas į stemplę,
 - jeigu vartojate vaistų, galinčių padidinti kraujavimo riziką. Žr. toliau skyrių „Kiti vaistai ir Dabigatran etexilate Accord“,
 - jeigu vartojate vaistų nuo uždegimo, pavyzdžiui, diklofenako, ibuprofeno, piroksikamo,
 - jeigu sergate infekcine širdies liga (bakteriniu endokarditu),
 - jeigu nusilpusi inkstų veikla arba yra dehidratacija (tokie simptomai kaip troškulys, šlapimo kiekio sumažėjimas ir šlapimo patamsėjimas (tapimas koncentruotu) / putojimas),
 - jeigu esate vyresnis negu 75 metų,
 - jeigu esate suaugęs pacientas ir sveriate 50 kg arba mažiau,
 - tik vartojant vaikams: jeigu vaikas serga galvos smegenų arba aplinkinių sričių infekcine liga.
- Jeigu buvo ištikęs širdies priepuolis arba jeigu Jums buvo nustatytas sutrikimas, didinantis širdies priepuolio pasireiškimo riziką.
- Jeigu sergate kepenų liga, susijusia su kraujo tyrimų duomenų pokyčiais. Tokiu atveju šio vaisto vartoti nerekomenduojama.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- Jeigu Jus reikia operuoti:
Toku atveju dėl kraujavimo rizikos padidėjimo, operacijos metu ir trumpai po jos Dabigatran etexilate Accord vartojimą turėsite laikinai nutraukti. Labai svarbu prieš operaciją ir po jos vartoti Dabigatran etexilate Accord tiksliai gydytojo nurodytu laiku.
- Jeigu operacijos metu į stuburą bus įvestas kateteris arba atliekama injekcija (epidurinei arba spinalinei anestezijai sukelti arba skausmui malšinti):
 - labai svarbu prieš operaciją ir po jos vartoti Dabigatran etexilate Accord tiksliai gydytojo nurodytu laiku;

- nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pasibaigus anestezijai nutirpo arba nusilpo kojos arba atsirado problemų su žarnynu ar šlapimo pūsle, nes gali reikėti skubios medicinos pagalbos.
- Jeigu gydymo metu griuvote arba susižalojote (ypač jei susitrenkėte galvą), nedelsdami kreipkitės į medikus. Gali padidėti kraujavimo rizika, todėl gali prireikti gydytojo apžiūros.
- Jeigu žinote, kad sergate liga, vadinama antifosfolipidiniu sindromu (imuninės sistemos sutrikimas, dėl kurio padidėja kraujo krešulių susidarymo rizika), pasakykite apie tai savo gydytojui, kuris nuspręs, ar reikės keisti Jums taikomą gydymą.

Kiti vaistai ir Dabigatran etexilate Accord

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Prieš pradėdant vartoti Dabigatran etexilate Accord ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate bet kurį iš toliau išvardytų vaistų:

- kraujo krešėjimą mažinančių vaistų (pvz., varfarino, fenprokumono, acenokumarolio, heparino, klopidoogrelolio, prazugrelolio, tikagreloro, rivaroksabano, acetilsalicilo rūgšties);
- vaistų nuo grybelinių ligų (pvz., ketokonazolo, itraconazolo), išskyrus vartojamus ant odos;
- vaistų nuo nenormalaus širdies plakimo (pvz., amjodaroną, dronedaroną, chinidino, verapamilio);
Jeigu vartojate vaistų, kuriuose yra amjodaroną, chinidino arba verapamilio, gydytojas gali nurodyti vartoti mažesnę Dabigatran etexilate Accord dozę, atsižvelgdamas į būklę, dėl kurios Jums paskyrė šį vaistą. Žr. 3 skyrių;
- vaistų, vartojamų persodinto organo atmetimo profilaktikai (pvz., takrolimuzo, ciklosporino);
- sudėtinio glekpreviro ir pibrentasviro vaisto (priešvirusinio vaisto, vartojamo hepatitui C gydyti);
- vaistų nuo uždegimo ir skausmo (pvz., acetilsalicilo rūgšties, ibuprofeno, diklofenako);
- paprastųjų jonažolių (*Hypericum perforatum*) (vaistažolių preparatas nuo depresijos);
- antidepresantų, kurie vadinami selektyviais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais arba serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriais;
- rifampicino arba klaritromicino (du antibiotikai);
- priešvirusinių vaistų nuo AIDS (pvz., ritonaviro);
- tam tikrų vaistų, vartojamų epilepsijai gydyti (pvz., karbamazepino, fenitoino).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Dabigatran etexilate Accord poveikis nėštumo eigai ir dar negimusiam vaikui nežinomas. Jeigu esate nėščia, šio vaisto vartoti negalima, išskyrus tuos atvejus, kai Jūsų gydytojas pasako, jog vaisto vartoti yra saugu. Jeigu esate vaisinga moteris, Dabigatran etexilate Accord vartojimo metu turite saugotis nuo pastojimo.

Dabigatran etexilate Accord vartojimo metu kūdikio žindyti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Dabigatran etexilate Accord žinomo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus nedaro.

Dabigatran etexilate Accord sudėtyje yra natrio

Šio vaisto vienoje kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Dabigatran etexilate Accord

Dabigatran etexilate Accord kapsules galima skirti suaugusiesiems ir 8 metų arba vyresniems vaikams, kurie gali nuryti visą kapsulę. Kitos tinkamos dozavimo formos, pavyzdžiui, dengtos granulės, tiekiamos jaunesnių kaip 12 metų amžiaus vaikų, galinčių nuryti minkštą maistą.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Toliau nurodytų būklių atveju Dabigatran etexilate Accord vartokite taip, kaip rekomenduojama.

Kraujo krešulių formavimosi po kelio ar klubo sąnario keitimo operacijos profilaktika

Rekomenduojama dozė yra **220 mg** (dvi 110 mg kapsulės) **kartą per parą**.

Jeigu **inkstų veikla susilpnėjusi** daugiau negu 2 kartus arba jeigu esate **75 metų arba vyresnis**, rekomenduojama dozė yra **150 mg** (dvi 75 mg kapsulės) **kartą per parą**.

Jeigu vartojate vaistų, kuriuose yra **amjodarono, chinidino arba verapamilio**, rekomenduojama dozė yra **150 mg** (dvi 75 mg kapsulės) **kartą per parą**.

Jeigu vartojate **vaistų, kuriuose yra verapamilio**, ir Jūsų **inkstų veikla** yra daugiau negu du kartus **silpnesnė**, Jus turi gydyti mažesne, t. y. **75 mg**, Dabigatran etexilate Accord doze, kadangi gali padidėti kraujavimo rizika.

Jeigu iš operuotos vietos kraujuoja, šiuo vaistu pradėti gydyti negalima nei po klubo, nei po kelio sąnario operacijos. Jei vaisto negalima pradėti vartoti iki kitos dienos po operacijos, tai gydymą reikia pradėti 2 kapsulėmis, vartojamomis kartą per parą.

Po kelio sąnario keitimo operacijos

Dabigatran etexilate Accord reikia pradėti vartoti per 1-4 val. nuo operacijos pabaigos. Pradžioje reikia gerti vieną kapsulę, po to – po dvi kapsules kartą per parą iš viso 10 parų.

Po klubo sąnario keitimo operacijos

Dabigatran etexilate Accord reikia pradėti vartoti per 1-4 val. nuo operacijos pabaigos. Pradžioje reikia gerti vieną kapsulę, po to – po dvi kapsules kartą per parą iš viso 28-35 paras.

Kraujo krešulių gydymas ir kraujo krešulių kartotinio susidarymo profilaktika vaikams

Dabigatran etexilate Accord reikia vartoti du kartus per parą: vieną dozę ryte ir vieną dozę vakare, kasdien maždaug tuo pačiu paros laiku. Kiek įmanoma, reikia siekti išlaikyti maždaug 12 valandų dozavimo intervalą.

Rekomenduojama dozė parenkama pagal kūno svorį ir amžių. Tinkamą dozę nustatys Jūsų gydytojas. Gydymo laikotarpiu Jūsų gydytojas gali dozę pakeisti. Toliau vartokite visus kitus vaistus, jeigu Jūsų gydytojas nenurodė jų nevartoti.

1 lentelėje nurodyta vienkartinė ir bendra paros Dabigatran etexilate Accord dozė miligramais (mg). Dozės priklauso nuo paciento kūno svorio kilogramais (kg) ir amžiaus metais:

1 lentelė: Dabigatran etexilate Accord dozavimo lentelė

Svorio / amžiaus deriniai		Viena dozė, mg	Bendra paros dozė, mg
Svoris kg	Amžius metais		
Nuo 11 iki < 13	Nuo 8 iki < 9	75	150
Nuo 13 iki < 16	Nuo 8 iki < 11	110	220
Nuo 16 iki < 21	Nuo 8 iki < 14	110	220
Nuo 21 iki < 26	Nuo 8 iki < 16	150	300
Nuo 26 iki < 31	Nuo 8 iki < 18	150	300
Nuo 31 iki < 41	Nuo 8 iki < 18	185	370
Nuo 41 iki < 51	Nuo 8 iki < 18	220	440
Nuo 51 iki < 61	Nuo 8 iki < 18	260	520
Nuo 61 iki < 71	Nuo 8 iki < 18	300	600
Nuo 71 iki < 81	Nuo 8 iki < 18	300	600
> 81	Nuo 10 iki < 18	300	600

Vienartinės dozės, kurioms reikia daugiau nei vienos kapsulės derinių:

300 mg: dvi 150 mg kapsulės arba
keturios 75 mg kapsulės
260 mg: viena 110 mg plus viena 150 mg kapsulė arba
viena 110 mg plus dvi 75 mg kapsulės
220 mg: dvi 110 mg kapsulės
185 mg: viena 75 mg plus viena 110 mg kapsulė
150 mg: viena 150 mg kapsulė arba
dvi 75 mg kapsulės

Kaip vartoti Dabigatran etexilate Accord

Dabigatran etexilate Accord galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Reikia nuryti visą kapsulę, užgeriant stikline vandens, kad būtų garantuotas patekimas į skrandį. Kapsulių negalima nei laužyti, nei kramtyti, nei iš jų granules išpilti, kadangi dėl to gali padidėti kraujavimo rizika.

Gydymo antikoaguliantais keitimas

Nekeiskite gydymo antikoaguliantais be konkrečių gydytojo nurodymų.

Ką daryti pavartojus per didelę Dabigatran etexilate Accord dozę?

Pavartojus šio vaisto per daug, padidėja kraujavimo rizika. Jeigu suvartojote per daug kapsulių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Tokiu atveju galima taikyti specialius gydymo metodus.

Pamiršus pavartoti Dabigatran etexilate Accord

Kraujo krešulių formavimosi po kelio ar klubo sąnario keitimo operacijos profilaktika

Tokiu pačiu laiku kitą dieną gerkite kitą Dabigatran etexilate Accord paros dozę. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti pamirštą dozę.

Kraujo krešulių gydymas ir kraujo krešulių kartotinio susidarymo profilaktika vaikams

Pamirštą dozę galima gerti, jeigu iki kitos dozės vartojimo laiko yra likusios ne mažiau kaip 6 valandos.

Pamirštą dozę reikia praleisti, jeigu iki kitos dozės vartojimo laiko likusios mažiau kaip 6 valandos. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Dabigatran etexilate Accord

Dabigatran etexilate Accord vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Iš pradžių nepasitarę su gydytoju, šio vaisto vartojimo nenutraukite, nes per anksti nutraukus gydymą gali padidėti kraujo krešulio susidarymo rizika. Jeigu suvartojus Dabigatran etexilate Accord pasireiškė nevirškinimas, kreipkitės į gydytoją.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dabigatran etexilate Accord veikia kraujo krešėjimą, todėl dauguma šalutinio poveikio reiškinių yra susiję su požymiais, tokiais kaip mėlynės ar kraujavimas. Gali pasireikšti didysis arba sunkus kraujavimas. Tai pavojingiausias šalutinis poveikis, kuris nepaisant pasireiškimo vietos gali lemti neįgalumą, pavojų gyvybei ar net mirtį. Kartais minėtų rūšių kraujavimas gali nebūti akivaizdus.

Jeigu Jums pasireiškė bet koks kraujavimas, kuris savaime nesustoja, arba jeigu patiriate gausaus kraujavimo požymių (nepaprastą silpnumą, nuovargį, blyškumą, svaigulį, galvos skausmą ar dėl neaiškių priežasčių atsiradusį patinimą), nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją. Jūsų gydytojas gali nuspręsti Jus atidžiai stebėti arba keisti Jūsų vartojamą vaistą.

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, jei Jums pasireiškė sunkios alerginės reakcijos sukeltas kvėpavimo pasunkėjimas arba svaigulys.

Toliau išvardytas galimas šalutinis poveikis yra sugrupuotas pagal tikėtiną pasireiškimo dažnį.

Kraujo krešulių formavimosi po kelio ar klubo sąnario keitimo operacijos profilaktika

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Hemoglobino (raudonosios kraujo ląstelės esančios medžiagos) kiekio sumažėjimas kraujyje.
- Neįprasti kepenų funkcijos laboratorinių tyrimų rezultatai.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Kraujavimas iš nosies, iš skrandžio arba žarnos, iš varpos, makšties ar šlapimo organų (įskaitant kraują šlapime, nudažantį šlapimą rausva arba raudona spalva), iš hemoroidinių mazgų, iš tiesiosios žarnos, iš poodžio, iš sąnarių, iš sužeidimo ar po jo arba po operacijos.
- Hematomos (kraujosruvos) susiformavimas arba mėlynės po operacijos.
- Kraujas išmatose, nustatomas laboratoriniu tyrimu.
- Raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas kraujyje.
- Kraujo ląstelių procento sumažėjimas.
- Alerginė reakcija.
- Vėmimas.
- Dažnas tuštinimasis skystomis arba vandeningomis išmatomis.
- Pykinimas.
- Žaizdos sekrecija (skysčio išsiskyrimas iš chirurginės žaizdos).
- Kepenų fermentų padaugėjimas kraujyje.
- Kepenų ar kraujo sutrikimų sukeltas odos arba akių baltymo pageltimas.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Kraujavimas.
- Kraujavimas į smegenis, iš chirurginio pjūvio, injekcijos vietos ar kateterio įvedimo į veną vietas.
- Kraujingos išskyros iš kateterio įvedimo į veną vietos.
- Kraujo arba kraujingų skreplių atkosėjimas.
- Trombocitų skaičiaus sumažėjimas kraujyje.
- Raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas kraujyje po operacijos.
- Sunki alerginė reakcija, sukelianti kvėpavimo pasunkėjimą arba svaigulį.
- Sunki alerginė reakcija, sukelianti veido arba gerklės patinimą.
- Alerginės reakcijos sukeltas odos išbėrimas tamsiai raudonais iškiliais, niežtinčiais gumbais.
- Staigus odos pokytis, veikiantis jos spalvą ir išvaizdą.

- Niežulys.
- Skrandžio arba žarnų opa (įskaitant stemplės opą).
- Stemplės ir skrandžio uždegimas.
- Grįžtamasis skrandžio sulčių tekėjimas į stemplę.
- Pilvo arba skrandžio skausmas.
- Nevirškinimas.
- Rijimo pasunkėjimas.
- Skysčio tekėjimas iš žaizdos.
- Skysčio tekėjimas iš žaizdos po operacijos.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Apsunkintas kvėpavimas arba švokštimas.
- Baltųjų kraujo ląstelių (padedančių kovoti su infekcija) skaičiaus sumažėjimas ar netgi jų trūkumas.
- Nuplikimas.

Kraujo krešulių gydymas ir kraujo krešulių kartotinio susidarymo profilaktika vaikams

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas kraujyje.
- Trombocitų skaičiaus sumažėjimas kraujyje.
- Alerginės reakcijos sukeltas odos išbėrimas tamsiai raudonais iškiliais, niežtinčiais gumbais.
- Staigus odos pokytis, veikiantis jos spalvą ir išvaizdą.
- Hematomos (kraujosruvos) formavimasis.
- Kraujavimas iš nosies.
- Grįžtamasis skrandžio sulčių tekėjimas į stemplę.
- Vėmimas.
- Pykinimas.
- Dažnas tuštinimasis skystomis arba vandeningomis išmatomis.
- Nevirškinimas.
- Nuplikimas.
- Kepenų fermentų padaugėjimas kraujyje.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Baltųjų kraujo ląstelių (padedančių kovoti su infekcija) skaičiaus sumažėjimas.
- Kraujavimas į skrandį arba žarnas, iš galvos smegenų, iš tiesiosios žarnos, iš varpos, makšties ar šlapimo organų (įskaitant kraują šlapime, nudažantį šlapimą rausva arba raudona spalva) arba į poodį.
- Hemoglobino (raudonosiose kraujo ląstelėse esančios medžiagos) kiekio sumažėjimas kraujyje.
- Kraujo ląstelių procento sumažėjimas.
- Niežulys.
- Kraujo arba kraujingų skreplių atkosėjimas.
- Pilvo arba skrandžio skausmas.
- Stemplės ir skrandžio uždegimas.
- Alerginė reakcija.
- Rijimo pasunkėjimas.
- Kepenų ar kraujo sutrikimų sukeltas odos arba akių baltymo pageltimas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Baltųjų kraujo ląstelių (padedančių kovoti su infekcija) trūkumas.
- Sunki alerginė reakcija, sukelianti kvėpavimo pasunkėjimą arba svaigulį.
- Sunki alerginė reakcija, sukelianti veido arba gerklės patinimą.
- Apsunkintas kvėpavimas arba švokštimas.
- Kraujavimas.
- Kraujavimas į sąnarį arba iš žaizdos, iš chirurginio pjūvio, iš injekcijos vietos arba iš kateterio įvedimo į veną vietos.
- Kraujavimas iš hemorojinių mazgų.

- Skrandžio arba žarnų opa (įskaitant stemplės opą).
- Neįprasti kepenų funkcijos laboratorinių tyrimų rezultatai.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Dabigatran etexilate Accord

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, lizdinės plokštelės arba buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Buteliuką atidarius pirmą kartą, vaistą reikia suvartoti per 60 dienų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Dabigatran etexilate Accord sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra dabigatranas. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 75 mg dabigatrano eteksilato (mesilato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra vyno rūgštis (E334), hipromeliozė (E464), talkas (E553b), hidroksipropilceliuliozė (E4630), kroskarmeliozės natrio druska (E468) ir magnio stearatas (E572) (žr. 2 skyrių).
- Kapsulės apvalkalas pagamintas iš titano dioksido (E171) ir hipromeliozės (E464).
- Juodame rašale yra šelako (E904), propilenglikolio (E1520), juodojo geležies oksido (E172) ir kalio hidroksido (E525).

Dabigatran etexilate Accord išvaizda ir kiekis pakuotėje

Dabigatran etexilate Accord 75 mg yra kietosios „2“ dydžio kapsulės (apie 18 × 6 mm) su baltu nepermatomu dangteliu, ant kurio išspausdinta „MD“, ir baltu nepermatomu korpusu, ant kurio juodu rašalu išspausdinta „75“, pripildyta baltai gelsvų žirnelių ir šviesiai geltonų granulių mišiniu.

Dabigatran etexilate Accord kietosios kapsulės išleidžiamos pakuotėse, kurių kiekvienoje yra OPA/aliuminio/sausiklio PE-PET/aliuminio/PE lizdinės plokštelės po 10, 30 arba 60 kapsulių, supakuotų į dėžutes.

Dabigatran etexilate Accord kietosios kapsulės taip pat išleidžiamos pakuotėje, kurioje yra OPA/aliuminio/sausiklio PE-PET/aliuminio/PE perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, kuriose yra 10 × 1, 30 × 1 arba 60 × 1 kapsulių, supakuotų į dėžutes.

Dabigatran etexilate Accord kietosios kapsulės išleidžiamos ir pakuotėse su polipropileningais buteliukais su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, kurių kiekviename yra 60 kapsulių, supakuotų į dėžutes.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50
95-200, Pabianice
Lenkija

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nyderlandai

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: : +30 210 7488 821

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Dabigatran etexilate Accord 110 mg kietosios kapsulės dabigatranas eteksilatas (*dabigatranum etexilatum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Dabigatran etexilate Accord ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Dabigatran etexilate Accord
3. Kaip vartoti Dabigatran etexilate Accord
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Dabigatran etexilate Accord
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Dabigatran etexilate Accord ir kam jis vartojamas

Veiklioji Dabigatran etexilate Accord medžiaga yra dabigatranas eteksilatas, priklausantis vaistų, vadinamų antikoaguliantais, grupei. Jis veikia blokuodamas organizmo medžiagos, dalyvaujančios formuojantis kraujo krešuliams, veikimą.

Dabigatran etexilate Accord vartojamas suaugusiesiems:

- kraujo krešulių formavimosi venose po kelio ar klubo sąnario keitimo operacijos profilaktikai;
- kraujo krešulių galvos smegenyse (insulto) ir kitose kūno kraujagyslėse formavimosi profilaktikai, jeigu Jus vargina nenormalus širdies ritmas, vadinamas su vožtuvais nesusijusiu prieširdžių virpėjimu, ir jei turite bent vieną papildomą rizikos veiksnį;
- kojų ir plaučių venų kraujo krešuliams gydyti bei kojų ir plaučių venų kraujo krešulių pasikartojimo profilaktikai.

Dabigatran etexilate Accord vartojamas vaikams:

- kraujo krešuliams gydyti ir kraujo krešulių kartotiniam susidarymui išvengti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Dabigatran etexilate Accord

Dabigatran etexilate Accord vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija dabigatranui eteksilatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu labai susilpnėjusi inkstų veikla;
- jeigu šiuo metu kraujuojate;
- jeigu sergate kokio nors organo liga, didinančia pavojingo kraujavimo riziką (tai gali būti skrandžio opa, smegenų pažaida arba kraujavimas, neseniai atlikta galvos smegenų arba akių operacija);

- jeigu yra padidėjęs Jūsų polinkis į kraujavimą. Jis gali būti įgimtas, pasireiškęs dėl nežinomų priežasčių arba sukeltas kitų vaistų;
- jeigu vartojate vaistų kraujo krešulių formavimosi profilaktikai (pvz., varfarino, rivaroksabano, apiksabano ar heparino), išskyrus atvejus, kai keičiamas gydymas antikoagulantais, kai pro Jums padarytą veninę arba arterinę sistemą leidžiama heparino tam, kad ji būtų atvira, arba kai atstatomas normalus Jūsų širdies plakimas taikant procedūrą, vadinamą prieširdžių virpėjimo kateterine abliacija;
- jeigu labai susilpnėjusi Jūsų kepenų veikla arba sergate kepenų liga, galinčia sukelti mirtį;
- jeigu vartojate geriamojo ketokonazolo ar itakonazolo (vaistų, vartojamų grybelinėms ligoms gydyti);
- jeigu vartojate geriamojo ciklosporino (vaisto, vartojamo persodinto organo atmetimo profilaktikai);
- jeigu vartojate dronedarono (vaisto, vartojamo nenormalaus širdies plakimo gydymui);
- jeigu vartojate sudėtinį glekapreviro ir pibrentasviro vaistą (priešvirusinį vaistą, vartojamą hepatitui C gydyti);
- jeigu Jums įsiuvo dirbtinį širdies vožtuvą, dėl kurio reikia nuolat skystinti kraują.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Dabigatran etexilate Accord. Su gydytoju gali reikėti pasitarti ir gydymo šiuo vaistu metu tuo atveju, jei atsiranda simptomų ar Jums bus atliekama operacija.

Jeigu yra arba buvo kokių nors sveikatos sutrikimų ar ligų, **pasakykite gydytojui**, ypač toliau išvardintais atvejais.

- Jeigu padidėjusi kraujavimo rizika, pavyzdžiui:
 - jeigu neseniai patyrėte kraujavimą,
 - jeigu paskutinio mėnesio laikotarpiu Jums buvo atlikta biopsija (chirurginiu būdu paimtas organizmo audinio gabalėlis tyrimui),
 - jeigu buvo sunki trauma (pvz., kaulų lūžis, galvos sužeidimas, bet koks kitoks sužeidimas, kurį reikėjo gydyti chirurgine operacija),
 - jeigu sergate stemplės ar skrandžio uždegimu,
 - jeigu vargina skrandžio sulčių grįžtamasis tekėjimas į stemplę,
 - jeigu vartojate vaistų, galinčių padidinti kraujavimo riziką. Žr. toliau skyrių „Kiti vaistai ir Dabigatran etexilate Accord“,
 - jeigu vartojate vaistų nuo uždegimo, pavyzdžiui, diklofenako, ibuprofeno, piroksikamo,
 - jeigu sergate infekcine širdies liga (bakteriniu endokarditu),
 - jeigu nusilpusi inkstų veikla arba yra dehidratacija (tokie simptomai kaip troškulys, šlapimo kiekio sumažėjimas ir šlapimo patamsėjimas (tapimas koncentruotu) / putojimas),
 - jeigu esate vyresnis negu 75 metų,
 - jeigu esate suaugęs pacientas ir sveriate 50 kg arba mažiau,
 - tik vartojant vaikams: jeigu vaikas serga galvos smegenų arba aplinkinių sričių infekcine liga.
- Jeigu buvo ištikęs širdies priepuolis arba jeigu Jums buvo nustatytas sutrikimas, didinantis širdies priepuolio pasireiškimo riziką.
- Jeigu sergate kepenų liga, susijusia su kraujo tyrimų duomenų pokyčiais. Tokiu atveju šio vaisto vartoti nerekomenduojama.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- Jeigu Jus reikia operuoti:
Toku atveju dėl kraujavimo rizikos padidėjimo, operacijos metu ir trumpai po jos Dabigatran etexilate Accord vartojimą turėsite laikinai nutraukti. Labai svarbu prieš operaciją ir po jos vartoti Dabigatran etexilate Accord tiksliai gydytojo nurodytu laiku.

- Jeigu operacijos metu į stuburą bus įvestas kateteris arba atliekama injekcija (epidurinei arba spinalinei anestezijai sukelti arba skausmui malšinti):
 - labai svarbu prieš operaciją ir po jos vartoti Dabigatran etexilate Accord tiksliai gydytojo nurodytu laiku;
 - nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pasibaigus anestezijai nutirpo arba nusilpo kojos arba atsirado problemų su žarnynu ar šlapimo pūsle, nes gali reikėti skubios medicinos pagalbos.
- Jeigu gydymo metu griuvote arba susižalojote (ypač jei susitrenkėte galvą), nedelsdami kreipkitės į medikus. Gali padidėti kraujavimo rizika, todėl gali prireikti gydytojo apžiūros.
- Jeigu žinote, kad sergate liga, vadinama antifosfolipidiniu sindromu (imuninės sistemos sutrikimas, dėl kurio padidėja kraujo krešulių susidarymo rizika), pasakykite apie tai savo gydytojui, kuris nuspręs, ar reikės keisti Jums taikomą gydymą.

Kiti vaistai ir Dabigatran etexilate Accord

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. **Prieš pradėdant vartoti Dabigatran etexilate Accord ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate bet kurį iš toliau išvardytų vaistų:**

- kraujo krešėjimą mažinančių vaistų (pvz., varfarino, fenprokumono, acenokumarolio, heparino, klopidoogrelis, prazugrelis, tikagrelis, rivaroksabano, acetilsalicilo rūgšties);
- vaistų nuo grybelinių ligų (pvz., ketokonazolo, itrakonazolo), išskyrus vartojamus ant odos;
- vaistų nuo nenormalaus širdies plakimo (pvz., amjodaronas, dronedaronas, chinidinas, verapamilis);
Jeigu vartojate vaistų, kuriuose yra amjodaronas, chinidinas arba verapamilis, gydytojas gali nurodyti vartoti mažesnę Dabigatran etexilate Accord dozę, atsižvelgdamas į būklę, dėl kurios Jums paskyrė šį vaistą. Žr. 3 skyrių;
- vaistų, vartojamų persodinto organo atmetimo profilaktikai (pvz., takrolimuzas, ciklosporinas);
- sudėtinio glekapeviro ir pibrentasviro vaisto (priešvirusinio vaisto, vartojamo hepatitui C gydyti);
- vaistų nuo uždegimo ir skausmo (pvz., acetilsalicilo rūgšties, ibuprofeno, diklofenako);
- paprastųjų jonažolių (*Hypericum perforatum*) (vaistažolių preparatas nuo depresijos);
- antidepresantų, kurie vadinami selektyviais serotonininio reabsorbcijos inhibitoriais arba serotonininio ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriais;
- rifampicino arba klaritromicino (du antibiotikai);
- priešvirusinių vaistų nuo AIDS (pvz., ritonaviro);
- tam tikrų vaistų, vartojamų epilepsijai gydyti (pvz., karbamazepinas, fenitoinas).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Dabigatran etexilate Accord poveikis nėštumo eigai ir dar negimusiam vaikui nežinomas. Jeigu esate nėščia, šio vaisto vartoti negalima, išskyrus tuos atvejus, kai Jūsų gydytojas pasako, jog vaisto vartoti yra saugu. Jeigu esate vaisinga moteris, Dabigatran etexilate Accord vartojimo metu turite saugotis nuo pastojimo.

Dabigatran etexilate Accord vartojimo metu kūdikio žindyti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Dabigatran etexilate Accord žinomo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus nedaro.

Dabigatran etexilate Accord sudėtyje yra natrio

Šio vaisto vienoje kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Dabigatran etexilate Accord

Dabigatran etexilate Accord kietąsias kapsules galima skirti suaugusiems ir vyresniems kaip 8 metų amžiaus vaikams, kurie gali nuryti visą kapsulę. Kitos tinkamos dozavimo formos, pavyzdžiui, dengtos granulės, tiekiamos jaunesnių kaip 12 metų amžiaus vaikų, galinčių nuryti minkštą maistą.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Toliau nurodytų būklių atveju Dabigatran etexilate Accord vartokite taip, kaip rekomenduojama.

Kraujo krešulių formavimosi po kelio ar klubo sąnario keitimo operacijos profilaktika

Rekomenduojama dozė yra **220 mg** (dvi 110 mg kapsulės) **kartą per parą**.

Jeigu **inkstų veikla susilpnėjusi** daugiau negu 2 kartus arba jeigu esate **75 metų arba vyresnis**, rekomenduojama dozė yra **150 mg** (dvi 75 mg kapsulės) **kartą per parą**.

Jeigu vartojate **vaistų, kuriuose yra amjodarono, chinidino arba verapamilio**, rekomenduojama dozė yra **150 mg** (dvi 75 mg kapsulės) **kartą per parą**.

Jeigu vartojate **vaistų, kuriuose yra verapamilio**, ir Jūsų **inkstų veikla** yra daugiau negu du kartus **silpnesnė**, Jus turi gydyti mažesne, t. y. **75 mg**, Dabigatran etexilate Accord doze, kadangi gali padidėti kraujavimo rizika.

Jeigu iš operuotos vietos kraujuoja, šiuo vaistu pradėti gydyti negalima nei po klubo, nei po kelio sąnario operacijos. Jei vaisto negalima pradėti vartoti iki kitos dienos po operacijos, tai gydymą reikia pradėti 2 kapsulėmis, vartojamomis kartą per parą.

Po kelio sąnario keitimo operacijos

Dabigatran etexilate Accord reikia pradėti vartoti per 1-4 val. nuo operacijos pabaigos. Pradžioje reikia gerti vieną kapsulę, po to – po dvi kapsules kartą per parą iš viso 10 parų.

Po klubo sąnario keitimo operacijos

Dabigatran etexilate Accord reikia pradėti vartoti per 1-4 val. nuo operacijos pabaigos. Pradžioje reikia gerti vieną kapsulę, po to – po dvi kapsules kartą per parą iš viso 28-35 paras.

Smegenų arba kitų organizmo vietų kraujagyslių užkimšimo po nenormalaus širdies plakimo susiformavusiais kraujo krešuliais profilaktika ir kraujo krešulių kojų ir plaučių venose gydymas, įskaitant kraujo krešulių pasikartojimo kojų ir plaučių venose profilaktiką

Rekomenduojama dozė yra 300 mg, t. y. Jums reikia vartoti po **vieną 150 mg kapsulę 2 kartus per parą**.

Jeigu esate **80 metų arba vyresnis**, rekomenduojama dozė yra 220 mg, t. y. Jums reikia vartoti po **vieną 110 mg kapsulę 2 kartus per parą**.

Jeigu vartojate **vaistų, kuriuose yra verapamilio**, Jus turi gydyti mažesne 220 mg Dabigatran etexilate Accord doze, t. y. turite gerti po **vieną 110 mg kapsulę 2 kartus per parą**, kadangi tokiu atveju gali padidėti kraujavimo rizika.

Jeigu Jums yra **galimai didesnė kraujavimo rizika**, Jūsų gydytojas Jums gali skirti 220 mg dozę, t. y. gerti po **vieną 110 mg kapsulę 2 kartus per parą**.

Galite toliau vartoti šį vaistą, jeigu numatoma atstatyti normalų Jūsų širdies plakimą taikant procedūrą, vadinamą kardioversija. Vartokite Dabigatran etexilate Accord tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu Jūsų kraujagyslėje, atliekant procedūrą, vadinamą perkutanine koronarine intervencija taikant stentavimą, įstatytas medicininis įtaisas (stentas), skirtas palaikyti atvirą jos spindį. Jūs galite būti gydomas Dabigatran etexilate Accord, po to kai Jūsų gydytojas nuspręs, kad pasiekta normali kraujo krešėjimo kontrolė. Vartokite Dabigatran etexilate Accord tiksliai, kaip nurodė gydytojas.

Kraujo krešulių gydymas ir kraujo krešulių kartotinio susidarymo profilaktika vaikams

Dabigatran etexilate Accord reikia vartoti du kartus per parą: vieną dozę ryte ir vieną dozę vakare, kasdien maždaug tuo pačiu paros laiku. Kiek įmanoma, reikia siekti išlaikyti maždaug 12 valandų dozavimo intervalą.

Rekomenduojama dozė parenkama pagal kūno svorį ir amžių. Tinkamą dozę nustatys Jūsų gydytojas. Gydomo laikotarpiu Jūsų gydytojas gali dozę pakeisti. Toliau vartokite visus kitus vaistus, jeigu Jūsų gydytojas nenurodė jų nevartoti.

1 lentelėje nurodyta vienkartinė ir bendra paros Dabigatran etexilate Accord dozė miligramais (mg). Dozės priklauso nuo paciento kūno svorio kilogramais (kg) ir amžiaus metais.

1 lentelė: Dabigatran etexilate Accord dozavimo lentelė

Svorio / amžiaus deriniai		Viena dozė, mg	Bendra paros dozė, mg
Svoris kg	Amžius metais		
Nuo 11 iki < 13	Nuo 8 iki < 9	75	150
Nuo 13 iki < 16	Nuo 8 iki < 11	110	220
Nuo 16 iki < 21	Nuo 8 iki < 14	110	220
Nuo 21 iki < 26	Nuo 8 iki < 16	150	300
Nuo 26 iki < 31	Nuo 8 iki < 18	150	300
Nuo 31 iki < 41	Nuo 8 iki < 18	185	370
Nuo 41 iki < 51	Nuo 8 iki < 18	220	440
Nuo 51 iki < 61	Nuo 8 iki < 18	260	520
Nuo 61 iki < 71	Nuo 8 iki < 18	300	600
Nuo 71 iki < 81	Nuo 8 iki < 18	300	600
>81	Nuo 10 iki < 18	300	600

Vienkartinės dozės, kurioms reikia daugiau nei vienos kapsulės derinių:

300 mg: dvi 150 mg kapsulės arba
keturios 75 mg kapsulės
260 mg: viena 110 mg plus viena 150 mg kapsulė arba
viena 110 mg plus dvi 75 mg kapsulės
220 mg: dvi 110 mg kapsulės
185 mg: viena 75 mg plus viena 110 mg kapsulė
150 mg: viena 150 mg kapsulė arba
dvi 75 mg kapsulės

Kaip vartoti Dabigatran etexilate Accord

Dabigatran etexilate Accord galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Reikia nuryti visą kapsulę, užgeriant stikline vandens, kad būtų garantuotas patekimas į skrandį. Kapsulių negalima nei laužyti, nei kramtyti, nei iš jų granules išpilti, kadangi dėl to gali padidėti kraujavimo rizika.

Gydymo antikoaguliantais keitimas

Nekeiskite gydymo antikoaguliantais be konkrečių gydytojo nurodymų.

Ką daryti pavartojus per didelę Dabigatran etexilate Accord dozę?

Pavartojus šio vaisto per daug, padidėja kraujavimo rizika. Jeigu suvartojote per daug kapsulių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Tokiu atveju galima taikyti specialius gydymo metodus.

Pamiršus pavartoti Dabigatran etexilate Accord

Kraujo krešulių formavimosi po kelio ar klubo sąnario keitimo operacijos profilaktika

Tokiu pačiu laiku kitą dieną gerkite kitą Dabigatran etexilate Accord paros dozę.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti pamirštą dozę.

Vartojimas suaugusiems: smegenų arba kitų organizmo vietų kraujagyslių užkimšimo po nenormalaus širdies plakimo susifomavusiais kraujo krešuliais profilaktika ir kraujo krešulių kojų ir plaučių venose gydymas, įskaitant kraujo krešulių pasikartojimo kojų ir plaučių venose profilaktiką

Vartojimas vaikams: kraujo krešulių gydymas ir kraujo krešulių kartotinio susidarymo profilaktika

Pamirštą dozę galima gerti, jeigu iki kitos dozės vartojimo laiko yra likusios ne mažiau kaip 6 valandos.

Pamirštą dozę reikia praleisti, jeigu iki kitos dozės vartojimo laiko likusios mažiau kaip 6 valandos. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Dabigatran etexilate Accord

Dabigatran etexilate Accord vartokite tiksliai kaip nurodė gydytojas. Iš pradžių nepasitarę su gydytoju, šio vaisto vartojimo nenutraukite, nes per anksti nutraukus gydymą gali padidėti kraujo krešulio susidarymo rizika. Jeigu suvartojus Dabigatran etexilate Accord pasireiškė nevirškinimas, kreipkitės į gydytoją.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dabigatran etexilate Accord veikia kraujo krešėjimą, todėl dauguma šalutinio poveikio reiškinių yra susiję su požymiais, tokiais kaip mėlynės ar kraujavimas. Gali pasireikšti didysis arba sunkus kraujavimas. Tai pavojingiausias šalutinis poveikis, kuris nepaisant pasireiškimo vietos gali lemti negalumą, pavojų gyvybei ar net mirtį. Kartais minėtų rūšių kraujavimas gali nebūti akivaizdus. Jeigu Jums pasireiškė bet koks kraujavimas, kuris savaime nesustoja, arba jeigu patiriate gausaus kraujavimo požymių (nepaprastą silpnumą, nuovargį, blyškumą, svaigulį, galvos skausmą ar dėl neaiškių priežasčių atsiradusį patinimą), nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją. Jūsų gydytojas gali nuspręsti Jus atidžiai stebėti arba keisti Jūsų vartojamą vaistą.

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, jei Jums pasireiškė sunkios alerginės reakcijos sukeltas kvėpavimo pasunkėjimas arba svaigulys.

Toliau išvardytas galimas šalutinis poveikis yra sugrupuotas pagal tikėtiną pasireiškimo dažnį.

Kraujo krešulių formavimosi po kelio ar klubo sąnario keitimo operacijos profilaktika

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Hemoglobino (raudonosiose kraujo ląstelėse esančios medžiagos) kiekio sumažėjimas kraujyje.
- Neįprasti kepenų funkcijos laboratorinių tyrimų rezultatai.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Kraujavimas iš nosies, į skrandį arba žarnas, iš varpos, makšties ar šlapimo organų (įskaitant kraują šlapime, nudažantį šlapimą rausva arba raudona spalva), iš hemoroidinių mazgų, iš tiesiosios žarnos, į poodį, į sąnari, iš sužeidimo ar po jo arba po operacijos.
- Hematomos (kraujosruvos) susiformavimas arba mėlynės po operacijos.
- Kraujas išmatose, nustatomas laboratoriniu tyrimu.
- Raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas kraujyje.
- Kraujo ląstelių procento sumažėjimas.
- Alerginė reakcija.
- Vėmimas.
- Dažnas tuštinimasis skystomis arba vandeningomis išmatomis.
- Pykinimas.
- Žaizdos sekrecija (skysčio išsiskyrimas iš chirurginės žaizdos).
- Kepenų fermentų padaugėjimas kraujyje.
- Kepenų ar kraujo sutrikimų sukeltas odos arba akių baltymo pageltimas.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Kraujavimas.
- Kraujavimas į smegenis, iš chirurginio pjūvio, injekcijos vietos ar kateterio įvedimo į veną vietas.
- Kraujingos išskyros iš kateterio įvedimo į veną vietas.
- Kraujo arba kraujingų skreplių atkosėjimas.
- Trombocitų skaičiaus sumažėjimas kraujyje.
- Raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas kraujyje po operacijos.
- Sunki alerginė reakcija, sukelianti kvėpavimo pasunkėjimą arba svaigulį.
- Sunki alerginė reakcija, sukelianti veido arba gerklės patinimą.
- Alerginės reakcijos sukeltas odos išbėrimas tamsiai raudonais iškiliais, niežtinčiais gumbais.
- Staigus odos pokytis, veikiantis jos spalvą ir išvaizdą.
- Niežulys.
- Skrandžio arba žarnų opa (įskaitant stemplės opą).
- Stemplės ir skrandžio uždegimas.
- Grįžtamasis skrandžio sulčių tekėjimas į stemplę.
- Pilvo arba skrandžio skausmas.
- Nevirškinimas.
- Rijimo pasunkėjimas.
- Skysčio tekėjimas iš žaizdos.
- Skysčio tekėjimas iš žaizdos po operacijos.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Apsunkintas kvėpavimas arba švokštimas.
- Baltųjų kraujo ląstelių (padedančių kovoti su infekcija) skaičiaus sumažėjimas ar netgi jų trūkumas.
- Nuplikimas.

Smegenų arba kitų organizmo vietų kraujagyslių užkimšimo po nenormalaus širdies plakimo susiformavusiais kraujo krešuliais profilaktika

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Kraujavimas iš nosies, į skrandį arba žarnas, iš varpos, makšties ar šlapimo organų (įskaitant kraują šlapime, nudažantį šlapimą rausva arba raudona spalva) arba į poodį.
- Raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas kraujyje.
- Pilvo arba skrandžio skausmas.
- Nevirškinimas.
- Dažnas tuštinimasis skystomis arba vandeningomis išmatomis.
- Pykinimas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Kraujavimas.
- Kraujavimas iš hemorojinių mazgų, iš tiesiosios žarnos arba į smegenis.
- Hematomos (kraujosruvos) formavimasis.
- Kraujo arba kraujingų skreplių atkosėjimas.
- Trombocitų skaičiaus sumažėjimas kraujyje.
- Hemoglobino (raudonosiose kraujo ląstelėse esančios medžiagos) kiekio sumažėjimas kraujyje.
- Alerginė reakcija.
- Staigus odos pokytis, veikiantis jos spalvą ir išvaizdą.
- Niežulys.
- Skrandžio arba žarnų opa (įskaitant stemplės opą).
- Stemplės ir skrandžio uždegimas.
- Grižtamasis skrandžio sulčių tekėjimas į stemplę.
- Vėmimas.
- Rijimo pasunkėjimas.
- Neįprasti kepenų funkcijos laboratorinių tyrimų rezultatai.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Kraujavimas į sąnarį, iš chirurginio pjūvio, iš sužeidimo, iš injekcijos vietos arba iš kateterio įvedimo į veną vietos.
- Sunki alerginė reakcija, sukelianti kvėpavimo pasunkėjimą arba svaigulį.
- Sunki alerginė reakcija, sukelianti veido arba gerklės patinimą.
- Alerginės reakcijos sukeltas odos išbėrimas tamsiai raudonais iškiliais, niežtinčiais gumbais.
- Kraujo ląstelių procento sumažėjimas.
- Kepenų fermentų padaugėjimas kraujyje.
- Kepenų ar kraujo sutrikimų sukeltas odos arba akių baltymo pageltimas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Apsunkintas kvėpavimas arba švokštimas.
- Baltųjų kraujo ląstelių (padedančių kovoti su infekcija) skaičiaus sumažėjimas ar netgi jų trūkumas.
- Nuplikimas.

Klinikinio tyrimo metu Dabigatran etexilate Accord vartojantiems pacientams širdies priepuolių dažnis skaičiumi buvo didesnis negu vartojantiems varfarino. Bendras pasireiškimo dažnis buvo mažas.

Kraujo krešulių kojų ir plaučių venose gydymas, įskaitant kraujo krešulių pasikartojimo kojų ir plaučių venose profilaktiką

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Kraujavimas iš nosies, į skrandį arba žarnas, iš tiesiosios žarnos, iš varpos, makšties ar šlapimo organų (įskaitant kraują šlapime, nudažantį šlapimą rausva arba raudona spalva) arba į poodį.
- Nevirškinimas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Kraujavimas.
- Kraujavimas į sąnarį arba iš žaizdos.
- Kraujavimas iš hemorojinių mazgų.
- Raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas kraujyje.
- Hematomos (kraujosruvos) formavimasis.
- Kraujo arba kraujingų skreplių atkosėjimas.
- Alerginė reakcija.
- Staigus odos pokytis, veikiantis jos spalvą ir išvaizdą.
- Niežulys.
- Skrandžio arba žarnų opa (įskaitant stemplės opą).
- Stemplės ir skrandžio uždegimas.

- Grįžtamasis skrandžio sulčių tekėjimas į stemplę.
- Pykinimas.
- Vėmimas.
- Pilvo arba skrandžio skausmas.
- Dažnas tuštinimasis skystomis arba vandeningomis išmatomis.
- Neįprasti kepenų funkcijos laboratorinių tyrimų rezultatai.
- Kepenų fermentų padaugėjimas kraujyje.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Kraujavimas iš chirurginio pjūvio, iš injekcijos vietos arba iš kateterio įvedimo į veną vietos arba kraujavimas į smegenis.
- Trombocitų skaičiaus sumažėjimas kraujyje.
- Sunki alerginė reakcija, sukelianti kvėpavimo pasunkėjimą arba svaigulį.
- Sunki alerginė reakcija, sukelianti veido arba gerklės patinimą.
- Alerginės reakcijos sukeltas odos išbėrimas tamsiai raudonais iškiliais, niežtinčiais gumbais.
- Rijimo pasunkėjimas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Apsunkintas kvėpavimas arba švokštimas.
- Hemoglobino (raudonosiose kraujo ląstelėse esančios medžiagos) kiekio sumažėjimas kraujyje.
- Kraujo ląstelių procento sumažėjimas.
- Baltųjų kraujo ląstelių (padedančių kovoti su infekcija) skaičiaus sumažėjimas ar netgi jų trūkumas.
- Kepenų ar kraujo sutrikimų sukeltas odos arba akių baltymo pageltimas.
- Nuplikimas.

Klinikinių tyrimų metu Dabigatran etexilate Accord vartojantiems pacientams širdies priepuoliai buvo dažnesni negu vartojantiems varfarino. Bendras pasireiškimo dažnis buvo mažas. Nebuvo širdies priepuolių dažnio skirtumo tarp pacientų, vartojusių dabigatraną ar vartojusių placebą.

Kraujo krešulių gydymas ir kraujo krešulių kartotinio susidarymo profilaktika vaikams

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas kraujyje.
- Trombocitų skaičiaus sumažėjimas kraujyje.
- Alerginės reakcijos sukeltas odos išbėrimas tamsiai raudonais iškiliais, niežtinčiais gumbais.
- Staigus odos pokytis, veikiantis jos spalvą ir išvaizdą.
- Hematomos (kraujosruvos) formavimasis.
- Kraujavimas iš nosies.
- Grįžtamasis skrandžio sulčių tekėjimas į stemplę.
- Vėmimas.
- Pykinimas
- Dažnas tuštinimasis skystomis arba vandeningomis išmatomis.
- Nevirškinimas.
- Nuplikimas.
- Kepenų fermentų padaugėjimas kraujyje.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Baltųjų kraujo ląstelių (padedančių kovoti su infekcija) skaičiaus sumažėjimas.
- Kraujavimas į skrandį arba žarnas, iš galvos smegenų, iš tiesiosios žarnos, iš varpos, makšties ar šlapimo organų (įskaitant kraują šlapime, nudažantį šlapimą rausva arba raudona spalva) arba į poodį.
- Hemoglobino (raudonosiose kraujo ląstelėse esančios medžiagos) kiekio sumažėjimas kraujyje.
- Kraujo ląstelių procento sumažėjimas.
- Niežulys.
- Kraujo arba kraujingų skreplių atkosėjimas.
- Pilvo arba skrandžio skausmas.

- Stemplės ir skrandžio uždegimas.
- Alerginė reakcija.
- Rijimo pasunkėjimas.
- Kepenų ar kraujotakos sutrikimų sukeltas odos arba akių baltymo pageltimas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Baltųjų kraujo ląstelių (padedančių kovoti su infekcija) trūkumas.
- Sunki alerginė reakcija, sukelianti kvėpavimo pasunkėjimą arba svaigulį.
- Sunki alerginė reakcija, sukelianti veido arba gerklės patinimą.
- Apsunkintas kvėpavimas arba švokštimas.
- Kraujavimas.
- Kraujavimas į šnarių arba iš žaizdos, iš chirurginio pjūvio, iš injekcijos vietos arba iš kateterio įvedimo į veną vietos.
- Kraujavimas iš hemoroidinių mazgų.
- Skrandžio arba žarnų opa (įskaitant stemplės opą).
- Neįprasti kepenų funkcijos laboratorinių tyrimų rezultatai.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Dabigatran etexilate Accord

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, lizdinės plokštelės ir buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Buteliuką atidarius pirmą kartą, vaistą reikia suvartoti per 60 dienų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Dabigatran etexilate Accord sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra dabigatranas. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 110 mg dabigatrano eteksilato (mesilato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra vyno rūgštis (E334), hipromeliozė (E464), talkas (E553b), hidroksipropilceliuliozė (E4630), kroskarmeliozės natrio druska (E468) ir magnio stearatas (E572) (žr. 2 skyrių).
- Kapsulės apvalkalas pagamintas iš titano dioksido (E171) ir hipromeliozės (E464).
- Juodame rašale yra šelako (E904), propilenglikolio (E1520), juodojo geležies oksido (E172) ir kalio hidroksido (E525).

Dabigatran etexilate Accord išvaizda ir kiekis pakuotėje

Dabigatran etexilate Accord 110 mg yra kietosios „1“ dydžio kapsulės (apie 19 × 7 mm) su baltu nepermatomu dangteliu, ant kurio išspausdinta „MD“, ir baltu nepermatomu korpusu, ant kurio juodu rašalu išspausdinta „110“, pripildyta baltai gelsvų žirnelių ir šviesiai geltonų granulių mišiniu.

Dabigatran etexilate Accord 110 mg kietosios kapsulės išleidžiamos pakuotėse, kurių kiekvienoje yra OPA/aliuminio/sausiklio PE-PET/aliuminio/PE perforuotos lizdinės plokštelės su 10, 30, 60, 100 arba 180 kapsulių, supakuotų į dėžutes.

Dabigatran etexilate Accord 110 mg kietosios kapsulės taip pat išleidžiamos pakuotėje, kurioje yra OPA/aliuminio/sausiklio PE-PET/aliuminio/PE perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, kuriose yra 10 × 1, 30 × 1, 60 × 1, 100 × 1 arba 180 × 1 kapsulių, supakuotų į dėžutes.

Dabigatran etexilate Accord 110 mg kietos kapsulės išleidžiamas ir pakuotėse su polipropilininiais buteliukais su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, kurių kiekviename yra 60 kapsulių, supakuotų į dėžutes.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50
95-200, Pabianice
Lenkija

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nyderlandai

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: : +30 210 7488 821

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Dabigatran etexilate Accord 150 mg kietosios kapsulės dabigatranas eteksilatas (*dabigatranum etexilatum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Dabigatran etexilate Accord ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Dabigatran etexilate Accord
3. Kaip vartoti Dabigatran etexilate Accord
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Dabigatran etexilate Accord
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Dabigatran etexilate Accord ir kam jis vartojamas

Veiklioji Dabigatran etexilate Accord medžiaga yra dabigatranas eteksilatas, priklausantis vaistų, vadinamų antikoaguliantais, grupei. Jis veikia blokuodamas organizmo medžiagos, dalyvaujančios formuojantis kraujo krešuliams, veikimą.

Dabigatran etexilate Accord vartojamas suaugusiesiems:

- kraujo krešulių galvos smegenyse (insulto) ir kitose kūno kraujagyslėse formavimosi profilaktikai, jeigu Jus vargina nenormalus širdies ritmas, vadinamas su vožtuvais nesusijusiu prieširdžių virpėjimu, ir jei turite bent vieną papildomą rizikos veiksnį;
- kojų ir plaučių venų kraujo krešuliams gydyti bei kojų ir plaučių venų kraujo krešulių pasikartojimo profilaktikai.

Dabigatran etexilate Accord vartojamas vaikams:

- kraujo krešuliams gydyti ir kraujo krešulių kartotiniui susidarymui išvengti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Dabigatran etexilate Accord

Dabigatran etexilate Accord vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija dabigatranui eteksilatum arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu labai susilpnėjusi inkstų veikla;
- jeigu šiuo metu kraujuojate;
- jeigu sergate kokio nors organo liga, didinančia pavojingo kraujavimo riziką (tai gali būti skrandžio opa, smegenų pažeidimas arba kraujavimas, neseniai atlikta galvos smegenų arba akių operacija);
- jeigu yra padidėjęs Jūsų polinkis į kraujavimą. Jis gali būti įgimtas, pasireiškęs dėl nežinomų priežasčių arba sukeltas kitų vaistų;

- jeigu vartojate vaistų kraujo krešulių formavimosi profilaktikai (pvz., varfarino, rivaroksabano, apiksabano ar heparino), išskyrus atvejus, kai keičiamas gydymas antikoaguliantais, kai pro Jums padarytą veninę arba arterinę sistemą leidžiama heparino tam, kad ji būtų atvira, arba kai atstatomas normalus Jūsų širdies plakimas taikant procedūrą, vadinamą prieširdžių virpėjimo kateterine abliacija;
- jeigu labai susilpnėjusi Jūsų kepenų veikla arba sergate kepenų liga, galinčia sukelti mirtį;
- jeigu vartojate geriamojo ketokonazolo ar itraconazolo (vaistų, vartojamų grybelinėms ligoms gydyti);
- jeigu vartojate geriamojo ciklosporino (vaisto, vartojamo persodinto organo atmetimo profilaktikai);
- jeigu vartojate dronedarono (vaisto, vartojamo nenormalaus širdies plakimo gydymui);
- jeigu vartojate sudėtinį glekapreviro ir pibrentasviro vaistą (priešvirusinį vaistą, vartojamą hepatitui C gydyti);
- jeigu Jums įsiuvo dirbtinį širdies vožtuvą, dėl kurio reikia nuolat skystinti kraują.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Dabigatran etexilate Accord. Su gydytoju gali reikėti pasitarti ir gydymo šiuo vaistu metu tuo atveju, jei atsiranda simptomų ar Jums bus atliekama operacija.

Jeigu yra arba buvo kokių nors sveikatos sutrikimų ar ligų, **pasakykite gydytojui**, ypač toliau išvardintais atvejais.

- Jeigu padidėjusi kraujavimo rizika, pavyzdžiui:
 - jeigu neseniai patyrėte kraujavimą,
 - jeigu paskutinio mėnesio laikotarpiu Jums buvo atlikta biopsija (chirurginiu būdu paimtas organizmo audinio gabalėlis tyrimui),
 - jeigu buvo sunki trauma (pvz., kaulų lūžis, galvos sužeidimas, bet koks kitoks sužeidimas, kurį reikėjo gydyti chirurgine operacija),
 - jeigu sergate stemplės ar skrandžio uždegimu,
 - jeigu vargina skrandžio sulčių grįžtamasis tekėjimas į stemplę,
 - jeigu vartojate vaistų, galinčių padidinti kraujavimo riziką. Žr. toliau skyrių „Kiti vaistai ir Dabigatran etexilate Accord“,
 - jeigu vartojate vaistų nuo uždegimo, pavyzdžiui, diklofenako, ibuprofeno, piroksikamo,
 - jeigu sergate infekcine širdies liga (bakteriniu endokarditu),
 - jeigu nusilpusi inkstų veikla arba yra dehidratacija (tokie simptomai kaip troškulys, šlapimo kiekio sumažėjimas ir šlapimo patamsėjimas (tapimas koncentruotu) / putojimas),
 - jeigu esate vyresnis negu 75 metų,
 - jeigu esate suaugęs pacientas ir sveriate 50 kg arba mažiau,
 - tik vartojant vaikams: jeigu vaikas serga galvos smegenų arba aplinkinių sričių infekcine liga.
- Jeigu buvo ištikęs širdies priepuolis arba jeigu Jums buvo nustatytas sutrikimas, didinantis širdies priepuolio pasireiškimo riziką.
- Jeigu sergate kepenų liga, susijusia su kraujo tyrimų duomenų pokyčiais. Tokiu atveju šio vaisto vartoti nerekomenduojama.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- Jeigu Jus reikia operuoti:
Toku atveju dėl kraujavimo rizikos padidėjimo, operacijos metu ir trumpai po jos Dabigatran etexilate Accord vartojimą turėsite laikinai nutraukti. Labai svarbu prieš operaciją ir po jos vartoti Dabigatran etexilate Accord tiksliai gydytojo nurodytu laiku.

- Jeigu operacijos metu į stuburą bus įvestas kateteris arba atliekama injekcija (epidurinei arba spinalinei anestezijai sukelti arba skausmui malšinti):
 - labai svarbu prieš operaciją ir po jos vartoti Dabigatran etexilate Accord tiksliai gydytojo nurodytu laiku;
 - nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pasibaigus anestezijai nutirpo arba nusilpo kojos arba atsirado problemų su žarnynu ar šlapimo pūsle, nes gali reikėti skubios medicinos pagalbos.
- Jeigu gydymo metu griuvote arba susižalojote (ypač jei susitrenkėte galvą), nedelsdami kreipkitės į medikus. Gali padidėti kraujavimo rizika, todėl gali prireikti gydytojo apžiūros.
- Jeigu žinote, kad sergate liga, vadinama antifosfolipidiniu sindromu (imuninės sistemos sutrikimas, dėl kurio padidėja kraujo krešulių susidarymo rizika), pasakykite apie tai savo gydytojui, kuris nuspręs, ar reikės keisti Jums taikomą gydymą.

Kiti vaistai ir Dabigatran etexilate Accord

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Prieš pradėdant vartoti Dabigatran etexilate Accord ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate bet kurį iš toliau išvardytų vaistų:

- kraujo krešėjimą mažinančių vaistų (pvz., varfarino, fenprokumono, acenokumarolio, heparino, klopidoogrelis, prazugrelis, tikagrelis, rivaroksabano, acetilsalicilo rūgšties);
- vaistų nuo grybelinių ligų (pvz., ketokonazolo, itrakonazolo), išskyrus vartojamus ant odos;
- vaistų nuo nenormalaus širdies plakimo (pvz., amjodaronas, dronedaronas, chinidinas, verapamilis);
Jeigu vartojate vaistų, kuriuose yra verapamilio, gydytojas gali nurodyti vartoti mažesnę Dabigatran etexilate Accord dozę, atsižvelgdamas į būklę, dėl kurios Jums paskyrė šį vaistą. Žr. 3 skyrių;
- vaistų, vartojamų persodinto organo atmetimo profilaktikai (pvz., takrolimuzas, ciklosporinas);
- sudėtinio glekapeviro ir pibrentasviro vaisto (priešvirusinio vaisto, vartojamo hepatitui C gydyti);
- vaistų nuo uždegimo ir skausmo (pvz., acetilsalicilo rūgšties, ibuprofeno, diklofenako);
- paprastųjų jonažolių (*Hypericum perforatum*) (vaistažolių preparatas nuo depresijos);
- antidepresantų, kurie vadinami selektyviais serotonininio reabsorbcijos inhibitoriais arba serotonininio ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriais;
- rifampicino arba klaritromicino (du antibiotikai);
- priešvirusinių vaistų nuo AIDS (pvz., ritonaviro);
- tam tikrų vaistų, vartojamų epilepsijai gydyti (pvz., karbamazepinas, fenitoinas).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Dabigatran etexilate Accord poveikis nėštumo eigai ir dar negimusiam vaikui nežinomas. Jeigu esate nėščia, šio vaisto vartoti negalima, išskyrus tuos atvejus, kai Jūsų gydytojas pasako, jog vaisto vartoti yra saugu. Jeigu esate vaisinga moteris, Dabigatran etexilate Accord vartojimo metu turite saugotis nuo pastojimo.

Dabigatran etexilate Accord vartojimo metu kūdikio žindyti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Dabigatran etexilate Accord žinomo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus nedaro.

Dabigatran etexilate Accord sudėtyje yra natrio

Šio vaisto vienoje kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Dabigatran etexilate Accord

Dabigatran etexilate Accord kietas kapsules galima skirti suaugusiems ir vyresniems kaip 8 metų amžiaus vaikams, kurie gali nuryti visą kapsulę. Kitos tinkamos dozavimo formos, pavyzdžiui, dengtos granulės, tiekiamos jaunesnių kaip 12 metų amžiaus vaikų, galinčių nuryti minkštą maistą.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Toliau nurodytų būklių atveju Dabigatran etexilate Accord vartokite taip, kaip rekomenduojama.

Smegenų arba kitų organizmo vietų kraujagyslių užkimšimo po nenormalaus širdies plakimo susiformavusiais kraujo krešuliais profilaktika ir kraujo krešulių kojų ir plaučių venose gydymas, įskaitant kraujo krešulių pasikartojimo kojų ir plaučių venose profilaktiką

Rekomenduojama dozė yra 300 mg, t. y. Jums reikia vartoti po **vieną 150 mg kapsulę 2 kartus per parą**.

Jeigu esate **80 metų arba vyresnis**, rekomenduojama dozė yra 220 mg, t. y. Jums reikia vartoti po **vieną 110 mg kapsulę 2 kartus per parą**.

Jeigu vartojate **vaistų, kuriuose yra verapamilio**, Jus turi gydyti mažesne 220 mg Dabigatran etexilate Accord doze, t. y. turite gerti po **vieną 110 mg kapsulę 2 kartus per parą**, kadangi tokiu atveju gali padidėti kraujavimo rizika.

Jeigu Jums yra **galimai didesnė kraujavimo rizika**, Jūsų gydytojas Jums gali skirti 220 mg dozę, t. y. gerti po **vieną 110 mg kapsulę 2 kartus per parą**.

Galite toliau vartoti šį vaistą, jeigu numatoma atstatyti normalų Jūsų širdies plakimą taikant procedūrą, vadinamą kardioversija, arba procedūrą, vadinamą prieširdžių virpėjimo kateterine abliacija. Vartokite Dabigatran etexilate Accord tiksliai, kaip nurodė gydytojas.

Jeigu Jūsų kraujagyslėje, atliekant procedūrą, vadinamą perkutanine koronarine intervencija taikant stentavimą, įstatytas medicininis įtaisas (stentas), skirtas palaikyti atvirą jos spindį, galite vartoti Dabigatran etexilate Accord, kai gydytojas nuspręs, kad pasiekta normali kraujo krešėjimo kontrolė. Vartokite Dabigatran etexilate Accord tiksliai, kaip nurodė gydytojas.

Kraujo krešulių gydymas ir kraujo krešulių kartotinio susidarymo profilaktika vaikams

Dabigatran etexilate Accord reikia vartoti du kartus per parą: vieną dozę ryte ir vieną dozę vakare, kasdien maždaug tuo pačiu paros laiku. Kiek įmanoma, reikia siekti išlaikyti maždaug 12 valandų dozavimo intervalą.

Rekomenduojama dozė parenkama pagal kūno svorį ir amžių. Tinkamą dozę nustatys Jūsų gydytojas. Gydymo laikotarpiu Jūsų gydytojas gali dozę pakeisti. Toliau vartokite visus kitus vaistus, jeigu Jūsų gydytojas nenurodė jų nevartoti.

1 lentelėje nurodyta vienkartinė ir bendra paros Dabigatran etexilate Accord dozė miligramais (mg). Dozės priklauso nuo paciento kūno svorio kilogramais (kg) ir amžiaus metais.

1 lentelė: Dabigatran etexilate Accord dozavimo lentelė

Svorio / amžiaus deriniai		Viena dozė, mg	Bendra paros dozė, mg
Svoris kg	Amžius metais		
Nuo 11 iki < 13	Nuo 8 iki < 9	75	150
Nuo 13 iki < 16	Nuo 8 iki < 11	110	220
Nuo 16 iki < 21	Nuo 8 iki < 14	110	220
Nuo 21 iki < 26	Nuo 8 iki < 16	150	300
Nuo 26 iki < 31	Nuo 8 iki < 18	150	300
Nuo 31 iki < 41	Nuo 8 iki < 18	185	370
Nuo 41 iki < 51	Nuo 8 iki < 18	220	440
Nuo 51 iki < 61	Nuo 8 iki < 18	260	520
Nuo 61 iki < 71	Nuo 8 iki < 18	300	600
Nuo 71 iki < 81	Nuo 8 iki < 18	300	600
> 81	Nuo 10 iki < 18	300	600

Vienkartinės dozės, kurioms reikia daugiau nei vienos kapsulės derinių:

300 mg: dvi 150 mg kapsulės arba
keturios 75 mg kapsulės
260 mg: viena 110 mg plus viena 150 mg kapsulė arba
viena 110 mg plus dvi 75 mg kapsulės
220 mg: dvi 110 mg kapsulės
185 mg: viena 75 mg plus viena 110 mg kapsulė
150 mg: viena 150 mg kapsulė arba
dvi 75 mg kapsulės

Kaip vartoti Dabigatran etexilate Accord

Dabigatran etexilate Accord galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Reikia nuryti visą kapsulę, užgeriant stikline vandens, kad būtų garantuotas patekimas į skrandį. Kapsulių negalima nei laužyti, nei kramtyti, nei iš jų granules išpilti, kadangi dėl to gali padidėti kraujavimo rizika.

Gydymo antikoaguliantais keitimas

Nekeiskite gydymo antikoaguliantais be konkrečių gydytojo nurodymų.

Ką daryti pavartojus per didelę Dabigatran etexilate Accord dozę?

Pavartojus šio vaisto per daug, padidėja kraujavimo rizika. Jeigu suvartojote per daug kapsulių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Tokiu atveju galima taikyti specialius gydymo metodus.

Pamiršus pavartoti Dabigatran etexilate Accord

Pamirštą dozę galima gerti, jeigu iki kitos dozės vartojimo laiko yra likusios ne mažiau kaip 6 valandos.
Pamirštą dozę reikia praleisti, jeigu iki kitos dozės vartojimo laiko likusios mažiau kaip 6 valandos.
Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Dabigatran etexilate Accord

Dabigatran etexilate Accord vartokite tiksliai kaip nurodė gydytojas. Iš pradžių nepasitarę su gydytoju, šio vaisto vartojimo nenutraukite, nes per anksti nutraukus gydymą gali padidėti kraujo krešulio susidarymo rizika. Jeigu suvartojus Dabigatran etexilate Accord pasireiškė nevirškinimas, kreipkitės į gydytoją.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dabigatran etexilate Accord veikia kraujo krešėjimą, todėl dauguma šalutinio poveikio reiškinių yra susiję su požymiais, tokiais kaip mėlynės ar kraujavimas. Gali pasireikšti didysis arba sunkus kraujavimas. Tai pavojingiausias šalutinis poveikis, kuris nepaisant pasireiškimo vietos gali lemti neįgalumą, pavojų gyvybei ar net mirtį. Kartais minėtų rūšių kraujavimas gali nebūti akivaizdus.

Jeigu Jums pasireiškė bet koks kraujavimas, kuris savaime nesustoja, arba jeigu patiriate gausaus kraujavimo požymių (nepaprastą silpnumą, nuovargį, blyškumą, svaigulį, galvos skausmą ar dėl neaiškių priežasčių atsiradusį patinimą), nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją. Jūsų gydytojas gali nuspręsti Jus atidžiai stebėti arba keisti Jūsų vartojamą vaistą.

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, jei Jums pasireiškė sunkios alerginės reakcijos sukeltas kvėpavimo pasunkėjimas arba svaigulys.

Toliau išvardytas galimas šalutinis poveikis yra sugrupuotas pagal tikėtiną pasireiškimo dažnį.

Smegenų arba kitų organizmo vietų kraujagyslių užkimšimo po nenormalaus širdies plakimo susiformavusiais kraujo krešuliais profilaktika

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Kraujavimas iš nosies, į skrandį arba žarnas, iš varpos, makšties ar šlapimo organų (įskaitant kraują šlapime, nudažantį šlapimą rausva arba raudona spalva) arba į poodį.
- Raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas kraujyje.
- Pilvo arba skrandžio skausmas.
- Nevirškinimas.
- Dažnas tuštinimasis skystomis arba vandeningomis išmatomis.
- Pykinimas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Kraujavimas.
- Kraujavimas iš hemoroidinių mazgų, iš tiesiosios žarnos arba į smegenis.
- Hematomos (kraujosruvos) formavimasis.
- Kraujo arba kraujingų skreplių atkosėjimas.
- Trombocitų skaičiaus sumažėjimas kraujyje.
- Hemoglobino (raudonosiose kraujo ląstelėse esančios medžiagos) kiekio sumažėjimas kraujyje.
- Alerginė reakcija.
- Staigus odos pokytis, veikiantis jos spalvą ir išvaizdą.
- Niežulys.
- Skrandžio arba žarnų opa (įskaitant stemplės opą).
- Stemplės ir skrandžio uždegimas.
- Grįžtamasis skrandžio sulčių tekėjimas į stemplę.
- Vėmimas.
- Rijimo pasunkėjimas.
- Neįprasti kepenų funkcijos laboratorinių tyrimų rezultatai.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Kraujavimas į šnari, iš chirurginio pjūvio, iš sužeidimo, iš injekcijos vietos arba iš kateterio įvedimo į veną vietos.
- Sunki alerginė reakcija, sukelianti kvėpavimo pasunkėjimą arba svaigulį.
- Sunki alerginė reakcija, sukelianti veido arba gerklės patinimą.
- Alerginės reakcijos sukeltas odos išbėrimas tamsiai raudonais iškiliais, niežtinčiais gumbais.
- Kraujo ląstelių procento sumažėjimas.
- Kepenų fermentų padaugėjimas kraujyje.
- Kepenų ar kraujo sutrikimų sukeltas odos arba akių baltymo pageltimas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Apsunkintas kvėpavimas arba švokštimas.
- Baltųjų kraujo ląstelių (padedančių kovoti su infekcija) skaičiaus sumažėjimas ar netgi jų trūkumas.
- Nuplikimas.

Klinikinio tyrimo metu Dabigatran etexilate Accord vartojantiems pacientams širdies priepuolių dažnis skaičiumi buvo didesnis negu vartojantiems varfarino. Bendras pasireiškimo dažnis buvo mažas.

Kraujo krešulių kojų ir plaučių venose gydymas, įskaitant kraujo krešulių pasikartojimo kojų ir plaučių venose profilaktiką

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Kraujavimas iš nosies, į skrandį arba žarnas, iš tiesiosios žarnos, iš varpos, makšties ar šlapimo organų (įskaitant kraują šlapime, nudažantį šlapimą rausva arba raudona spalva) arba į poodį.
- Nevirškinimas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Kraujavimas.
- Kraujavimas į sąnarį arba iš žaizdos.
- Kraujavimas iš hemoroidinių mazgų.
- Raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas kraujyje.
- Hematomos (kraujosruvos) formavimasis.
- Kraujo arba kraujingų skreplių atkosėjimas.
- Alerginė reakcija.
- Staigus odos pokytis, veikiantis jos spalvą ir išvaizdą.
- Niežulys.
- Skrandžio arba žarnų opa (įskaitant stemplės opą).
- Stemplės ir skrandžio uždegimas.
- Grįžtamasis skrandžio sulčių tekėjimas į stemplę.
- Pykinimas
- Vėmimas.
- Pilvo arba skrandžio skausmas.
- Dažnas tuštinimasis skystomis arba vandeningomis išmatomis.
- Neįprasti kepenų funkcijos laboratorinių tyrimų rezultatai.
- Kepenų fermentų padaugėjimas kraujyje.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Kraujavimas iš chirurginio pjūvio, iš injekcijos vietos arba iš kateterio įvedimo į veną vietos arba kraujavimas į smegenis.
- Trombocitų skaičiaus sumažėjimas kraujyje.
- Sunki alerginė reakcija, sukelianti kvėpavimo pasunkėjimą arba svaigulį.
- Sunki alerginė reakcija, sukelianti veido arba gerklės patinimą.
- Alerginės reakcijos sukeltas odos išbėrimas tamsiai raudonais iškiliais, niežtinčiais gumbais.
- Rijimo pasunkėjimas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Apsunkintas kvėpavimas arba švokštimas.
- Hemoglobino (raudonosiose kraujo ląstelėse esančios medžiagos) kiekio sumažėjimas kraujyje.
- Kraujo ląstelių procento sumažėjimas.
- Baltųjų kraujo ląstelių (padedančių kovoti su infekcija) skaičiaus sumažėjimas ar netgi jų trūkumas.
- Kepenų ar kraujo sutrikimų sukeltas odos arba akių baltymo pageltimas.
- Nuplikimas.

Klinikinių tyrimų metu Dabigatran etexilate Accord vartojantiems pacientams širdies priepuoliai buvo dažnesni negu vartojantiems varfarino. Bendras pasireiškimo dažnis buvo mažas. Nebuvo širdies priepuolių dažnio skirtumo tarp pacientų, vartojusių dabigatraną ar vartojusių placebo.

Kraujo krešulių gydymas ir kraujo krešulių kartotinio susidarymo profilaktika vaikams

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas kraujyje.
- Trombocitų skaičiaus sumažėjimas kraujyje.
- Alerginės reakcijos sukeltas odos išbėrimas tamsiai raudonais iškiliais, niežtinčiais gumbais.
- Staigus odos pokytis, veikiantis jos spalvą ir išvaizdą.
- Hematomos (kraujosruvos) formavimasis.
- Kraujavimas iš nosies.
- Grižtamasis skrandžio sulčių tekėjimas į stemplę.
- Vėmimas.
- Pykinimas.
- Dažnas tuštinimasis skystomis arba vandeningomis išmatomis.
- Nevirškinimas.
- Nuplikimas.
- Kepenų fermentų padaugėjimas kraujyje.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Baltųjų kraujo ląstelių (padedančių kovoti su infekcija) skaičiaus sumažėjimas.
- Kraujavimas į skrandį arba žarnas, iš galvos smegenų, iš tiesiosios žarnos, iš varpos, makšties ar šlapimo organų (įskaitant kraują šlapime, nudažantį šlapimą rausva arba raudona spalva) arba į poodį.
- Hemoglobino (raudonosiose kraujo ląstelėse esančios medžiagos) kiekio sumažėjimas kraujyje.
- Kraujo ląstelių procento sumažėjimas.
- Niežulys.
- Kraujo arba kraujingų skreplių atkosėjimas.
- Pilvo arba skrandžio skausmas.
- Stemplės ir skrandžio uždegimas.
- Alerginė reakcija.
- Rijimo pasunkėjimas.
- Kepenų ar kraujo sutrikimų sukeltas odos arba akių baltymo pageltimas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Baltųjų kraujo ląstelių (padedančių kovoti su infekcija) trūkumas.
- Sunki alerginė reakcija, sukelianti kvėpavimo pasunkėjimą arba svaigulį.
- Sunki alerginė reakcija, sukelianti veido arba gerklės patinimą.
- Apsunkintas kvėpavimas arba švokštimas.
- Kraujavimas.
- Kraujavimas į sąnarį arba iš žaizdos, iš chirurginio pjūvio, iš injekcijos vietos arba iš kateterio įvedimo į veną vietos.
- Kraujavimas iš hemoroidinių mazgų.
- Skrandžio arba žarnų opa (įskaitant stemplės opą).
- Neįprasti kepenų funkcijos laboratorinių tyrimų rezultatai.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Dabigatran etexilate Accord

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, lizdinės plokštelės arba buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Buteliuką atidarius pirmą kartą, vaistą reikia suvartoti per 60 dienų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Dabigatran etexilate Accord sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra dabigatranas. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 150 mg dabigatrano eteksilato (mesilato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra vyno rūgštis (E334), hipromeliozė (E464), talkas (E553b), hidroksipropilceliuliozė (E4630), kroskarmeliozės natrio druska (E468) ir magnio stearatas (E572) (žr. 2 skyrių)
- Kapsulės apvalkalas pagamintas iš titano dioksido (E171) ir hipromeliozės (E464).
- Juodame rašale yra šelako (E904), propilenglikolio (E1520), juodojo geležies oksido (E172) ir kalio hidroksido (E525).

Dabigatran etexilate Accord išvaizda ir kiekis pakuotėje

Dabigatran etexilate Accord 150 mg yra kietosios „0“ dydžio kapsulės (apie 22 × 8 mm) su baltu nepermatomu dangteliu, ant kurio išspausdinta „MD“, ir baltu nepermatomu korpusu, ant kurio juodu rašalu išspausdinta „150“, pripildyta baltai gelsvų žirnelių ir šviesiai geltonų granulių mišiniu.

Dabigatran etexilate Accord 150 mg kietosios kapsulės išleidžiamos pakuotėse, kurių kiekvienoje yra OPA/aliuminio/sausiklio PE-PET/aliuminio/PE lizdinės plokštelės su 10, 30, 60 arba 180 kapsulių, supakuotų į dėžutes.

Dabigatran etexilate Accord 150 mg kietosios kapsulės taip pat išleidžiamos pakuotėje, kurioje yra OPA/aliuminio/sausiklio PE-PET/aliuminio/PE perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, kuriose yra 10 × 1, 30 × 1, 60 × 1 arba 180 × 1 kapsulių, supakuotų į dėžutes.

Dabigatran etexilate Accord 150 mg kietosios kapsulės išleidžiamos ir pakuotėse su polipropileniniais buteliukais su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, kurių kiekviename yra 60 kapsulių, supakuotų į dėžutes.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50
95-200, Pabianice
Lenkija

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nyderlandai

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: : +30 210 7488 821

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

PACIENTO ĮSPĖJIMO KORTELĖ

(„Accord“ logotipas)

Dabigatran etexilate Accord
dabigatranas eteksilatas

- Šią kortelę Jūs / prižiūrintis asmuo visuomet turite / turi turėti su savimi.
- Prašome įsitikinti, kad turite naujausią kortelės variantą.
- (xxxx 202x)

Mielas paciente / pacientą vaiką prižiūrintis globėjas,

Jūsų / Jūsų vaiko gydytojas pradėjo gydyti Dabigatran etexilate Accord®. Kad Dabigatran etexilate Accord® būtų vartojamas saugiai, prašome atidžiai susipažinti su pakuotės lapelyje pateikta informacija.

Kadangi šioje Paciento budrumo kortelėje yra svarbios informacijos apie Jūsų / Jūsų vaiko gydymą, ši kortelė visuomet turi būti su Jumis / Jūsų vaiku, kad informuotumėte sveikatos priežiūros specialistus apie tai, kad Jūs vartojate / Jūsų vaikas vartoja Dabigatran etexilate Accord®.

Dabigatran etexilate Accord® informacija pacientams / pacientus vaikus prižiūrintiems asmenims

Apie Jūsų / Jūsų vaiko gydymą

- Dabigatran etexilate Accord® skystina kraują. Jis skirtas esamiems krešuliams gydyti arba apsaugoti nuo pavojingų kraujo krešulių formavimosi.
- Dabigatran etexilate Accord® vartojimo metu laikykitės Jūsų / Jūsų vaiko gydytojo nurodymų. Nepasitarę su Jūsų / Jūsų vaiko gydytoju, jokių būdu nepraleiskite Dabigatran etexilate Accord® dozės arba nenutraukite vartojimo.
- Pasakykite Jūsų / Jūsų vaiko gydytojui apie visus vaistus, kurių dabar vartojate arba kurių vartoja Jūsų vaikas.
- Prieš bet kurią chirurginę ar invazinę procedūrą pasakykite Jūsų / Jūsų vaiko gydytojui, kad vartojate Dabigatran etexilate Accord®.
- Dabigatran etexilate Accord® kapsules galima gerti su maistu arba nevalgius. Kapsulę reikia nuryti visą, užgeriant stikline vandens. Kapsulės negalima laužyti arba kramtyti, negalima išpilti joje esančių granulių.

Kada kreiptis į gydytoją

- Dabigatran etexilate Accord vartojimas gali didinti kraujavimo riziką. Nedelsdami pasakykite Jūsų / Jūsų vaiko gydytojui, jeigu Jums / Jūsų vaikui pasireiškė kraujavimą galinčių reikšti požymių ir simptomų, pavyzdžiui: patinimas, diskomforto jausmas, neįprastas skausmas ar galvos skausmas, svaigulys, blyškumas, silpnumas, neįprastos kraujosruvos (mėlynės), kraujavimas iš nosies, dantenų kraujavimas, neįprastai ilgas kraujavimas išipjovus, pakitęs mėnesinių kraujavimas arba kraujavimas iš makšties, kraujas šlapime, kai šlapimas tampa rausvas arba rudas, raudonos / juodos išmatos, atsikosėjimas krauju, vėmimas krauju arba į kavos tirščius panašiu turiniu.
- Griuvimo arba susižeidimo atveju, ypač jeigu sutrenkta galva, reikia nedelsiant kreiptis gydytojo pagalbos.
- Nepasitarę su Jūsų / Jūsų vaiko gydytoju Dabigatran etexilate Accord® vartojimo nenutraukite, jeigu Jums / Jūsų vaikui pasireiškė rėmuo, pykinimas, vėmimas, nemalonus jausmas skrandžio srityje, viršutinės pilvo dalies skausmas arba pūtimas.

Dabigatran etexilate Accord® informacija sveikatos priežiūros specialistams

- Dabigatran etexilate Accord® yra geriamasis antikoaguliantas (tiesioginis trombino inhibitorius).

- Dabigatran etexilate Accord® vartojimą prieš chirurginę operaciją bei kitokias invazines procedūras gali reikėti iš anksto nutraukti.
- Jeigu prasideda didysis kraujavimas, Dabigatran etexilate Accord® vartojimą būtina nutraukti nedelsiant.
- Yra specifinis neutralizuojantis preparatas (idarucizumabas), skirtas suaugusiems pacientams. Specifinio neutralizuojančio preparato idarucizumabo veiksmingumas ir saugumas pacientams vaikams neištirti. Išsamią informaciją ir daugiau patarimų apie antikoaguliacinio Dabigatran etexilate Accord® poveikio panaikinimą žr. Dabigatran etexilate Accord® ir idarucizumabo preparato charakteristikų santraukose.
- Dabigatran etexilate Accord® daugiausia išsiskiria per inkstus; būtina palaikyti pakankamą diurezę. Dabigatran etexilate Accord® galima pašalinti dialize.

Prašome užpildyti informaciją žemiau arba paprašyti Jūsų / Jūsų vaiko gydytojo, kad užpildytų.

Paciento informacija

Paciento vardas ir pavardė

Gimimo data

Indikacija antikoaguliacijai

Dabigatrano eteksilato dozė