

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dabigatran etexilate Accord 75 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur dabigatrāna eteksilāta mezilātu, kas atbilst 75 mg dabigatrāna eteksilāta (*dabigatranum etexilatum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula).

“2” izmēra (aptuveni 18 × 6 mm) kapsula ar baltu, necaurspīdīgu vāciņu, ar melnas tintes uzdruku “MD” un baltu, necaurspīdīgu korpusu ar melnas tintes uzdruku “75”, kas satur baltas līdz gaiši dzeltenas krāsas pelešu un gaiši dzeltenas krāsas granulu maisījumu.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Venozu trombembolisku notikumu (*venous thromboembolic events* – VTE) primārā profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem veikta plānveida pilnīga gūžas locītavas protezēšana vai pilnīga ceļa locītavas protezēšana.

VTE ārstēšana un recidivējošu VTE profilakse pediatriskiem pacientiem no brīža, kad viņš var norīt mīkstu ēdienu līdz vecumam, kas mazāks par 18 gadiem.

Informāciju par vecumam piemērotām zāļu devas formām skatīt 4.2. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Dabigatran etexilate Accord cietās kapsulas var lietot pieaugušajiem un pediatriskiem pacientiem no 8 gadu vecuma, kuri spēj norīt veselas kapsulas. Šai populācijai var būt piemērotas arī citas zāļu formas, piemēram, apvalkotās granulas, kuras var lietot bērniem, kuri jaunāki par 12 gadiem, tiklīdz bērns spēj norīt mīkstu ēdienu.

Mainot lietoto zāļu formu, var būt nepieciešams mainīt noteikto devu. Deva, kas norādīta attiecīgajā devu tabulā, jānosaka atbilstoši bērna ķermeņa masai un vecumam.

VTE primārā profilakse ortopēdiskā ķirurģijā

Dabigatrāna eteksilāta ieteicamās devas un terapijas ilgums VTE primārajā profilaksē ortopēdiskā ķirurģijā attēlotas 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamās devas un terapijas ilgums VTE primārajā profilaksē ortopēdiskā ķirurģijā

	Ārstēšanas uzsākšana operācijas dienā 1 - 4 stundas pēc operācijas pabeigšanas	Uzturošā deva, sākot ar pirmo dienu pēc operācijas	Uzturošās devas lietošanas ilgums
Pacienti pēc plānveida ceļa locītavas protezēšanas	viena 110 mg dabigatrāna eteksilāta kapsula	220 mg dabigatrāna eteksilāta vienu reizi dienā, lietojot 2 kapsulas pa 110 mg	10 dienas
Pacienti pēc plānveida gūžas locītavas protezēšanas			28 – 35 dienas
<u>Ieteicama devas samazināšana</u>			
Pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss (CrCL) 30 – 50 ml/min)	viena 75 mg dabigatrāna eteksilāta kapsula	150 mg dabigatrāna eteksilāta vienu reizi dienā, lietojot 2 kapsulas pa 75 mg	10 dienas (pēc ceļa locītavas protezēšanas) vai 28 - 35 dienas (pēc gūžas locītavas protezēšanas)
Pacienti, kuri lieto verapamilu*, amiodaronu, hinidīnu			
75 gadus veci vai vecāki pacienti			

*Informāciju par pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kurus ārstē vienlaicīgi ar verapamilu, skatīt apakšpunktā „Īpašas pacientu grupas”.

Abu protezēšanas veidu gadījumā, ja hemostāze nav nodrošināta, terapijas sākšana jāaizkavē. Ja terapija netiek sākota operācijas dienā, tā jāsāk ar 2 kapsulām vienu reizi dienā.

Nieru darbības novērtējums pirms dabigatrāna eteksilāta lietošanas un dabigatrāna eteksilāta lietošanas laikā

Visiem pacientiem un īpaši gados vecākiem pacientiem (>75 gadi), jo šajā vecuma grupā var būt bieži sastopami nieru darbības traucējumi:

- pirms dabigatrāna eteksilāta terapijas uzsākšanas jānovērtē nieru darbība, aprēķinot kreatinīna klīrensu (CrCL), lai izslēgtu smagus nieru darbības traucējumus (CrCL <30 ml/min) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu);
- ārstēšanas laikā nieru darbība jānovērtē arī tādās klīniskajās situācijās, kad ir aizdomas par pavājinātu nieru darbību (kā hipovolēmija, dehidratācija, un dažos zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumos).

Nieru darbības novērtēšanai (CrCL ml/min) jālieto *Cockcroft-Gault* metode.

Izlaista deva

Ieteicams turpināt lietot atlikušās dabigatrāna eteksilāta dienas devas tajā pašā laikā nākamajā dienā.

Nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās devas.

Dabigatrāna eteksilāta lietošanas pārtraukšana

Ārstēšanu ar dabigatrāna eteksilātu nedrīkst pārtraukt, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Pacienti jābrīdina, ka viņiem jāsažinās ar ārstējošo ārstu, ja parādās kuņģa-zarnu trakta simptomi, piemēram, dispepsija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pāreja

No dabigatrāna eteksilāta terapijas uz parenterālu antikoagulantu:
pirms pāriet no dabigatrāna eteksilāta uz parenterālu antikoagulantu, ieteicams nogaidīt 24 stundas pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

No parenterālas antikoagulantu terapijas uz dabigatrāna eteksilātu:
jāpārtrauc parenterālā antikoagulanta lietošana un dabigatrāna eteksilāts jāsāk lietot 0 - 2 stundas pirms aizvietojamās terapijas nākamās devas lietošanas laika vai tās pārtraukšanas brīdī, ja tiek veikta nepārtraukta terapija (piemēram, intravenozs nefrakcionētais heparīns (NFH)) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL <30 ml/min) terapija ar dabigatrāna eteksilātu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL 30 - 50 ml/min) ieteicama devas samazināšana (skatīt 1. tabulu iepriekš un 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Dabigatrāna eteksilāta un vieglu līdz vidēji spēcīgu P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoru, piemēram, amiodarona, hinidīna vai verapamila, vienlaicīga lietošana

Deva ir jāsamazina, kā norādīts 1. tabulā (skatīt arī 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Šajā gadījumā dabigatrāna eteksilāts un šīs zāles jālieto vienlaicīgi.

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kurus ārstē vienlaicīgi ar verapamilu, jāapsver dabigatrāna eteksilāta devas samazināšana līdz 75 mg dienā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem, kuri vecāki par 75 gadiem, ieteicama devas samazināšana (skatīt 1. tabulu iepriekš un 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Ķermeņa masa

Ir ļoti maz klīniskās pieredzes ar zāļu lietošanu ieteicamā devā pacientiem, kuru ķermeņa masa ir <50 kg vai >110 kg. Ievērojot pieejamos klīniskos un kinētiskos datus, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu), bet ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzimums

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Dabigatrāna eteksilāts nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā VTE primārās profilakses indikācijā pacientiem, kuriem veikta plānveida pilnīga gūžas locītavas protezēšana vai pilnīga ceļa locītavas protezēšana.

VTE ārstēšana un recidivējošu VTE profilakse pediātriskiem pacientiem

Lai ārstētu VTE pediātriskiem pacientiem, ārstēšana jāuzsāk pēc vismaz 5 dienu ārstēšanas ar parenterālu antikoagulantu. Lai veiktu recidivējošu VTE profilaksi, ārstēšana jāuzsāk pēc iepriekšējās ārstēšanas beigām.

Dabigatrāna eteksilāta kapsulas jālieto divas reizes dienā, viena deva – no rīta un viena deva – vakarā, aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Dozēšanas intervālam jābūt pēc iespējas tuvākam 12 stundām.

Dabigatrāna eteksilāta kapsulu ieteicamā deva tiek noteikta, vadoties pēc pacienta ķermeņa masas un vecuma, kā attēlots 2. tabulā. Ārstēšanai turpinoties, deva jāpielāgo atbilstoši ķermeņa masai un vecumam.

Ķermeņa masas un vecuma kombinācijām, kas nav norādītas dozēšanas tabulā, dozēšanas ieteikumus nevar sniegt.

2. tabula. Dabigatrāna eteksilāta reizes un kopējā deva miligramos (mg) attiecībā pret pacienta ķermeņa masu kilogramos (kg) un vecumu gados

Ķermeņa masas/vecuma kombinācijas		Vienreizēja deva mg	Kopējā dienas deva mg
Ķermeņa masa kg	Vecums gados		
no 11 līdz < 13 gadiem	no 8 līdz < 9 gadiem	75	150
no 13 līdz < 16 gadiem	no 8 līdz < 11 gadiem	110	220
no 16 līdz < 21 gadiem	no 8 līdz < 14 gadiem	110	220
no 21 līdz < 26 gadiem	no 8 līdz < 16 gadiem	150	300
no 26 līdz < 31 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	150	300
no 31 līdz < 41 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	185	370
no 41 līdz < 51 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	220	440
no 51 līdz < 61 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	260	520
no 61 līdz < 71 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	300	600
no 71 līdz < 81 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	300	600
>81	no 10 līdz < 18 gadiem	300	600

Vienreizējas devas, kurām nepieciešamas vairāk nekā vienas kapsulas kombinācijas:

300 mg: divas 150 mg kapsulas vai
 četras 75 mg kapsulas
 260 mg: viena 110 mg plus viena 150 mg kapsula vai
 viena 110 mg plus divas 75 mg kapsulas
 220 mg: divas 110 mg kapsulas
 185 mg: viena 75 mg plus viena 110 mg kapsula
 150 mg: viena 150 mg kapsula vai
 divas 75 mg kapsulas

Nieru darbības novērtējums pirms lietošanas un lietošanas laikā

Pirms ārstēšanas uzsākšanas jānosaka aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (*estimated glomerular filtration rate – eGFR*), izmantojot Švarca (*Schwartz*) formulu (kreatinīna noteikšanai izmantotā metode, kas jāpārbauda vietējā laboratorijā).

Pediatriskiem pacientiem ar $eGFR < 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$ terapija ar dabigatrāna eteksilātu ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacienti ar $eGFR \geq 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$ jāārstē ar devu atbilstoši 2. tabulai.

Ārstēšanas laikā nieru darbība jānovērtē tādās klīniskajās situācijās, kad ir aizdomas par pavājinātu vai traucētu nieru darbību (kā hipovolēmija, dehidratācija, un dažos zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumos utt.).

Lietošanas ilgums

Terapijas ilgums jānosaka individuāli, vadoties pēc ieguvuma-riska novērtējuma.

Izlaista deva

Aizmirstu dabigatrāna eteksilāta devu var lietot līdz brīdim, kad līdz nākamajai plānotajai lietošanas reizei palikušas 6 stundas. Ja līdz nākamajai plānotajai lietošanas reizei palicis mazāk par 6 stundām, aizmirstā deva jāizlaiž.

Nekad nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstas individuālas devas.

Dabigatrāna eteksilāta lietošanas pārtraukšana

Ārstēšanu ar dabigatrāna eteksilātu nedrīkst pārtraukt, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Pacienti vai viņu aprūpētāji jābrīdina, ka viņiem jāsažinās ar ārstējošo ārstu, ja pacientam parādās kuņģa-zarnu trakta simptomi, piemēram, dispepsija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pāreja

No dabigatrāna eteksilāta terapijas uz parenterālu antikoagulantu:
pirms pāriet no dabigatrāna eteksilāta uz parenterālu antikoagulantu, ieteicams nogaidīt 12 stundas pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

No parenterālas antikoagulantu terapijas uz dabigatrāna eteksilātu:
jāpārtrauc parenterālā antikoagulanta lietošana un dabigatrāna eteksilāts jāsāk lietot 0 - 2 stundas pirms aizvietojamās terapijas nākamās devas lietošanas laika vai tās pārtraukšanas brīdī, ja tiek veikta nepārtraukta terapija (piemēram, intravenozs nefrakcionētais heparīns (NFH)) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

No dabigatrāna eteksilāta terapijas uz K vitamīna antagonistiem (KVA):
pacienti KVA jāsāk lietot 3 dienas pirms dabigatrāna eteksilāta pārtraukšanas.
Tā kā dabigatrāna eteksilāts var ietekmēt starptautisko normalizēto attiecību (*International Normalised Ratio* -INR), INR KVA ietekmi labāk uzrādīs tikai pēc tam, kad dabigatrāna eteksilāta lietošana būs pārtraukta vismaz divas dienas. Līdz tam INR jāvērtē piesardzīgi.

No KVA uz dabigatrāna eteksilātu:
KVA lietošana jāpārtrauc. Dabigatrāna eteksilātu var lietot, tiklīdz INR ir <2,0.

Lietošanas veids

Šīs zāles ir paredzētas iekšķīgai lietošanai.

Kapsulas var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Kapsulas jānorij veselas, uzdzerot glāzi ūdens, lai nodrošinātu to nokļūšanu kuņģī.

Pacienti jāinformē, ka kapsulu nedrīkst atvērt, lai izvairītos no paaugstināta asiņošanas riska (skatīt 5.2. un 6.6. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Smagi nieru darbības traucējumi (CrCL <30 ml/min) pieaugušiem pacientiem.
- eGFR <50 ml/min/1,73m² pediatriem pacientiem.
- Aktīva, klīniski nozīmīga asiņošana.
- Bojājumi vai stāvokļi, kuri var tikt uzskatīti par spēcīgas asiņošanas riska faktoriem. Tie var būt: esoša vai nesen bijusi kuņģa vai zarnu trakta čūla, ļaundabīgi jaunveidojumi, kas ar lielu iespējamību var asiņot, nesena galvas smadzeņu vai muguras trauma, nesena galvas smadzeņu, muguras vai acu operācija, nesena intrakraniāla asiņošana, diagnosticētas vai iespējamās paplašinātas barības vada vēnas, arteriovenozas anomālijas, asinsvadu aneirismas vai nozīmīgas intraspinalas vai intracerebrālas asinsvadu patoloģijas.
- Vienlaicīga terapija ar jebkuru citu antikoagulantu, piemēram, nefrakcionētu heparīnu (NFH), mazmolekulāru heparīnu (enoksaparīns, dalteparīns utt.), heparīna atvasinājumiem (fondaparīnu utt.), perorāliem antikoagulantiem (varfarīns, rivaroksabāns, apiksabāns utt.), izņemot specifiskus gadījumus. Tie ir antikoagulantu terapijas pārejas gadījumi (skatīt 4.2. apakšpunktu), kad NFH tiek lietots centrālo vēnu vai artēriju katetru caurlaidības

uzturēšanas devās, vai kad NFH tiek lietots katetra ablācijas procedūras laikā ātriju fibrilācijas ārstēšanai (skatīt 4.5. apakšpunktu).

- Aknu darbības traucējumi vai aknu slimība ar sagaidāmu ietekmi uz dzīvildzi.
- Vienlaicīga terapija ar šādiem spēcīgiem P-gp inhibitoriem: ketokonazolu, ciklosporīnu, itrakonazolu, dronedaronu un glekaprevīra/pibrentasvīra fiksētas devas kombināciju sistēmiskai lietošanai (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Sirds mākslīgās vārstules ar antikoagulantu terapijas nepieciešamību (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hemorāģijas risks

Dabigatrāna eteksilāts jālieto piesardzīgi apstākļos ar palielinātu asiņošanas risku vai gadījumos, kad vienlaicīgi tiek lietotas zāles, kas ietekmē hemostāzi kavējot trombocītu agregāciju.

Terapijas laikā asiņošana var notikt jebkurā vietā. Ja neizskaidrojami pazeminās hemoglobīns un/vai hematokrīts vai asinsspiediens, jāmeklē asiņošanas vieta.

Pieaugušiem pacientiem dzīvību apdraudošas vai nekontrolējamas asiņošanas situācijās, kad nepieciešama ātra dabigatrāna antikoagulējošās darbības pārtraukšana, ir pieejamas specifiskas antikoagulējošo darbību neitralizējošas zāles – idarucizumabs.

Idarucizumaba efektivitāte un drošums pediatriem nav pierādīts.

Hemodialīze var izvadīt dabigatrānu. Pieaugušiem pacientiem citas iespējas ir izmantot svaigas, nesadalītas asinis vai svaigu, sasaldētu plazmu, koagulācijas faktora koncentrātu (aktivētu vai neaktivētu), rekombinanto VIIa faktoru vai trombocītu koncentrātus (skatīt arī 4.9. apakšpunktu).

Trombocītu agregāciju kavējošu zāļu, piemēram, klopidoģrela vai acetilsalicilskābes (ASS), vai nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) lietošana, kā arī ezofagīts, gastrīts vai gastroezofageālais atvilkis, palielina kuņģa-zarnu (*gastro-intestinal* – GI) asiņošanas risku.

Riska faktori

3. tabulā sniegts kopsavilkums par faktoriem, kuri var palielināt asiņošanas risku.

3. tabula. Faktori, kuri var palielināt asiņošanas risku

	Riska faktors
Farmakodinamiskie un kinētiskie faktori	Vecums ≥ 75 gadi
Faktori, kuri paaugstina dabigatrāna koncentrāciju plazmā	<u>Nozīmīgākie:</u> • vidēji smagi nieru darbības traucējumi (CrCL 30 - 50 ml/min) pieaugušiem pacientiem; • spēcīgi P-gp inhibitori (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu); • vienlaicīga vieglu vai vidēji spēcīgu P-gp inhibitoru lietošana (piem., amiodarons, verapamils, hinidīns un tikagrelors; skatīt 4.5. apakšpunktu). <u>Mazāk nozīmīgi:</u> • maza ķermeņa masa (<50 kg) pieaugušiem pacientiem.
Farmakodinamiskā mijiedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu)	• ASS un citas trombocītu agregāciju kavējošas zāles, piem., klopidoģrels • NPL

	• SSAI vai SNAI • Citas zāles, kas var kavēt hemostāzi
Slimības/procedūras, kuras saistītas ar īpašu asiņošanas risku	• Iedzimti vai iegūti koagulācijas traucējumi • Trombocitopēnija vai funkcionālie trombocītu defekti • Nesen veikta biopsija, liela trauma • Bakteriāls endokardīts • Ezofagīts, gastrīts vai gastroezofageāls atvērnis

Pieejami ierobežoti dati par pieaugušiem pacientiem ar ķermeņa masu <50 kg (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga dabigatrāna eteksilāta lietošana ar P-gp inhibitoriem pediatriem pacientiem nav pētīta, bet tā, iespējams, var palielināt asiņošanas risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Piesardzības pasākumi un taktika hemorāģijas riska mazināšanai

Informāciju par taktiku asiņošanas komplikāciju gadījumā skatīt arī 4.9. apakšpunktā.

Ieguvuma-riska novērtējums

Bojājumu, traucējumu, procedūru un/vai medikamentozas terapijas (tāda kā NPL, antiagreganti, SSAI un SNAI, skatīt 4.5. apakšpunktu) gadījumos, kas nozīmīgi palielina klīniski nozīmīgas asiņošanas risku, rūpīgi jāizvērtē riska- ieguvuma attiecība. Dabigatrāna eteksilāts jālieto tikai tādos gadījumos, kad ieguvums ir lielāks kā asiņošanas risks.

Pieejami ierobežoti klīniskie dati par pediatriem pacientiem ar riska faktoriem, tai skaitā pacientiem ar aktīvu meningītu, encefalītu un intrakraniālu abscesu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šiem pacientiem dabigatrāna eteksilāts jālieto tikai tādos gadījumos, kad sagaidāmais ieguvums ir lielāks kā asiņošanas risks.

Rūpīga klīniskā uzraudzība

Visā terapijas laikā ieteicama rūpīga novērošana (jāpārbauda asiņošanas vai anēmijas pazīmes), jo īpaši, ja ir kombinēti riska faktori (skatīt iepriekš 3. tabulu). Īpaša piesardzība jāievēro, ja dabigatrāna eteksilātu lieto vienlaicīgi ar verapamilu, amiodaronu, hinidīnu vai klaritromicīnu (P-gp inhibitori), īpaši asiņošanas gadījumos, un it īpaši, pacientiem ar pavājinātu nieru darbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto NPL, ieteicama rūpīga novērošana attiecībā uz asiņošanas pazīmēm (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Dabigatrāna eteksilāta lietošanas pārtraukšana

Pacientiem, kuriem attīstās akūta nieru mazspēja, dabigatrāna eteksilāta lietošana jāpārtrauc (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Ja rodas smaga asiņošana, terapija jāpārtrauc un jānoskaidro asiņošanas iemesls, un var apsvērt specifisku antikoagulējošo darbību neitralizējošu zāļu (idarucizumabs) lietošanu pieaugušiem pacientiem. Idarucizumaba efektivitāte un drošums pediatriem pacientiem nav pierādīts. Hemodialīze var izvadīt dabigatrānu.

Protona sūkņa inhibitoru lietošana

Lai novērstu GI asiņošanu, var apsvērt protona sūkņa inhibitoru (PSI) lietošanu. Lietojot pediatriem pacientiem, jāseko ieteikumiem, kas norādīti uz protonu sūkņa inhibitoru vietējā marķējuma.

Laboratoriskie koagulācijas rādītāji

Lai gan šo zāļu lietošanas gadījumā parasti nav nepieciešama standarta antikoagulējošās iedarbības uzraudzība, varētu būt lietderīgi noteikt dabigatrāna izraisīto antikoagulējošo iedarbību, lai noteiktu pārmērīgi lielu dabigatrāna iedarbību papildu riska faktoru klātbūtnē.

Atšķaidītā trombīna laiks (*diluted thrombin time* -dTT), ekarīna asinsreces laiks (*ecarin clotting time* - ECT) un aktivētā parciālā tromboplastīna laiks (aPTL) var sniegt noderīgu informāciju, taču rezultāti jāinterpretē uzmanīgi, jo iespējama variabilitāte starp testiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nevar paļauties uz starptautiskās normalizētās attiecības (INR) testa rezultātiem pacientiem, kuri lieto dabigatrāna eteksilātu, un ziņots par pseidopozitīvi paaugstinātu INR rezultātu. Tāpēc nav jāveic INR tests.

4. tabulā parādītas koagulācijas testu minimālās robežvērtības pieaugušiem pacientiem, kas varētu būt saistītas ar palielinātu asiņošanas risku. Atbilstošās minimālās robežvērtības pediatrikajiem pacientiem nav zināmas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4. tabula. Koagulācijas testu minimālās robežvērtības pieaugušiem pacientiem, kas varētu būt saistītas ar palielinātu asiņošanas risku

Tests (minimālās vērtības)	Robežvērtība
dTT [ng/ml]	>67
ECT [x reizes pārsniedz normas augšējo robežu]	Nav datu
aPTL [x reizes pārsniedz normas augšējo robežu]	>1,3
INR	Nav jāveic

Fibrinolītisko zāļu lietošana akūtu išēmisku insultu ārstēšanā

Fibrinolītisku zāļu lietošana akūtu išēmisku insultu ārstēšanā var tikt apsvērta, ja pacienta atšķaidītā TT(dTT), ECT vai aPTL nepārsniedz normas augšējo robežu (*upper limit of normal* - ULN) saskaņā ar vietējiem standarta rādītājiem.

Ķirurģiskas operācijas un iejaukšanās

Pacienti, kuri lieto dabigatrāna eteksilātu un kuriem tiek veiktas ķirurģiskas operācijas vai invazīvas procedūras, ir pakļauti lielākam asiņošanas riskam. Tādēļ ķirurģiskas iejaukšanās gadījumā var būt nepieciešams uz laiku pārtraukt dabigatrāna eteksilāta lietošanu.

Kad ārstēšana saistībā ar iejaukšanos uz laiku pārtraukta, jāievēro piesardzība, un nepieciešams antikoagulantu monitorings. Pacientiem ar nieru mazspēju var būt ilgāks dabigatrāna klīrenss (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tas jāņem vērā pirms jebkuru procedūru veikšanas. Šādos gadījumos koagulācijas tests (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu) var palīdzēt noteikt, vai hemostāze joprojām ir traucēta.

Akūta ķirurģiska operācija vai neatliekamas procedūras

Dabigatrāna eteksilāta lietošana uz laiku jāpārtrauc. Ja nepieciešama ātra antikoagulējošās darbības pārtraukšana, pieaugušiem pacientiem ir pieejamas specifiskas dabigatrāna darbību neitralizējošas zāles (idarucizumabs). Idarucizumaba efektivitāte un drošums pediatrikiem pacientiem nav pierādīts.

Hemodialīze var izvadīt dabigatrānu.

Dabigatrāna darbības neitralizēšana pakļauj pacientu pamatslimības izraisītam trombotiskam riskam. Dabigatrāna eteksilāta terapiju var atsākt 24 stundas pēc idarucizumaba lietošanas, ja pacients ir klīniski stabils un ir panākta atbilstoša hemostāze.

Subakūta ķirurģiska operācija/iejaukšanās

Dabigatrāna eteksilāta lietošana uz laiku jāpārtrauc. Subakūta ķirurģiska operācija/iejaukšanās jāatliek vismaz uz 12 stundām pēc pēdējās devas lietošanas. Ja operāciju nav iespējams atlikt, var palielināties asiņošanas risks. Šis asiņošanas risks jāizvērtē attiecībā pret iejaukšanās steidzamību.

Plānveida ķirurģiska operācija

Ja iespējams, dabigatrāna eteksilāta lietošana jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms invazīvas vai ķirurģiskas procedūras. Pacienti ar augstu asiņošanas risku vai apjomīgas operācijas gadījumos, kad var būt nepieciešama pilnīga hemostāze, jāapsver dabigatrāna eteksilāta lietošanas pārtraukšana 2 - 4 dienas pirms operācijas.

5. tabulā ir sniegts kopsavilkums par zāļu lietošanas pārtraukšanas noteikumiem pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām pieaugušiem pacientiem.

5. tabula. Zāļu lietošanas pārtraukšanas noteikumi pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām pieaugušiem pacientiem

Nieru darbība (CrCL, ml/min)	Prognozētais eliminācijas pusperiods (stundas)	Dabigatrāna eteksilāta lietošana jāpārtrauc pirms plānveida operācijas	
		Liels asiņošanas risks vai apjomīga operācija	Standarta risks
≥80	~13	2 dienas iepriekš	24 stundas iepriekš
≥50 - <80	~15	2 - 3 dienas iepriekš	1 - 2 dienas iepriekš
≥30 - <50	~18	4 dienas iepriekš	2 - 3 dienas iepriekš (>48 stundas)

Kopsavilkums par zāļu lietošanas pārtraukšanas noteikumiem pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām pediatriem pacientiem ir sniegts 6. tabulā.

6. tabula. Zāļu lietošanas pārtraukšanas noteikumi pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām pediatriem pacientiem

Nieru darbība (eGFR, ml/min/1,73m ²)	Pārtraukt dabigatrāna lietošanu pirms plānveida operācijas
>80	24 stundas iepriekš
50 – 80	2 dienas iepriekš
<50	Šie pacienti nav pētīti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Spinālā anestēzija/epidurālā anestēzija/lumbālā punkcija

Tādu procedūru kā spinālā anestēzija gadījumā var būt nepieciešama pilnīga hemostatiskā funkcija.

Traumatiskas vai atkārtotas punkcijas un epidurālu katetru ilgstošas lietošanas gadījumā var būt palielināts spināla vai epidurāla asinsizplūduma risks. Pēc katetra izņemšanas jānogaida vismaz 2 stundas, pirms tiek lietota pirmā dabigatrāna eteksilāta deva. Šādi pacienti bieži jāpārbauda, lai konstatētu spinālam vai epidurālam asinsizplūdumam raksturīgo neiroloģisko pazīmju un simptomu esamību.

Pēcoperācijas fāze

Pēc invazīvas vai ķirurģiskas procedūras dabigatrāna eteksilāta lietošana jāatsāk, tiklīdz klīniskā situācija to pieļauj un ir panākta adekvāta hemostāze.

Pacienti ar asiņošanas risku vai pacienti, kuri pakļauti pārmērīgas iedarbības riskam, jo īpaši pacienti ar pavājinātu nieru darbību (skatīt arī 3. tabulu) jāārstē piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pacienti ar augstu mirstības risku pēc ķirurģiskām operācijām un iekšējiem trombembolisku komplikāciju riska faktoriem

Dati par dabigatrāna eteksilāta drošumu un efektivitāti šādiem pacientiem ir ierobežoti, tādēļ viņu ārstēšanā jāievēro piesardzība.

Gūžas lūzuma operācija

Nav datu par dabigatrāna eteksilāta lietošanu pacientiem, kuriem tiek veikta gūžas lūzuma operācija. Tādēļ šādā gadījumā terapija nav ieteicama.

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar paaugstinātu aknu enzīmu līmeni >2 ULN tika izslēgti no galvenajiem pētījumiem. Nav ārstēšanas pieredzes šajā pacientu apakšgrupā, tāpēc šai pacientu grupai dabigatrāna eteksilāta lietošana nav ieteicama. Aknu darbības traucējumi vai aknu slimība, kas varētu ietekmēt dzīvildzi, ir kontrindikācija (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar P-gp induktoriem

Paredzams, ka P-gp induktoru vienlaicīga lietošana izraisa pazeminātu dabigatrāna koncentrāciju plazmā, tāpēc no tās jāizvairās (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

Tiešas darbības perorālie antikoagulanti (*Direct acting Oral Anticoagulants*- DOAC), ieskaitot dabigatrāna eteksilātu, nav ieteicami pacientiem, kuriem anamnēzē ir tromboze un kuriem ir diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms. Īpaši pacientiem, kuri ir trīskārši pozitīvi (gan uz lupus antikoagulantiem, gan antikardiolipīna antivielām, gan arī uz anti-bēta-2-glikoproteīna I antivielām), ārstēšana ar DOAC var būt saistīta ar paaugstinātu recidivējošu trombozes gadījumu skaitu salīdzinājumā ar K vitamīna antagonistu terapiju.

Pacienti, kuriem ir aktīva ļaundabīga slimība (VTE pediatriem)

Dati par efektivitāti un drošumu, lietojot pediatriem pacientiem ar aktīvu ļaundabīgu slimību, ir ierobežoti.

Pediatrikā populācija

Dažiem ļoti specifiskiem pediatrikajiem pacientiem, piem., pacientiem ar tievo zarnu slimību, kas var ietekmēt uzsūkšanos, jāapsver parenterāli ievadīta antikoagulanta lietošana.

Informācija par palīgvielām

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbība ar transportproteīniem

Dabigatrāna eteksilāts ir izplūdes transportproteīna P-gp substrāts. Paredzams, ka P-gp inhibitoru (skatīt 7. tabulu) lietošanas rezultātā paaugstinās dabigatrāna koncentrācija plazmā.

Ja nav īpaši aprakstīts citādi, dabigatrāna un spēcīgu P-gp inhibitoru vienlaicīgas lietošanas gadījumā nepieciešama rūpīga klīniskā novērošana (kontrolējot asiņošanas vai anēmijas pazīmes). Lietojot kombinācijā ar atsevišķiem P-gp inhibitoriem, var būt nepieciešams samazināt devu (skatīt 4.2., 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

7. tabula. Mijiedarbība ar transportproteīniem

<u>P-gp inhibitori</u>	
<i>Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu)</i>	
Ketokonazols	Ketokonazols palielina kopējā dabigatrāna $AUC_{0-\infty}$ un C_{max} attiecīgi par 2,38 un 2,35 reizēm pēc vienas 400 mg iekšķīgas devas, un attiecīgi par 2,53 un 2,49 reizēm pēc vairākām iekšķīgām 400 mg ketokonazola devām vienu reizi dienā.
Dronedarons	Kad dabigatrāna eteksilāts un dronedarons tika lietoti vienlaicīgi, pēc atkārtotas 400 mg dronedarona lietošanas divas reizes dienā kopējā dabigatrāna $AUC_{0-\infty}$ un C_{max} raksturlielumi palielinājās attiecīgi aptuveni 2,4 un 2,3 reizes, un pēc vienas 400 mg devas lietošanas aptuveni 2,1 un 1,9 reizes.
Itrakonazols, ciklosporīns	Pamatojoties uz rezultātiem <i>in vitro</i> , paredzama līdzīga iedarbība kā lietojot ketokonazolu.
Glekaprevīrs/ pibrentasvīrs	Ir pierādīts, ka dabigatrāna eteksilāta vienlaicīga lietošana ar P-gp inhibitoru glekaprevīra/pibrentasvīra fiksētu devu kombināciju palielina dabigatrāna iedarbību un var palielināt asiņošanas risku.
<i>Vienlaicīga lietošana nav ieteicama</i>	
Takrolims	<i>In vitro</i> pētījumos takrolims uzrādīja līdzīgu P-gp inhibēšanas efektu kā itrakonazols un ciklosporīni. Dabigatrāna eteksilāts kopā ar takrolimu nav klīniski pētīts. Tomēr ierobežotie klīniskie dati par citu P-gp substrātu (everolimu) liek domāt, ka takrolima P-gp inhibēšanas spēja ir vājāka nekā tas ir novērots ar spēcīgiem P-gp inhibitoriem.
<i>Piesardzības pasākumi, kas jāievēro vienlaicīgas lietošanas gadījumā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu)</i>	
Verapamils	Lietojo 150 mg dabigatrāna eteksilāta vienlaicīgi ar iekšķīgi lietojamu verapamilu, dabigatrāna C_{max} un AUC paaugstinājās, bet šo izmaiņu lielums bija atkarīgs no ievadīšanas laika un verapamila zāļu formas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Vislielākā dabigatrāna iedarbības palielināšanās tika novērota pēc pirmās verapamila ātras darbības zāļu devas, lietojot to vienu stundu pirms dabigatrāna eteksilāta (C_{max} paaugstinājās par 2,8 reizēm un AUC par 2,5 reizēm). Efekts pieaugošā veidā samazinājās, lietojot ilgstošas darbības zāļu formu (C_{max} paaugstinājās par 1,9 reizēm un AUC par 1,7 reizēm) vai daudzkārtējas verapamila lietošanas gadījumā (C_{max} paaugstinājās par 1,6 reizēm un AUC par 1,5 reizēm). Gadījumos, kad verapamils tika lietots 2 stundas pēc dabigatrāna eteksilāta, netika novērota nozīmīga mijiedarbība (C_{max} paaugstinājās aptuveni 1,1 reizes un AUC aptuveni 1,2 reizes). To var izskaidrot ar dabigatrāna pilnīgu absorbciju 2 stundu laikā.
Amiodarons	Dabigatrāna eteksilātu lietojot vienlaicīgi ar vienu 600 mg iekšķīgi lietojama amiodarona devu, amiodarona un tā aktīvā metabolīta DEA uzsūkšanās apjoms un ātrums būtībā nemainījās. Dabigatrāna AUC un C_{max} palielinājās attiecīgi aptuveni 1,6 reizes un 1,5 reizes. Ņemot vērā amiodarona ilgo eliminācijas pusperiodu, mijiedarbība iespējama vairākas nedēļas pēc amiodarona lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Hinidīns	Hinidīns tika lietots 200 mg devā ik pēc 2 stundām līdz 1 000 mg kopējai devai. Dabigatrāna eteksilāts tika lietots divas reizes dienā 3 dienas pēc kārtas, 3. dienā kopā ar hinidīnu vai bez tā. Lietojot vienlaicīgi ar hinidīnu, dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ vidēji palielinājās attiecīgi 1,53 reizes un 1,56 reizes (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).
Klaritromicīns	Kad 500 mg klaritromicīnu divas reizes dienā nozīmēja veseliem brīvprātīgajiem vienlaicīgi ar dabigatrāna eteksilātu, AUC paaugstinājās aptuveni 1,19 reizes un C_{max} 1,15 reizes.
Tikagrelors	Kad vienreizēja dabigatrāna eteksilāta 75 mg deva tika nozīmēta vienlaicīgi ar 180 mg tikagrelora piesātinošo devu, dabigatrāna AUC un C_{max} paaugstinājās attiecīgi 1,73 reizes un 1,95 reizes. Pēc atkārtotu 90 mg tikagrelora devu divas reizes dienā lietošanas dabigatrāna iedarbība pastiprinājās (C_{max} un AUC attiecīgi 1,56 reizes un 1,46 reizes). Vienlaicīga 180 mg tikagrelora piesātinošās devas un 110 mg dabigatrāna eteksilāta (līdzsvara koncentrācijā) nozīmēšana paaugstināja dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ attiecīgi 1,49 reizes un 1,65 reizes, salīdzinot ar dabigatrāna eteksilāta monoterapiju. Ja 180 mg tikagrelora piesātinošā deva tika lietota 2 stundas pēc 110 mg dabigatrāna eteksilāta (līdzsvara koncentrācijā), dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ paaugstinājās tikai attiecīgi 1,27 reizes un 1,23 reizes, salīdzinot ar dabigatrāna eteksilāta monoterapiju. Šī pakāpeniskā lietošana ir ieteicamais lietošanas veids, uzsākot ārstēšanu ar tikagrelora piesātinošo devu. Vienlaicīga 90 mg tikagrelora divas reizes dienā (uzturošās devas) un 110 mg dabigatrāna eteksilāta nozīmēšana paaugstināja pielāgoto dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ attiecīgi 1,26 reizes un 1,29 reizes, salīdzinot ar dabigatrāna eteksilāta monoterapiju.
Posakonazols	Posakonazols arī zināmā mērā inhibē P-gp, tomēr tas nav klīniski pētīts. Jāievēro piesardzība, vienlaicīgi lietojot dabigatrāna eteksilātu un posakonazolu.
<u>P-gp induktori</u>	
<i>Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas</i>	
Piemēram, rifampicīns, asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepīns vai fenitoīns	Paredzams, ka vienlaicīga lietošana izraisa pazeminātu dabigatrāna koncentrāciju. Kontroles induktora rifampicīna 600 mg iepriekšēja lietošana vienu reizi dienā 7 dienas samazināja dabigatrāna maksimālo un kopējo iedarbību attiecīgi par 65,5% un 67%. Inducējošā iedarbība samazinājās, atjaunojot dabigatrāna iedarbību tuvu references līmenim, 7 dienas pēc rifampicīna terapijas pārtraukšanas. Pēc nākamām 7 dienām netika novērota turpmāka biopieejamības palielināšanās.
<u>Proteāzes inhibitori, piemēram, ritonavīrs</u>	
<i>Vienlaicīga lietošana nav ieteicama</i>	
Piemēram, ritonavīrs un tā kombinācijas ar citiem proteāžu inhibitoriem	Tie ietekmē P-gp (kā inhibitori vai induktori). Tie nav pētīti, un tādēļ tos nav ieteicams izmantot ārstēšanai vienlaicīgi ar dabigatrāna eteksilātu.

<u>P-gp substrāti</u>	
Digoksīns	Pētījumā, kas veikts 24 veseliem cilvēkiem, dabigatrāna eteksilātu lietojot vienlaicīgi ar digoksīnu, netika novērotas digoksīna iedarbības un klīniski nozīmīgas dabigatrāna iedarbības pārmaiņas.

Antikoagulanti un trombocītu agregāciju inhibējošas zāles

Nav pieredzes vai tā ir ierobežota par šādu līdzekļu, kas var palielināt asiņošanas risku, ja tie tiek lietoti vienlaicīgi ar dabigatrāna eteksilātu, lietošanu: tādi antikoagulanti kā nefrakcionēts heparīns (NFH), mazmolekulāri heparīni (*low molecular weight heparins* – LMWH), un heparīna atvasinājumi (fondaparīnukss, dezirudīns), trombolītiski līdzekļi, un K vitamīna antagonisti, rivaroksabāns vai citi perorāli antikoagulanti (skatīt 4.3. apakšpunktu), un trombocītu agregāciju inhibējoši līdzekļi kā GPIIb/IIIa receptoru antagonisti, tiklopidīns, prasugrels, tikagrelors, dekstrāns un sulfīnpirazons (skatīt 4.4. apakšpunktu).

NFH var ievadīt devā, kas nepieciešama centrālā venozā vai arteriālā katetra darbības nodrošināšanai, vai katetra ablācijas procedūras laikā ātriju fibrilācijas ārstēšanai (skatīt 4.3. apakšpunktu).

8. tabula. Mijiedarbība ar antikoagulantiem un trombocītu agregāciju inhibējošām zālēm

NPL	Ir pierādīts, ka NPL, kas īslaicīgi lietoti pretsāpju efekta panākšanai, nav saistīti ar palielinātu asiņošanas risku, ja tiek lietoti kopā ar dabigatrāna eteksilātu. NPL ilgstošas lietošanas gadījumā III fāzes klīniskajā pētījumā, kurā salīdzināja dabigatrāna un varfarīna iedarbību insulta profilaksē ātriju fibrilācijas pacientiem (RE-LY), asiņošanas risks saistībā gan ar dabigatrāna eteksilātu, gan varfarīna lietošanu pieauga aptuveni par 50 %.
Klopidogrels	Jauniem, veseliem vīriešu dzimuma brīvprātīgajiem dabigatrāna eteksilāta un klopidogrela vienlaicīga lietošana nepagarināja kapilārās asiņošanas laiku salīdzinājumā ar klopidogrela monoterapiju. Turklāt dabigatrāna AUC _{τ,ss} un C _{max,ss} , kā arī dabigatrāna ietekmi raksturojošie koagulācijas rādītāji un trombocītu agregācija, kas raksturo klopidogrela ietekmi, bija praktiski nemainīgi, salīdzinot kombinēto terapiju ar attiecīgajiem monoterapijas veidiem. Lietojot 300 mg vai 600 mg klopidogrela piesātinošo devu, dabigatrāna AUC _{τ,ss} un C _{max,ss} palielinājās aptuveni par 30 - 40 % (skatīt 4.4. apakšpunktu).
ASS	ASS un dabigatrāna eteksilāta (150 mg divas reizes dienā) vienlaicīga lietošana var palielināt jebkādas asiņošanas risku no 12 % līdz 18 % un par 24 %, lietojot ASS attiecīgi 81 mg un 325 mg devā (skatīt 4.4. apakšpunktu).
LMWH	LMWH, piemēram, enoksaparīna, un dabigatrāna eteksilāta vienlaicīga lietošana nav īpaši pētīta. Pēc pārejas no ārstēšanas ar 40 mg enoksaparīna dienā s.c. 3 dienu garumā 24 stundas pēc pēdējās enoksaparīna devas dabigatrāna iedarbības līmenis bija nedaudz zemāks nekā tad, kad bija lietots tikai dabigatrāna eteksilāts (vienreizēja 220 mg deva). Lietojot dabigatrāna eteksilātu pēc premedikācijas ar enoksaparīnu, novēroja augstāku anti-FXa/FIIa aktivitāti nekā tad, kad bija lietots tikai dabigatrāna eteksilāts. Uzskata, ka cēlonis tam ir enoksaparīna terapijai piemītošais pārņemšanas efekts, un to neuzskata par klīniski nozīmīgu. Pārējie ar dabigatrānu saistītie antikoagulācijas testi enoksaparīna premedikācijas ietekmē būtiski nemainījās.

Cita mijiedarbība

9. tabula. Cita mijiedarbība

<u>Selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (SSAI) un selektīvie serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitori (SNAI)</u>	
SSAI, SNAI	SSAI un SNAI palielināja asiņošanas risku visās ārstēšanas grupās III fāzes klīniskajā pētījumā, kurā salīdzināja dabigatrāna un varfarīna iedarbību insulta profilaksē ātriju fibrilācijas pacientiem (RE-LY).
<u>Vielas, kas ietekmē kuņģa pH</u>	
Pantoprazols	Dabigatrāna eteksilāts lietojot vienlaicīgi ar pantoprazolu, tika novērota dabigatrāna AUC samazināšanās par aptuveni 30%. Pantoprazols un citi protonu sūkņa inhibitori (PSI) tika lietoti vienlaicīgi ar dabigatrāna eteksilātu klīniskajos pētījumos, un vienlaicīgas PSI lietošanas laikā dabigatrāna eteksilāta efektivitātes samazināšanās netika novērota.
Ranitidīns	Ranitidīna lietošanai vienlaicīgi ar dabigatrāna eteksilātu nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz dabigatrāna uzsūkšanās apjomu.

Mijiedarbības, kas saistītas ar dabigatrāna eteksilāta un dabigatrāna metabolisma īpašībām

Dabigatrāna eteksilātu un dabigatrānu nemetabolizē citohroma P450 sistēma, un tie *in vitro* neietekmē cilvēka citohroma P450 enzīmus. Tāpēc ar dabigatrānu nav paredzama šāda veida mijiedarbība.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā dabigatrāna eteksilāta terapijas laikā jāizsargājas no grūtniecības.

Grūtniecība

Dati par dabigatrāna eteksilāta lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

Dabigatrāna eteksilātu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien nav absolūtas nepieciešamības.

Barošana ar krūti

Nav klīnisku datu par dabigatrāna ietekmi uz zīdaiņiem barošanas ar krūti laikā.

Terapijas laikā ar dabigatrāna eteksilātu barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Dati par cilvēkiem nav pieejami.

Pētījumos ar dzīvniekiem novēroja ietekmi uz mātišu fertilitāti, kas izpaudās kā samazināta ielīgздоšanās un palielināts spontāno abortu biežums pirms ielīgздоšanās, lietojot devu 70 mg/kg (kas atbilst 5 reizes augstākai koncentrācijai plazmā nekā pacientiem). Nekāda cita ietekme uz mātišu

fertilitāti netika novērota. Tēviņu fertilitāte netika ietekmēta. Lietojot mātītēm toksiskas devas (kad koncentrācija plazmā bija 5 - 10 reizes augstāka nekā lietojot pacientiem), žurkām un trušiem novēroja samazinātu augļa ķermeņa masu un embriofetālo dzīvotspēju līdz ar palielinātu augļa variāciju biežumu. Prenatālajā un postnatālajā pētījumā, lietojot mātītēm toksiskas devas (kad koncentrācija plazmā bija 4 reizes augstāka nekā pacientiem novērotā), novēroja palielinātu augļa mirstību.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dabigatrāna eteksilāts neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Dabigatrāna eteksilāts ir ticis novērtēts klīniskajos pētījumos kopumā aptuveni 64 000 pacientu, no kuriem aptuveni 35 000 pacientu tika ārstēti ar dabigatrāna eteksilātu.

Aktīvi kontrolētos VTE profilakses pētījumos 6 684 pacienti tika ārstēti ar 150 mg vai 220 mg dabigatrāna eteksilāta dienā.

Notikumi, par kuriem ziņots visbiežāk, ir asiņošana, kas rodas aptuveni 14 % pacientu: smagas asiņošanas gadījumu biežums (tajā skaitā brūces asiņošanas) ir mazāks nekā 2 %.

Lai arī klīniskajos pētījumos reti novērota, var rasties nozīmīga vai smaga asiņošana un, neatkarīgi no lokalizācijas, novest pie darba nespējas, dzīvībai bīstama vai pat letāla iznākuma.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

10. tabulā nevēlamās blakusparādības iedalītas pēc orgānu sistēmu klases (OSK) un biežuma, izmantojot šādu dalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

10. tabula. Nevēlamās blakusparādības

OSK / ieteiktais termins	Biežums
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Pazemināts hemoglobīna līmenis	Bieži
Anēmija	Retāk
Pazemināts hematokrīta līmenis	Retāk
Trombocitopēnija	Reti
Neitropēnija	Nav zināmi
Agranulocītoze	Nav zināmi
Imūnās sistēmas traucējumi	
Paaugstināta jutība pret zālēm	Retāk
Anafilaktiska reakcija	Reti
Angioedēma	Reti
Nātrene	Reti
Nieze	Reti
Izsitumi	Reti
Bronhu spazmas	Nav zināmi
Nervu sistēmas traucējumi	
Intrakraniāla hemorāģija	Reti
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Hematoma	Retāk
Brūces asiņošana	Retāk

Asiņošana	Reti
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Deguna asiņošana	Retāk
Hemoptīze	Reti
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Kuņģa-zarnu trakta asiņošana	Retāk
Taisnās zarnas asiņošana	Retāk
Hemoroidāla asiņošana	Retāk
Caureja	Retāk
Slikta dūša	Retāk
Vemšana	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta čūlas, ieskaitot barības vada čūlas	Reti
Gastroezofagīts	Reti
Gastroezofagāla refluksa slimība	Reti
Sāpes vēderā	Reti
Dispepsija	Reti
Disfāģija	Reti
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Traucēta aknu darbība/izmainīti aknu funkcionālie rādītāji	Bieži
Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	Retāk
Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	Retāk
Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	Retāk
Hiperbilirubinēmija	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Hemorāģijas ādā	Retāk
Alopēcija	Nav zināmi
Skeleta- muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Hemartroze	Retāk
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Ģenitouroloģiska asiņošana, ieskaitot hematūriju	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Asiņošana injekcijas vietā	Reti
Katetrizācijas vietas asiņošana	Reti
Asiņaini izdalījumi	Reti
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	
Traumatiska asiņošana	Retāk
Hematoma pēc manipulācijas	Retāk
Asiņošana pēc manipulācijas	Retāk
Izdalījumi pēc manipulācijas	Retāk
Izdalījumi no brūces	Retāk
Asiņošana incīzijas vietā	Reti
Anēmija pēc operācijas	Reti
Ķirurģiskas un medicīniskas manipulācijas	
Brūces drenēšana	Reti
Drenēšana pēc manipulācijas	Reti

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asiņošanas blakusparādības

Farmakoloģiskā darbības mehānisma dēļ dabīgatrāna eteksilāta lietošana var būt saistīta ar palielinātu slēptas vai atklātas asiņošanas risku no jebkādiem audiem vai orgāniem. Pazīmes, simptomi un smagums (tai skaitā letāls iznākums) ir atšķirīgs, un tas ir atkarīgs no asiņošanas vietas, izteiktības un

apjoma un/vai anēmijas. Klīniskajos pētījumos gļotādu asiņošanu (piem., kuņģa-zarnu trakta, uroģenitālā trakta) biežāk novēroja ilgstošas dabigatrāna eteksilāta ārstēšanas laikā salīdzinājumā ar KVA terapiju. Tāpēc papildus atbilstošai klīniskai uzraudzībai lietderīgi ir kontrolēt hemoglobīna/hematokrīta laboratoriskos rādītājus, lai atklātu slēptu asiņošanu. Asiņošanas risks var būt palielināts noteiktām pacientu grupām, piem., pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un/vai vienlaicīgu ārstēšanu ar hemostāzi ietekmējošiem līdzekļiem vai spēcīgiem P-gp inhibitoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu „Hemorāģiskais risks”). Hemorāģiskās komplikācijas var izpausties kā vājums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojama tūska, elpas trūkums un neizskaidrojams šoks.

Lietojot dabigatrāna eteksilātu, pacientiem ar predisponējošiem riska faktoriem ziņots par tādām labi zināmām asiņošanas komplikācijām kā nodalījuma sindromu, akūtu nieru mazspēju hipoperfūzijas dēļ, kā arī par nefropātiju, kas saistīta ar antikoagulantu lietošanu. Tāpēc, izvērtējot antikoagulantus lietojoša pacienta stāvokli, jāņem vērā asiņošanas iespējamība. Pieaugušiem pacientiem nekontrolētas asiņošanas gadījumā iespējams izmantot specifiskas dabigatrāna darbību neitralizējošas zāles – idarucizumabu (skatīt 4.9. apakšpunktu).

11. tabulā attēlots pacientu skaits (%), kuriem divos pivotālos primāras VTE profilakses pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas indikācijas klīniskajos pētījumos ārstēšanas laikā radās nevēlama blakusparādība - asiņošana, ņemot vērā devu.

11. tabula. Pacientu skaits (%), kuriem radās nevēlamā blakusparādība - asiņošana

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg N (%)	Dabigatrāna eteksilāts 220 mg N (%)	Enoksaparīns N (%)
Ārstētie pacienti	1 866 (100,0)	1 825 (100,0)	1 848 (100,0)
Apjomīga asiņošana	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Jebkāda asiņošana	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Agranulocitoze un neitropēnija

Lietojot dabigatrāna eteksilātu pēc reģistrācijas apstiprināšanas, ļoti retos gadījumos ziņots par agranulocitozi un neitropēniju. Tā kā pēcreģistrācijas uzraudzības periodā par nevēlamām blakusparādībām ir ziņots no nezināma lieluma pacientu populācijas, šo blakusparādību biežumu nav iespējams precīzi noteikt. Ziņošanas biežums tika novērtēts kā 7 gadījumi uz 1 miljonu pacientgadu agranulocitozes gadījumā un kā 5 gadījumi uz 1 miljonu pacientgadu neitropēnijas gadījumā.

Pediatriiskā populācija

Dabigatrāna eteksilāta drošums VTE ārstēšanai un recidivējošu VTE profilaksei pediatriem pacientiem tika pētīts divos III fāzes pētījumos (DIVERSITY un 1160.108). Kopumā ar dabigatrāna eteksilātu tika ārstēti 328 pediatrie pacienti. Pacienti saņēma vecumam un ķermeņa masai pielāgotas dabigatrāna eteksilāta devas, vecumam piemērotā zāļu formā.

Kopumā sagaidāms, ka drošuma profils bērniem būs tāds pats kā pieaugušajiem.

Kopumā nevēlamās blakusparādības radās 26% pediatriko pacientu, kuri VTA ārstēšanai un recidivējošu VTA profilaksei saņēma dabigatrāna eteksilātu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

12. tabulā attēlotas nevēlamās blakusparādības, kas tika noteiktas pētījumos par VTE ārstēšanu un recidivējošu VTE profilaksi pediatriem pacientiem. Tās iedalītas pēc orgānu sistēmu klases (OSK) un biežuma, izmantojot šādu dalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$)

līdz <1/100), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz <1/1 000), ļoti reti (<1/10 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

12. tabula. Nevēlamās blakusparādības

	Biežums
OSK / ieteiktais termiņš.	VTE ārstēšana un recidivējošu VTE profilakse pediatriskiem pacientiem
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Anēmija	Bieži
Pazemināts hemoglobīna līmenis	Retāk
Trombocitopēnija	Bieži
Pazemināts hematokrīta līmenis	Retāk
Neitropēnija	Retāk
Agranulocitoze	Nav zināmi
Imūnās sistēmas traucējumi	
Paaugstināta jutība pret zālēm	Retāk
Nieze	Bieži
Izsitumi	Retāk
Anafilaktiska reakcija	Nav zināmi
Angioedēma	Nav zināmi
Nātrene	Bieži
Bronhu spazmas	Nav zināmi
Nervu sistēmas traucējumi	
Intrakraniāla hemorāģija	Retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Hematoma	Bieži
Asiņošana	Nav zināmi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Deguna asiņošana	Bieži
Hemoptīze	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Kuņģa-zarnu trakta asiņošana	Retāk
Sāpes vēderā	Retāk
Caureja	Bieži
Dispepsija	Bieži
Slikta dūša	Bieži
Taisnās zarnas asiņošana	Retāk
Hemoroidāla asiņošana	Nav zināmi
Kuņģa-zarnu trakta čūlas, ieskaitot barības vada čūlas	Nav zināmi
Gastroezofagīts	Retāk
Gastroezofagāla refluksa slimība	Bieži
Vemšana	Bieži
Disfāģija	Retāk
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Traucēta aknu darbība/izmainīti aknu funkcionālie rādītāji	Nav zināmi
Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	Retāk
Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	Retāk
Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	Bieži
Hiperbilirubinēmija	Retāk

Ādas un zemādas audu bojājumi	
Hemorāģijas ādā	Retāk
Alopēcija	Bieži
Skeleta- muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Hemartroze	Nav zināmi
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Ģenitouroloģiska asiņošana, ieskaitot hematūriju	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Asiņošana injekcijas vietā	Nav zināmi
Katetrizācijas vietas asiņošana	Nav zināmi
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	
Traumatiska asiņošana	Retāk
Asiņošana incīzijas vietā	Nav zināmi

Asiņošanas blakusparādības

Divos III fāzes pētījumos indikācijai VTE ārstēšana un recidivējošu VTE profilakse pediatriskiem pacientiem, kopumā 7 pacientiem (2,1%) bija smagi asiņošanas gadījumi, 5 pacientiem (1,5%) bija klīniski būtiski nelielas asiņošanas gadījumi un 75 pacientiem (22,9%) bija nelielas asiņošanas gadījumi. Asiņošanas gadījumu biežums kopumā bija lielāks vecākajā vecuma grupā (no 12 līdz <18 gadi: 28,6%) nekā jaunākajās vecuma grupās (dzimšana līdz <2 gadi: 23,3%; no 2 līdz <12 gadi: 16,2%). Apjomīga vai smaga asiņošana, neatkarīgi no lokalizācijas, var novest pie darba nespējas, dzīvībai bīstama vai pat letāla iznākuma.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Par ieteiktajām lielākās dabigatrāna eteksilāta devas pakļauj pacientu palielinātam asiņošanas riskam.

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, koagulācijas testi var palīdzēt noteikt asiņošanas risku (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Kalibrēts kvantitatīvais (dTT) tests vai atkārtoti dTT mērījumi ļauj prognozēt laiku, kādā tiks sasniegta noteikta dabigatrāna koncentrācija (skatīt 5.1. apakšpunktu), arī tādā gadījumā, ja ir sākti papildu pasākumi, piemēram, dialīze.

Pārmērīga antikoagulācija var būt par iemeslu dabigatrāna eteksilāta terapijas pārtraukšanai. Tā kā dabigatrāns tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, jāsaglabā adekvāta diurēze. Tā kā spēja saistīties ar olbaltumvielām ir zema, dabigatrāns ir dializējams; klīniskajos pētījumos ir iegūta ierobežota klīniskā pieredze, kas pierādītu šāda ārstēšanas paņēmiena lietderību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Taktika asiņošanas komplikāciju gadījumā

Hemorāģisku komplikāciju gadījumā ārstēšana ar dabigatrāna eteksilātu ir jāpārtrauc un jāizmeklē asiņošanas cēlonis. Atkarībā no klīniskās situācijas, pēc ārsta ieskatiem jāveic atbilstoša uzturoša ārstēšana, piemēram, ķirurģiska hemostāze un asins tilpuma aizstāšana.

Pieaugušiem pacientiem situācijās, kad nepieciešama ātra dabigatrāna antikoagulējošās iedarbības pārtraukšana, ir pieejamas specifiskas dabigatrāna farmakodinamisko iedarbību neitralizējošas zāles (idarucizumabs). Idarucizumaba efektivitāte un drošums pediatriskiem pacientiem nav pierādīts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Var apsvērt koagulācijas faktoru koncentrātu (aktivēto vai ne-aktivēto) vai rekombinētā VIIa faktora lietošanu. Ir eksperimentāli pierādījumi, kas apliecina šo zāļu nozīmi dabigatrāna antikoagulējošās darbības novēršanā, taču to lietderība klīniskos apstākļos un arī ietekme uz atkārtotu trombemboliju iespējamo risku vēl nav pierādīta. Koagulācijas testi var kļūt maldinoši pēc ieteikto koagulācijas faktoru koncentrātu ievadīšanas. Interpretējot šo testu rezultātus, jābūt uzmanīgiem. Gadījumos, kad ir trombocitopēnija vai lietoti ilgstošas darbības antiagregantu zāles, jāapsver arī trombocītu koncentrātu ievadīšana. Jebkāda simptomātiska ārstēšana jāveic saskaņā ar ārsta slēdzienu.

Apjomīgas asiņošanas gadījumos, jāapsver koagulācijas speciālista, ja tāds pieejams, konsultācija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiskie līdzekļi, tiešie trombīna inhibitori, ATĶ kods: B01AE07.

Darbības mehānisms

Dabigatrāna eteksilāts ir mazas molekulas priekšzāles, kurām nav nekādas farmakoloģiskas aktivitātes. Pēc perorālas lietošanas dabigatrāna eteksilāts strauji uzsūcas un tiek pārvērsts par dabigatrānu esterāzes katalizētā hidrolīzē plazmā un aknās. Dabigatrāns ir spēcīgs, konkurētspējīgs, atgriezenisks, tiešs trombīna inhibitors. Tā ir galvenā aktīvā viela plazmā.

Trombīns (serīna proteāze) nodrošina fibrinogēna pārveidošanos par fibrīnu asinsreces ķēdē, tāpēc tā nomākšana kavē trombu veidošanos. Dabigatrāns inhibē brīvo trombīnu, ar fibrīnu saistīto trombīnu un trombīna izraisīto trombocītu agregāciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

In-vivo un *ex-vivo* dzīvnieku pētījumos pierādīta dabigatrāna antitrombotiskā un antikoagulanta iedarbība pēc intravenozas ievadīšanas un dabigatrāna eteksilāta iedarbība pēc perorālas ievadīšanas dažādos dzīvnieku trombozes modeļos.

Balstoties uz II fāzes klīnisko pētījumu rezultātiem, var apgalvot, ka pastāv skaidri izteikta sakarība starp dabigatrāna koncentrāciju plazmā un antikoagulējošās iedarbības pakāpi. Dabigatrāns paildzina trombīna laiku (*trombin time* -TT), ECT un aPTL.

Kalibrētais kvantitatīvais atšķaidītā TT (dTT) tests sniedz norādi par iespējamo dabigatrāna koncentrāciju plazmā, ko var salīdzināt ar paredzamo dabigatrāna koncentrāciju plazmā. Kad kalibrētais atšķaidītā dTT tests uzrāda dabigatrāna plazmas koncentrāciju (kvantitatīvi) robežlīmenī vai zem tā, jāapsver papildus koagulācijas testu- TT, ECT vai aPTL veikšana.

ECT var sniegt tiešu norādi par tiešo trombīna inhibitoru aktivitāti.

aPTL tests ir plaši pieejams un sniedz aptuvenu norādi par antikoagulējošās darbības intensitāti, kas sasniegta ar dabigatrānu. Tomēr aPTL testam ir ierobežots jutīgums, un tas nav piemērots kvantitatīvi precīzai antikoagulējošās darbības novērtēšanai, īpaši tad, ja plazmā ir liela dabigatrāna koncentrācija. Lai arī lieli aPTL raksturlielumi interpretējami uzmanīgi, pagarināts aPTL līmenis norāda, ka pacients saņem antikoagulējošu terapiju.

Kopumā var pieņemt, ka šie antikoagulējošās darbības raksturlielumi varētu liecināt par dabigatrāna līmeni un palīdzēt novērtēt asiņošanas risku, t.i., dabigatrāna minimālo līmeni, kas pārsniedz 90. percentīli, vai koagulācijas testu, piemēram, aPTL, kas veikts minimālajā līmenī (aPTL robežvērtības skatīt 4.4. apakšpunktā, 4. tabula), uzskata par saistītu ar palielinātu asiņošanas risku.

VTE primārā profilakse ortopēdiskā ķirurģijā

Ģeometriski vidējā dabigatrāna maksimālā koncentrācija plazmā pēc līdzsvara (pēc 3. dienas) iestāšanās, kas noteikta aptuveni 2 stundas pēc 220 mg dabigatrāna eteksilāta lietošanas, bija 70,8 ng/ml, bet intervāls 35,2 - 162 ng/ml (25. 75. percentīle statistiski). Dabigatrāna ģeometriski vidējā zemākā koncentrācija, kas noteikta dozēšanas intervāla beigās (24 stundas pēc dabigatrāna 220 mg devas), bija vidēji 22,0 ng/ml, bet intervāls 13,0 - 35,7 ng/ml (25. - 75. percentīle statistiski).

Speciālā pētījumā, kur pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss CrCL 30 - 50 ml/min) saņēma 150 mg dabigatrāna eteksilāta vienu reizi dienā, dabigatrāna ģeometriski vidējā zemākā koncentrācija, kas noteikta dozēšanas intervāla beigās bija vidēji 47,5 ng/ml, bet intervāls 29,6 - 72,2 ng/ml (25. 75. percentīle statistiski).

Pacientiem, kuriem tiek veikta profilaktiska VTE terapija pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas ar 220 mg dabigatrāna eteksilāta vienu reizi dienā:

- dabigatrāna plazmas koncentrācijas 90. percentīle bija 67 ng/ml, nosakot minimālajā līmenī (20 - 28 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) (skatīt 4.4. un 4.9. apakšpunktu);
- aPTL 90. percentīle minimālajā līmenī (20 - 28 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) bija 51 sekunde, kas 1,3 reizes pārsniegta normas augšējo robežu.

Pacientiem, kuriem tika veikta profilaktiska VTE terapija pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas ar 220 mg dabigatrāna eteksilāta vienu reizi dienā, ECT netika noteikts.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Etniskā izcelsme

Klīniski nozīmīgas etniskās atšķirības baltās rases pārstāvjiem, afroamerikāņiem, spāņiem, japāņiem vai ķīniešiem nav novērotas.

Klīniskie pētījumi par VTE profilaksi pēc lielas locītavu protezēšanas operācijas

Divos lielos randomizētos, paralēlu grupu, dubultmaskētos devas apstiprināšanas pētījumos pacienti, kuriem tiek veikta plānveida liela ortopēdiska operācija (ceļa locītavas protezēšanas operācija un gūžas locītavas protezēšanas operācija), saņēma 75 mg vai 110 mg dabigatrāna eteksilāta 1 - 4 stundu laikā pēc operācijas un pēc tam 150 mg vai 220 mg vienu reizi dienā, nodrošinot hemostāzi, vai enoksaparīnu 40 mg dienā pirms operācijas un pēc tam katru dienu.

RE-MODEL pētījumā (ceļa locītavas protezēšana) ārstēšana ilga 6 - 10 dienas un RE-NOVATE pētījumā (gūžas locītavas protezēšana) - 28 - 35 dienas. Kopumā tika ārstēti attiecīgi 2 076 pacienti (celis) un 3 494 (gūža).

Kopējais visa veida VTE (tajā skaitā plaušu embolijas (PE), proksimālas un distālas dziļo vēnu trombozes (DzVT), kā simptomātiskas, tā asimptomātiskas, noteiktas ar parasto venogrāfiju) un citu iemeslu izraisīto nāves gadījumu skaits bija abu pētījumu primārais mērķa kritērijs. Kopējais nozīmīgas VTE (tajā skaitā PE un proksimālas DzVT, kā simptomātiskas, tā asimptomātiskas, noteiktas ar parasto venogrāfiju) un VTE izraisīto nāves gadījumu skaits bija abu pētījumu sekundārais galarezultāts un tiek uzskatīts par klīniski atbilstošu.

Abu pētījumu rezultāti parādīja, ka 220 mg un 150 mg dabigatrāna eteksilāta antitrombotiskais efekts statistiski nav mazāks kā enoksaparīnam attiecībā uz kopējo VTE un visa veida cēloņu mirstību. Rezultāti attiecībā uz nozīmīgu VTE un ar VTE saistītu mirstību 150 mg devai bija nedaudz sliktāki kā enoksaparīnam (13. tabula). Labāki rezultāti bija 220 mg devai, kura attiecībā uz nozīmīgu VTE uzrādīja nedaudz labākus rezultātus nekā enoksaparīns (13. tabula).

Klīniskie pētījumi tika veikti pacientu populācijā ar vidējo vecumu >65 gadiem.

3. fāzes klīniskajos pētījumos netika novērotas atšķirības attiecībā uz efektivitāti un drošumu starp vīriešiem un sievietēm.

RE-MODEL un RE-NOVATE pētījumu populācijā (ārstēti 5 539 pacienti) 51 % vienlaicīgi bija hipertensija, 9 % diabēts, 9 % koronāro artēriju slimība un 20 % venozā nepietiekamība anamnēzē.

Neviena no šīm slimībām neietekmēja dabigatrāna iedarbību attiecībā uz VTE profilaksi vai asiņošanas biežumu.

Nozīmīgu VTE un ar VTE saistītas mirstības vērtējamo rezultātu dati bija homogēni attiecībā uz primāro efektivitātes galarezultātu un ir norādīti 13. tabulā.

Dati par kopējo ar VTE un citiem cēloņiem saistīto mirstību ir norādīti 14. tabulā.

Aprēķinātie nozīmīgas asiņošanas vērtējamie rezultāti ir parādīti tālāk 15. tabulā.

13. tabula. Nozīmīgu VTE un ar VTE saistītas mirstības analīze ārstēšanas periodā RE-MODEL un RE-NOVATE ortopēdiskās ķirurģijas pētījumos

Klīniskais pētījums	Dabigatrāna eteksilāts 220 mg	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg	Enoksaparīns 40 mg
RE-NOVATE (gūžas locītava)			
N	909	888	917
Sastopamība (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Riska attiecība pret enoksaparīnu	0,78	1,09	
95 % TI	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (ceļa locītava)			
N	506	527	511
Sastopamība (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Riska attiecība pret enoksaparīnu	0,73	1,08	
95 % TI	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

14. tabula. Kopējās ar VTE un ar visiem cēloņiem saistītās mirstības analīze ārstēšanas periodā RE-MODEL un RE-NOVATE ortopēdiskās ķirurģijas pētījumos

Klīniskais pētījums	Dabigatrāna eteksilāts 220 mg	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg	Enoksaparīns 40 mg
RE-NOVATE (gūžas locītava)			
N	880	874	897
Sastopamība (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Riska attiecība pret enoksaparīnu	0,9	1,28	
95 % TI	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (ceļa locītava)			
N	503	526	512
Sastopamība (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Riska attiecība pret enoksaparīnu	0,97	1,07	
95 % TI	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

15. tabula. Nozīmīgas asiņošanas gadījumi katras terapijas gadījumā atsevišķi RE-MODEL un RE-NOVATE pētījumos

Klīniskais pētījums	Dabigatrāna eteksilāts 220 mg	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg	Enoksaparīns 40 mg
RE-NOVATE (gūžas locītava)			
Ārstētie pacienti N	1 146	1 163	1 154
NAG skaits N(%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (ceļa locītava)			
Ārstētie pacienti N	679	703	694
NAG skaits N(%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Klīniskie pētījumi par trombembolijas profilaksi pacientiem ar mākslīgiem sirds vārstuliem

II fāzes pētījumā dabigatrāna eteksilātu un varfarīnu lietoja 252 pacientiem pēc nesenas sirds mākslīgā vārstuļa protezēšanas operācijas (vēl atrodoties slimnīcā pēcoperācijas periodā) un pacientiem, kuriem mākslīgā sirds vārstuļa protezēšanas operācija veikta vairāk nekā pirms 3 mēnešiem. Vairāk trombembolijas gadījumu (galvenokārt insultus un simptomātisku/asimptomātisku mākslīgā vārstuļa trombozi) un vairāk asiņošanas gadījumu novēroja ar dabigatrāna eteksilātu nekā ar varfarīnu. Pacientiem agrīnā pēcoperācijas periodā masīvas asiņošanas izpaudās galvenokārt kā hemorāģiskais izsvīdums perikardā, īpaši pacientiem, kuri dabigatrāna eteksilāta lietošanu uzsāka agri (t.i., 3. dienā) pēc sirds mākslīgā vārstuļa protezēšanas operācijas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Klīniskie pētījumi par VTE profilaksi pēc lielas locītavu protezēšanas operācijas

Eiropas zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus atsauces zālēm, kas satur dabigatrāna eteksilātu visās pediatriskās populācijas apakšgrupās trombembolisko notikumu profilaksei indikācijai – VTE primārā profilakse pacientiem, kuriem veikta plānveida pilnīga gūžas locītavas protezēšana vai pilnīga ceļa locītavas protezēšana (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

VTE ārstēšana un recidivējošu VTE profilakse pediatriskiem pacientiem

DIVERSITY pētījums tika veikts, lai pierādītu dabigatrāna eteksilāta efektivitāti un drošumu, salīdzinot ar standarta aprūpi (SA), VTE ārstēšanai pediatriskiem pacientiem vecumā no dzimšanas līdz mazāk nekā 18 gadiem. Pētījums bija izstrādāts kā atklāts, randomizēts, paralēlu grupu, līdzvērtīguma pētījums. Pētījumā iesaistītie pacienti tika randomizēti saskaņā ar 2:1 shēmu, lai saņemtu vai nu dabigatrāna eteksilātu vecumam piemērotā zāļu formā (kapsulas, apvalkotās granulas vai šķīdums iekšķīgai lietošanai) (devas pielāgotas atbilstoši vecumam un ķermeņa masai), vai SA, kas sastāvēja no mazmolekulāriem heparīniem (*low molecular weight heparins* – LMWH) vai K vitamīna antagonistiem (KVA) vai fondaparīnusa (1 pacients 12 gadus vecs). Primārais mērķa kritērijs bija kombinēts mērķa kritērijs ar pacientiem, kuriem trombs pilnībā izzuda, neradās VTE recidīvs un nebija mirstība saistībā ar VTE. Izslēgšanas kritēriji ietvēra aktīvu meningītu, encefālītu un intrakraniālu abscesu.

Kopumā tika randomizēti 267 pacienti. No tiem 176 pacienti tika ārstēti ar dabigatrāna eteksilātu, un 90 pacienti tika ārstēti saskaņā ar SA (1 randomizētais pacients netika ārstēts). 168 pacienti bija vecumā no 12 līdz mazāk nekā 18 gadiem, 64 pacienti – vecumā no 2 līdz mazāk nekā 12 gadiem, un 35 pacienti bija vecumā līdz 2 gadiem.

No 267 randomizētajiem pacientiem 81 pacients (45,8%) dabigatrāna eteksilāta grupā un 38 pacienti (42,2%) SA grupā atbilda kombinētā primārā mērķa kritērija izvirzītajiem kritērijiem (trombs pilnībā izzuda, neradās VTE recidīvs un nebija mirstība saistībā ar VTE). Atbilstošo sastopamības biežumu starpība pierādīja dabigatrāna eteksilāta līdzvērtīgumu SA. Konsekventi rezultāti kopumā tika novēroti arī starp apakšgrupām: netika novērotas būtiskas ārstnieciskās iedarbības atšķirības vecuma, dzimuma,

reģiona un noteiktu riska faktoru apakšgrupās. 3 dažātajos vecuma līmeņos pacientu proporcijas, kas atbilda primārajam efektivitātes mērķa kritērijam attiecīgi dabigatrāna eteksilāta un SA grupās, bija 13/22 (59,1%) un 7/13 (53,8%) pacientiem vecumā no dzimšanas līdz <2 gadiem, 21/43 (48,8%) un 12/21 (57,1%) pacientiem vecumā no 2 līdz <12 gadiem, un 47/112 (42,0%) un 19/56 (33,9%) pacientiem vecumā no 12 līdz <18 gadiem.

Par atzītu smagu asiņošanu tika ziņots 4 pacientiem (2,3%) dabigatrāna eteksilāta grupā un 2 pacientiem (2,2%) SA grupā. Nebija statistiski nozīmīgas atšķirības attiecībā uz laiku līdz pirmajam smagas asiņošanas notikumam. Trīsdesmit astoņiem pacientiem (21,6%) dabigatrāna eteksilāta grupā un 22 pacientiem (24,4%) SA grupā bija atzīti asiņošanas notikumi, kuru lielākā daļa tika klasificēti kā nelieli. Par atzītas smagas asiņošanas gadījuma (*major bleeding event* – MBE) vai klīniski nozīmīgas nelielas (*clinically relevant non-major* – CRNM) asiņošanas (ārstēšanas saņemšanas laikā) kombinētais mērķa kritērijs tika ziņots 6 (3,4%) pacientiem dabigatrāna eteksilāta grupā un 3 pacientiem (3,3%) SA grupā.

Lai novērtētu dabigatrāna eteksilāta drošumu recidivējošu VTE profilaksei pediatriem pacientiem vecumā no dzimšanas līdz mazāk nekā 18 gadiem, tika veikts atklāts, vienas grupas drošuma prospektīva kohorta, daudzcentru III fāzes pētījums (1160.108). Pētījumā bija atļauts iekļaut pacientus, kuriem bija nepieciešama turpmāka antikoagulācijas terapija pastāvoša klīniskā riska faktora dēļ pēc apstiprinātu VTE sākotnējās ārstēšanas pabeigšanas (vismaz 3 mēnešus) vai pēc DIVERSITY pētījuma pabeigšanas.

Pētījumam piemēroti pacienti saņēma vecumam un ķermeņa masai pielāgotas dabigatrāna eteksilāta devas, vecumam piemērotā zāļu formā (kapsulas, apvalkotas granulas vai šķīdums iekšķīgai lietošanai), līdz klīniskais riska faktors izzuda vai līdz maksimāli 12 mēnešiem. Pētījuma primārie mērķa kritēriji bija VTE recidīvs, smagas un nelielas asiņošanas notikumi un mirstība (kopumā un saistībā ar trombotiskiem vai trombemboliskiem notikumiem) pēc 6 un 12 mēnešiem. Iznākuma notikumus par tādiem atzina neatkarīga, maskēta atzīšanas komiteja.

Kopumā pētījumā dalību uzsāka 214 pacienti, no tiem 162 pacienti – 1. vecuma līmenī (vecumā no 12 līdz mazāk nekā 18 gadiem), 43 pacienti – 2. vecuma līmenī (vecumā no 2 līdz mazāk nekā 12 gadiem) un 9 pacienti – 3. vecuma līmenī (vecumā no dzimšanas līdz mazāk nekā 2 gadiem). Ārstēšanas saņemšanas periodā 3 pacientiem (1,4%) bija atzīšanas komitejas apstiprināts VTE recidīvs pirmajos 12 mēnešos pēc ārstēšanas uzsākšanas.

Atzīšanas komitejas apstiprināti asiņošanas notikumi ārstēšanas saņemšanas periodā tika ziņoti 48 pacientiem (22,5%) pirmajos 12 mēnešos. Lielākā daļa asiņošanas notikumu bija nelieli. 3 pacientiem (1,4%) atzīšanas komitejas apstiprināts smagas asiņošanas notikums radās pirmajos 12 mēnešos. 3 pacientiem (1,4%) par atzīšanas komitejas apstiprinātu CRNM asiņošanu tika ziņots pirmajos 12 mēnešos.

Ārstēšanas saņemšanas laikā netika konstatēti nāves gadījumi. Ārstēšanas saņemšanas periodā 3 pacientiem (1,4%) radās pēctrombozes sindroms (*post-thrombotic syndrome* – PTS) vai PTS pasliktinājās pirmajos 12 mēnešos.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc perorālas lietošanas dabigatrāna eteksilāts tiek strauji un pilnīgi pārvērsts par dabigatrānu, kas ir aktīvā forma plazmā. Priekšzāļu dabigatrāna eteksilāta šķelšana esterāžu katalizētā hidrolīzē līdz aktīvajai vielai dabigatrānam ir galvenā metaboliskā reakcija. Dabigatrāna absolūtā bioloģiskā pieejamība pēc perorālas dabigatrāna eteksilāta lietošanas bija aptuveni 6,5 %.

Pēc iekšķīgas dabigatrāna eteksilāta lietošanas veselīgiem brīvprātīgajiem dabigatrāna farmakokinētikai raksturīga strauja koncentrācijas palielināšanās plazmā, C_{max} sasniedzot 0,5 - 2,0 stundas pēc lietošanas.

Uzsūkšanās

Pētījumā, kurā tika vērtēta dabigatrāna eteksilāta uzsūkšanās 1 - 3 stundas pēc operācijas, tika konstatēta salīdzinoši lēna uzsūkšanās, salīdzinot ar uzsūkšanos veseliem brīvprātīgajiem, turklāt raksturīga vienmērīga koncentrācijas un laika līkne bez liela koncentrācijas maksimuma plazmā. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 6 stundas pēc lietošanas pēcoperācijas periodā blakusfaktoru, piemēram, anestēzijas, gastrointestinālas parēzes un ķirurģiskās iejaukšanās, ietekmes dēļ, kas nav atkarīga no perorālās zāļu formas. Turpmākā pētījumā tika pierādīts, ka lēna un aizkavēta uzsūkšanās parasti raksturīga tikai operācijas dienā. Turpmākās dienās dabigatrāna uzsūkšanās ir strauja, un maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 2 stundās pēc zāļu lietošanas.

Pārtika neietekmē dabigatrāna eteksilāta biopieejamību, taču aizkavē laiku līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā par 2 stundām.

C_{max} un AUC bija proporcionāls devai.

Lietojot kapsulas perorāli bez hidroksipropilmetilcelulozes (HPMC) apvalka, biopieejamība var paaugstināties līdz 75 % pēc vienreizējas devas lietošanas un 37 % - līdzsvara koncentrācijā, salīdzinot ar standarta kapsulu. Tādēļ vienmēr jāsaglabā HPMC kapsulu integritāte, lai izvairītos no ārstēšanās laikā netīši paaugstinātas dabigatrāna eteksilāta biopieejamības (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Tika konstatēta zema (34 - 35 %), no koncentrācijas neatkarīga dabigatrāna piesaistīšanās pie cilvēka plazmas proteīniem. Dabigatrāna izklijes tilpums ir 60 - 70 litru, kas pārsniedz kopējo organisma šķidruma daudzumu un liecina par vidēju dabigatrāna izklijas audos.

Biotransformācija

Dabigatrāna metabolisms un izvadīšana tika pētīta pēc vienas radioaktīvi iezīmēta dabigatrāna devas intravenozas ievadīšanas veseliem vīriešiem. Pēc intravenozas devas ievadīšanas dabigatrāna radītā radioaktivitāte tika izvadīta galvenokārt ar urīnu (85 %). Ar izkārnījumiem tika izvadīti 6 % lietotās devas. 168 stundas pēc devas ievadīšanas kopējā izvadītā radioaktivitāte bija 88 - 94 % ievadītās devas.

Dabigatrāns tiek konjugēts, veidojot farmakoloģiski aktīvus acilglikuronīdus. Ir četri izomēri - 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglikuronīdi, un katrs no tiem veido mazāk par 10 % kopējā dabigatrāna plazmā. Citu metabolītu zīmju daudzums bija nosakāms tikai ar ļoti jutīgām analīzes metodēm. Dabigatrāns tiek izvadīts galvenokārt nemainītā veidā ar urīnu ar aptuveno ātrumu 100 ml/min, kas atbilst glomerulārās filtrācijas ātrumam.

Eliminācija

Dabigatrāna koncentrācija plazmā bieksponenciāli samazinās ar vidējo terminālo pusperiodu 11 stundas veseliem gados vecākiem indivīdiem. Pēc vairāku devu lietošanas novēroja aptuveni 12 - 14 stundas ilgu terminālo pusperiodu. Eliminācijas pusperiods nebija atkarīgs no devas. Eliminācijas pusperiods ir pagarināts nieru darbības traucējumu gadījumā, kā parādīts 16. tabulā.

Īpašas pacientu grupas

Nieru mazspēja

I fāzes pētījumos dabigatrāna kopējā iedarbība (AUC) pēc perorālas dabigatrāna eteksilāta lietošanas pieaugušiem brīvprātīgajiem ar vidēji smagu nieru mazspēju (CrCL starp 30 un 50 ml/min) ir aptuveni 2,7 reizes lielāka nekā brīvprātīgajiem bez nieru mazspējas.

Nelielam pieaugušu brīvprātīgo skaitam ar smagu nieru mazspēju (CrCL 10 - 30 ml/min) dabigatrāna kopējā iedarbība (AUC) bija aptuveni 6 reizes lielāka un eliminācijas pusperiods aptuveni 2 reizes ilgāks nekā tas, kas novērots populācijā bez nieru mazspējas (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

16. tabula. Kopējā dabigatrāna eliminācijas pusperiods veselīgiem cilvēkiem un cilvēkiem ar nieru darbības traucējumiem

Glomerulārās filtrācijas ātrums (CrCL) [ml/min]	g vid. (gCV%; diapazons) eliminācijas pusperiods [h]
≥80	13,4 (25,7 %; 11,0 - 21,6)
≥50 - <80	15,3 (42,7 %; 11,7 - 34,1)
≥30 - <50	18,4 (18,5 %; 13,3 - 23,0)
<30	27,2 (15,3 %; 21,6 - 35,0)

Turklāt dabigatrāna iedarbība (pie minimālās un maksimālās koncentrācijas) tika vērtēta prospektīvā, atklātā, randomizētā farmakokinētikas pētījumā NVPMpacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (definēti kā kreatinīna klīrenss [CrCL] 15 - 30 ml/min), kuri saņēma dabigatrāna eteksilātu 75 mg divas reizes dienā.

Lietojot šo shēmu, ģeometriskā vidējā minimālā koncentrācija bija 155 ng/ml (gCV 76,9 %), ko noteica tieši pirms nākamās devas lietošanas, un ģeometriskā vidējā maksimālā koncentrācija bija 202 ng/ml (gCV 70,6 %), ko noteica divas stundas pēc pēdējās devas lietošanas.

Dabigatrāna izvadīšana hemodialīzē tika pētīta 7 pieaugušiem pacientiem ar terminālu nieru slimību (*end-stage renal disease- ESRD*) un bez priekškambaru mirdzaritmijas. Dialīze tika veikta ar dializāta plūsmu 700 ml/min, četras stundas ar asins plūsmas ātrumu 200 ml/min. vai 350 - 390 ml/min. Tādējādi tika izvadīts attiecīgi 50 % līdz 60 % dabigatrāna koncentrācijas. Dialīzē izvadītais vielas daudzums ir proporcionāls asins plūsmas ātrumam līdz pat asins plūsmas ātrumam 300 ml/min. Dabigatrāna antikoagulējošā darbība pavājinājās līdz ar koncentrācijas samazināšanos plazmā, un FK/FD attiecību šī procedūra neietekmēja.

Gados vecāki pacienti

Specifiskos I fāzes farmakokinētikas pētījumos ar gados vecākiem indivīdiem novērota AUC palielināšanās par 40 - 60 % un C_{max} palielināšanās par vairāk nekā 25 % salīdzinājumā ar jaunākiem indivīdiem.

Vecuma ietekme uz dabigatrāna iedarbības līmeni apstiprināta RE-LY pētījumā, kurā pacientiem, kuru vecums bija ≥75 gadi, zemākā koncentrācija bija aptuveni par 31 % augstāka, bet pacientiem, kuru vecums bija <65 gadi, -aptuveni par 22 % zemāka nekā pacientiem vecumā no 65 līdz 75 gadiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

12 pieaugušiem indivīdiem ar vidēji smagu aknu mazspēju (*Child Pugh B*) netika konstatētas dabigatrāna kopējās iedarbības pārmaiņas salīdzinājumā ar 12 kontrolgrupas pārstāvjiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ķermeņa masa

Pieaugušiem pacientiem ar ķermeņa masu >100 kg dabigatrāna zemākā koncentrācija bija aptuveni par 20 % zemāka nekā pacientiem ar ķermeņa masu 50 - 100 kg robežās. Vairums (80,8 %) pacientu bija ≥50 kg un <100 kg kategorijā, un skaidras atšķirības netika konstatētas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Pieejami ierobežoti klīniskie dati par pieaugušiem pacientiem, kuru ķermeņa masa ir <50 kg.

Dzimums

Primārajos VTE profilakses pētījumos aktīvās vielas iedarbība sievietēm bija par aptuveni 40 % - 50 % lielāka, un devas pielāgošanu neiesaka.

Etniskā izcelsme

Klīniski nozīmīgas etniskās atšķirības dabigatrāna farmakokinētikā un farmakodinamikā baltās rases pārstāvjiem, afroamerikāņiem, spāņiem, japāņiem vai ķīniešiem nav novērotas.

Pediatriskā populācija

Iekšķīgi lietojot dabigatrāna eteksilātu saskaņā ar protokolā definēto dozēšanas algoritmu, radās iedarbība tādās pašās robežās, kādu novēroja pieaugušajiem ar DzVT/PE. Vadoties pēc DIVERSITY un 1160.108 pētījumu apkopotās farmakokinētikas datu analīzes, novērotās vidējās ģeometriskās zemākās koncentrācijas bija 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml un 99,1 ng/ml attiecīgi 0 līdz <2 gadus veciem, 2 līdz <12 gadus veciem un 12 līdz <18 gadus veciem pediatriskiem VTE pacientiem.

Farmakokinētiska mijiedarbība

In vitro mijiedarbības pētījumos nav konstatēta nekāda galveno citohroma P450 izoenzīmu inhibīcija vai indukcija. Tas ir apstiprināts *in vivo* pētījumos veselīem brīvprātīgajiem, kuriem nekonstatēja nekādu mijiedarbību starp šo terapiju un šādām aktīvām vielām: atorvastatīns (CYP3A4), digoksīns (P-gp transportvielas mijiedarbība) un diklofenaks (CYP2C9).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos novēroto iedarbību radīja dabigatrāna pārmērīga farmakodinamiskā iedarbība.

Ietekme uz mātīšu fertilitāti, lietojot zāles pa 70 mg/kg (piecas reizes pārsniedz iedarbību plazmā pacientiem), izpaudās ar implantācijas biežuma mazināšanos un biežāku augļa zaudēšanu pirms implantācijas. Žurkām un trušiēm devās, kas bija toksiskas mātītēm (5 - 10 reizes pārsniedza iedarbības apjomu plazmā pacientiem), tika novērota augļa ķermeņa masas un dzīvotspējas mazināšanās, kā arī augļu atšķirību palielināšanās. Prenatālajā un postnatālā pētījumā embriju mirstības palielināšanās tika novērota pēc devām, kas bija toksiskas mātītēm (deva atbilst iedarbības līmenim plazmā, kas ir 4 reizes lielāks par pacientiem novēroto).

Dzīvnieku mazuļu toksicitātes pētījumā, kas tika veikts ar Han Wistar žurkām, mirstība bija saistīta ar asiņošanas notikumiem pie līdzīga iedarbības līmeņa, pie kāda asiņošana tika novērota pieaugušiem dzīvniekiem. Tiek uzskatīts, ka gan pieaugušām žurkām, gan žurku mazuļiem mirstība ir saistīta ar pārmērīgu dabigatrāna farmakoloģisko aktivitāti, kopā ar mehāniska spēka pielietošanu devas ievadīšanas un ar dzīvnieku veikto manipulāciju laikā. Mazuļu toksicitātes pētījuma dati nenorāda ne uz paaugstinātu jutību pret toksicitāti, ne jebkādu toksicitāti, kas ir specifiska dzīvnieku mazuļiem.

Toksikoloģijas pētījumos ar žurkām un pelēm visā to dzīves garumā dabigatrānam netika konstatēta tumorigēna iedarbība, lietojot maksimālās devas līdz 200 mg/kg.

Dabigatrāns, dabigatrāna eteksilāta mesilāta aktīvā daļa, ir noturīgs apkārtējā vidē.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Vīnskābe (E334)

Hipromeloze (E464)

Talks (E553b)

Hidroksipropilceluloze (E463)

Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)

Magnija stearāts (E572)

Kapsulas apvalks

Titāna dioksīds (E171)

Hipromeloze (E464)

Melnā apdrukas tinte

Šellaka (E904)

Propilēnglikols (E1520)

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Kālija hidroksīds (E525)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Pudele: pēc pudeles atvēršanas zāles jāizlieto 60 dienu laikā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

OPA/Al/desikanta PE-PET/Al/PE blisteri, kas satur 10, 30 un 60 cietās kapsulas, kastītē.

OPA/Al/desikanta PE-PET/Al/PE perforēti dozējamu vienību blisteri, kas satur 10x1, 30x1 un 60x1 cietās kapsulas, kastītē.

Polipropilēna pudele ar bērniem neatveramu vāciņu, kas satur 60 cietās kapsulas, kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039

Spānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2023. gada 26. maijs.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dabigatran etexilate Accord 110 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur dabigatrāna eteksilāta mezilātu, kas atbilst 110 mg dabigatrāna eteksilāta (*dabigatranum etexilatum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula).

“1” izmēra (aptuveni 19 × 7 mm) kapsula ar baltu, necaurspīdīgu vāciņu, ar melnas tintes uzdruku “MD” un baltu, necaurspīdīgu korpusu ar melnas tintes uzdruku “110”, kas satur baltas līdz gaiši dzeltenas krāsas pelešu un gaiši dzeltenas krāsas granulu maisījumu.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Venozu trombembolisku notikumu (*venous thromboembolic events* – VTE) primāra profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem veikta plānveida pilnīga gūžas locītavas protezēšana vai pilnīga ceļa locītavas protezēšana.

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju (NVPM) ar vienu vai vairākiem riska faktoriem, tādiem kā pārciests insults vai tranzitora išēmijas lēkme (TIL); vecums ≥ 75 gadi; sirds mazspēja ($\geq$ II. pakāpe NYHA- *New York Heart Association*); cukura diabēts; hipertensija.

Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE profilakse pieaugušajiem.

VTE ārstēšana un recidivējošu VTE profilakse pediatriskiem pacientiem no brīža, kad viņš var norīt mīkstu ēdienu līdz vecumam, kas mazāks par 18 gadiem.

Informāciju par vecumam piemērotām zāļu devas formām skatīt 4.2. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Dabigatran etexilate Accord cietās kapsulas var lietot pieaugušajiem un pediatriskiem pacientiem no 8 gadu vecuma, kuri spēj norīt veselās kapsulas. Šai populācijai var būt piemērotas arī citas zāļu formas, piemēram, apvalkotās granulas, kuras var lietot bērniem, kuri jaunāki par 12 gadiem, tiklīdz bērns spēj norīt mīkstu ēdienu.

Mainot lietoto zāļu formu, var būt nepieciešams mainīt noteikto devu. Deva, kas norādīta attiecīgajā devu tabulā, jānosaka atbilstoši bērna ķermeņa masai un vecumam.

VTE primārā profilakse ortopēdiskā ķirurģijā

Dabigatrāna eteksilāta ieteicamās devas un terapijas ilgums VTE primārajā profilaksē ortopēdiskā ķirurģijā attēlotas 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamās devas un terapijas ilgums VTE primārajā profilaksē ortopēdiskā ķirurģijā

	Ārstēšanas uzsākšana operācijas dienā 1 - 4 stundas pēc operācijas pabeigšanas	Uzturošā deva, sākot ar pirmo dienu pēc operācijas	Uzturošās devas lietošanas ilgums
Pacienti pēc plānveida ceļa locītavas protezēšanas	viena 110 mg dabigatrāna eteksilāta kapsula	220 mg dabigatrāna eteksilāta vienu reizi dienā, lietojot 2 kapsulas pa 110 mg	10 dienas
Pacienti pēc plānveida gūžas locītavas protezēšanas			28 - 35 dienas
<u>Ieteicama devas samazināšana</u>			
Pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss (CrCL) 30 - 50 ml/min)	viena 75 mg dabigatrāna eteksilāta kapsula	150 mg dabigatrāna eteksilāta vienu reizi dienā, lietojot 2 kapsulas pa 75 mg	10 dienas (pēc ceļa locītavas protezēšanas) vai 28 - 35 dienas (pēc gūžas locītavas protezēšanas)
Pacienti, kuri lieto verapamilu*, amiodaronu, hinidīnu			
75 gadus veci vai vecāki pacienti			

*Informāciju par pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kurus ārstē vienlaicīgi ar verapamilu, skatīt apakšpunktā „Īpašas pacientu grupas”.

Abu protezēšanas veidu gadījumā, ja hemostāze nav nodrošināta, terapijas sākšana jāaizkavē. Ja terapija netiek sākota operācijas dienā, tā jāsāk ar 2 kapsulām vienu reizi dienā.

Nieru darbības novērtējums pirms dabigatrāna eteksilāta lietošanas un dabigatrāna eteksilāta lietošanas laikā

Visiem pacientiem un īpaši gados vecākiem pacientiem (>75 gadi), jo šajā vecuma grupā var būt bieži sastopami nieru darbības traucējumi:

- pirms dabigatrāna eteksilāta terapijas uzsākšanas jānovērtē nieru darbība, aprēķinot kreatinīna klīrensu (CrCL), lai izslēgtu smagus nieru darbības traucējumus (CrCL <30 ml/min) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu);
- ārstēšanas laikā nieru darbība jānovērtē arī tādās klīniskajās situācijās, kad ir aizdomas par pavājinātu nieru darbību (kā hipovolēmija, dehidratācija, un dažos zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumos).

Nieru darbības novērtēšanai (CrCL ml/min) jālieto *Cockcroft-Gault* metode.

Izlaista deva

Ieteicams turpināt lietot atlikušās dabigatrāna eteksilāta dienas devas tajā pašā laikā nākamajā dienā.

Nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās devas.

Dabigatrāna eteksilāta lietošanas pārtraukšana

Ārstēšanu ar dabigatrāna eteksilātu nedrīkst pārtraukt, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Pacienti jābrīdina, ka viņiem jāsažinās ar ārstējošo ārstu, ja parādās kuņģa-zarnu trakta simptomi, piemēram, dispepsija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pāreja

No dabigatrāna eteksilāta terapijas uz parenterālu antikoagulantu:
pirms pāriet no dabigatrāna eteksilāta uz parenterālu antikoagulantu, ieteicams nogaidīt 24 stundas pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

No parenterālas antikoagulantu terapijas uz dabigatrāna eteksilātu:
jāpārtrauc parenterālā antikoagulanta lietošana un dabigatrāna eteksilāts jāsāk lietot 0 - 2 stundas pirms aizvietojamās terapijas nākamās devas lietošanas laika vai tās pārtraukšanas brīdī, ja tiek veikta nepārtraukta terapija (piemēram, intravenozs nefrakcionētais heparīns (NFH)) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL <30 ml/min) terapija ar dabigatrāna eteksilātu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL 30 - 50 ml/min) ieteicama devas samazināšana (skatīt 1. tabulu iepriekš un 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Dabigatrāna eteksilāta un vieglu līdz vidēji spēcīgu P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoru, piemēram, amiodarona, hinidīna vai verapamila, vienlaicīga lietošana

Deva ir jāsamazina, kā norādīts 1. tabulā (skatīt arī 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Šajā gadījumā dabigatrāna eteksilāts un šīs zāles jālieto vienlaicīgi.

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kurus ārstē vienlaicīgi ar verapamilu, jāapsver dabigatrāna eteksilāta devas samazināšana līdz 75 mg dienā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem, kuri vecāki par 75 gadiem, ieteicama devas samazināšana (skatīt 1. tabulu iepriekš un 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Ķermeņa masa

Ir ļoti maz klīniskās pieredzes ar zāļu lietošanu ieteicamā devā pacientiem, kuru ķermeņa masa ir <50 kg vai >110 kg. Ievērojot pieejamos klīniskos un kinētiskos datus, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu), bet ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzimums

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Dabigatrāna eteksilāts nav piemērots lietošanai pediatriskā populācijā VTE primārās profilakses indikācijā pacientiem, kuriem veikta plānveida pilnīga gūžas locītavas protezēšana vai pilnīga ceļa locītavas protezēšana.

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar NVPM un vienu vai vairākiem riska faktoriem (SPAF)

DzVT un PE ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE profilakse pieaugušajiem (DzVT/PE)

Dabigatrāna eteksilāta ieteicamās devas SPAF, DzVT un PE indikācijas gadījumā ir attēlotas 2. tabulā.

2. tabula. Ieteicamās devas SPAF, DzVT un PE indikācijas gadījumā

	Ieteicamās devas
Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar NVPM, kuriem ir viens vai vairāki riska faktori (SPAF)	300 mg dabigatrāna eteksilāta, lietojot pa vienai 150 mg kapsulai divas reizes dienā
DzVT un PE ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE profilakse pieaugušajiem (DzVT/PE)	300 mg dabigatrāna eteksilāta, lietojot pa vienai 150 mg kapsulai divas reizes dienā pēc vismaz 5 dienu ārstēšanas ar parenterālu antikoagulantu
<u>Ieteicama devas samazināšana</u>	
80 gadus veci vai vecāki pacienti	220 mg dabigatrāna eteksilāta dienas deva, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā
Pacienti, kuri vienlaicīgi lieto verapamilu	
<u>Apsverama devas samazināšana</u>	
Pacienti 75 - 80 gadu vecumā	Jāizvēlas 300 mg vai 220 mg dabigatrāna eteksilāta dienas deva, pamatojoties uz trombembolijas riska un asiņošanas riska izvērtējumu konkrētajam pacientam
Pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss CrCL 30 - 50 ml/min)	
Pacienti ar gastrītu, ezofagītu vai gastroezofageālo atvilti	
Citi pacienti ar paaugstinātu asiņošanas risku	

Ieteikums DzVT/ PE pacientiem lietot 220 mg dabigatrāna eteksilāta pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā ir pamatots ar farmakokinētiskām un farmakodinamiskām analīzēm un nav pētīts šajā klīniskajā situācijā. Skatīt zemāk un 4.4., 4.5., 5.1. un 5.2. apakšpunktā.

Pacientiem jānorāda, ka dabigatrāna eteksilāta nepanesības gadījumā viņiem nekavējoties jāsazinās ar ārstējošo ārstu, lai veiktu pāreju uz citu pieņemamu ārstēšanu ar priekškambaru mirdzaritmiju saistīta insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei vai DzVT/PE.

Nieru darbības novērtējums pirms lietošanas un dabigatrāna eteksilāta lietošanas laikā

Visiem pacientiem un īpaši gados vecākiem pacientiem (>75 gadi), jo šajā vecuma grupā var būt bieži sastopami nieru darbības traucējumi:

- pirms dabigatrāna eteksilāta terapijas uzsākšanas jānovērtē nieru darbība, aprēķinot kreatinīna klīrensu (CrCL), lai izslēgtu smagus nieru darbības traucējumus (CrCL <30 ml/min) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu);
- ārstēšanas laikā nieru darbība jānovērtē arī tādās klīniskajās situācijās, kad ir aizdomas par pavājinātu nieru darbību (kā hipovolēmija, dehidratācija, un dažos zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumos).

Papildus prasības pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem virs 75 gadu vecuma:

- ārstēšanas laikā ar dabigatrāna eteksilātu nieru darbība jānovērtē vismaz vienu reizi gadā, vai biežāk pēc nepieciešamības tādās klīniskajās situācijās, kad ir aizdomas par pavājinātu vai traucētu nieru darbību (kā hipovolēmija, dehidratācija, un dažos zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumos).

Nieru darbības novērtēšanai (CrCL ml/min) jālieto *Cockcroft-Gault* metode.

Lietošanas ilgums

Dabigatrāna eteksilāta lietošanas ilgums SPAF, DzVT un PE indikācijas gadījumā ir attēlots 3. tabulā.

3. tabula. Lietošanas ilgums SPAF un DzVT/PE indikācijas gadījumā

Indikācija	Lietošanas ilgums
SPAF	Terapija jāturpina ilgstoši.
DzVT/PE	Terapijas ilgums jānosaka individuāli pēc rūpīgas ārstēšanas sniegto ieguvumu izvērtēšanas salīdzinājumā ar asiņošanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Īslaicīga terapija (vismaz 3 mēneši) jāizvēlas īslaicīgu riska faktoru gadījumā (piemēram, nesena operācija, trauma, imobilizācija), un ilgāka ārstēšana jāizvēlas pastāvīgu riska faktoru vai idiopātiskas DzVT vai PE gadījumā.

Izlaista deva

Aizmirstu dabigatrāna eteksilāta devu var lietot līdz brīdim, kad līdz nākamajai plānotajai lietošanas reizei palikušas 6 stundas. Ja līdz nākamajai plānotajai lietošanas reizei palicis mazāk par 6 stundām, aizmirstā deva jāizlaiž.

Nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās devas.

Dabigatrāna eteksilāta lietošanas pārtraukšana

Ārstēšanu ar dabigatrāna eteksilātu nedrīkst pārtraukt, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Pacienti jābrīdina, ka viņiem jāsaazinās ar ārstējošo ārstu, ja parādās kuņģa-zarnu trakta simptomi, piemēram, dispepsija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pāreja

No dabigatrāna eteksilāta terapijas uz parenterālu antikoagulantu:
pirms pāriet no dabigatrāna eteksilāta uz parenterālu antikoagulantu, ieteicams nogaidīt 12 stundas pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

No parenterālas antikoagulantu terapijas uz dabigatrāna eteksilātu:
jāpārtrauc parenterālā antikoagulanta lietošana un dabigatrāna eteksilāts jāsāk lietot 0 - 2 stundas pirms aizvietojamās terapijas nākamās devas lietošanas laika vai tās pārtraukšanas brīdī, ja tiek veikta nepārtraukta terapija (piemēram, intravenozs nefrakcionētais heparīns (NFH)) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

No dabigatrāna eteksilāta terapijas uz K vitamīna antagonistiem (KVA):
pamatojoties uz CrCL, KVA uzsākšana jāpielāgo šādi:

- CrCL ≥ 50 ml/min, KVA jāsāk lietot 3 dienas pirms dabigatrāna eteksilāta pārtraukšanas;
- CrCL ≥ 30 - <50 ml/min, KVA jāsāk lietot 2 dienas pirms dabigatrāna eteksilāta pārtraukšanas.

Tā kā dabigatrāna eteksilāts var ietekmēt starptautisko normalizēto attiecību (*international normalised ratio*-INR), INR KVA ietekmi labāk uzrādīs tikai pēc tam, kad dabigatrāna eteksilāta lietošana būs pārtraukta vismaz divas dienas. Līdz tam INR jāvērtē piesardzīgi.

No KVA uz dabigatrāna eteksilātu:

KVA lietošana jāpārtrauc. Dabigatrāna eteksilātu var lietot, tiklīdz INR ir <2,0.

Kardioversija (SPAF)

Kardioversijas procedūras laikā pacienti var turpināt lietot dabigatrāna eteksilātu.

Katetra ablācijas procedūra ātriju fibrilācijas ārstēšanai (SPAF)

Dati par dabigatrāna eteksilāta lietošanu 110 mg divas reizes dienā nav pieejami.

Perkutānā koronārā intervence (PKI) ar stentēšanu (SPAF)

Pacientus ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju, kuriem tiek veikta PKI ar stentēšanu, drīkst ārstēt ar dabigatrāna eteksilātu kombinācijā ar antiagregantiem pēc hemostāzes nodrošināšanas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Informāciju par devu pielāgošanu šai pacientu grupai skatīt 2. tabulā iepriekš.

Pacienti ar asiņošanas risku

Pacienti ar paaugstinātu asiņošanas risku (skatīt 4.4., 4.5., 5.1. un 5.2. apakšpunktu) rūpīgi klīniski jānovēro (kontrolējot asiņošanas vai anēmijas pazīmes). Pēc ārsta ieskatiem jālemj par devas pielāgošanu, pamatojoties uz iespējamā ieguvuma un riska izvērtējumu konkrētajam pacientam (skatīt 2. tabulu iepriekš). Koagulācijas tests (skatīt 4.4. apakšpunktu) var palīdzēt apzināt pacientus, kuriem ir paaugstināts asiņošanas risks pārmēru intensīvas dabigatrāna iedarbības dēļ. Ja pacientiem ar augstu asiņošanas risku konstatē pārmēru intensīvu dabigatrāna iedarbību, ieteicama samazināta 220 mg deva, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā. Ja rodas klīniski nozīmīga asiņošana, ārstēšana jāpārtrauc.

Pacientiem ar gastrītu, ezofagītu vai gastroezofageālo atvilkni var apsvērt devas samazināšanu, jo viņiem ir paaugstināts apjomīgas kuņģa-zarnu trakta asiņošanas risks (skatīt 2. tabulu iepriekš un 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL <30 ml/min) terapija ar dabigatrāna eteksilātu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (CrCL 50 - ≤80 ml/min) devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL 30 - 50 ml/min) rekomendējamā dabigatrāna eteksilāta dienas deva arī ir 300 mg, lietojot pa 150 mg kapsulām divas reizes dienā. Tomēr pacientiem ar paaugstinātu asiņošanas risku jāapsver devas samazināšana līdz 220 mg dienā, lietojot 110 mg divas reizes dienā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Rūpīga klīniska uzraudzība ir ieteicama pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Dabigatrāna eteksilāta un vieglu līdz vidēji spēcīgu P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoru, piemēram, amiodarona, hinidīna vai verapamila, vienlaicīga lietošana

Devas pielāgošana nav nepieciešama vienlaicīgai lietošanai ar amiodaronu vai hinidīnu (skatīt 4.4., 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Devas samazināšana ieteicama pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem verapamilu (skatīt 2. tabulu iepriekš un 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Šajos gadījumos dabigatrāna eteksilāts un verapamils jālieto vienlaicīgi.

Ķermeņa masa

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu), bet ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība pacientiem ar ķermeņa masu <50 kg (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzimums

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Dabigatrāna eteksilāts nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā insulta un sistēmiskas embolijas profilakses indikācijā pacientiem ar NVPM.

VTE ārstēšana un recidivējošu VTE profilakse pediātriskiem pacientiem

Lai ārstētu VTE pediātriskiem pacientiem, ārstēšana jāuzsāk pēc vismaz 5 dienu ārstēšanas ar parenterālu antikoagulantu. Lai veiktu recidivējošu VTE profilaksi, ārstēšana jāuzsāk pēc iepriekšējās ārstēšanas beigām.

Dabigatrāna eteksilāta kapsulas jālieto divas reizes dienā, viena deva – no rīta un viena deva – vakarā, aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Dozēšanas intervālam jābūt pēc iespējas tuvākam 12 stundām.

Dabigatrāna eteksilāta kapsulu ieteicamā deva tiek noteikta, vadoties pēc pacienta ķermeņa masas un vecuma, kā attēlots 4. tabulā. Ārstēšanai turpinoties, deva jāpielāgo atbilstoši ķermeņa masai un vecumam.

Ķermeņa masas un vecuma kombinācijām, kas nav norādītas dozēšanas tabulā, dozēšanas ieteikumus nevar sniegt.

4. tabula. Dabigatrāna eteksilāta reizes un kopējā dienas deva miligramos (mg) attiecībā pret pacienta ķermeņa masu kilogramos (kg) un vecumu gados

Ķermeņa masas/vecuma kombinācijas		Vienreizēja deva mg	Kopējā dienas deva mg
Ķermeņa masa kg	Vecums gados		
no 11 līdz < 13 gadiem	no 8 līdz < 9 gadiem	75	150
no 13 līdz < 16 gadiem	no 8 līdz < 11 gadiem	110	220
no 16 līdz < 21 gadiem	no 8 līdz < 14 gadiem	110	220
no 21 līdz < 26 gadiem	no 8 līdz < 16 gadiem	150	300
no 26 līdz < 31 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	150	300
no 31 līdz < 41 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	185	370
no 41 līdz < 51 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	220	440
no 51 līdz < 61 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	260	520
no 61 līdz < 71 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	300	600
no 71 līdz < 81 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	300	600
>81	no 10 līdz < 18 gadiem	300	600

Vienreizējas devas, kurām nepieciešamas vairāk nekā vienas kapsulas kombinācijas:

300 mg: divas 150 mg kapsulas vai
četras 75 mg kapsulas
260 mg: viena 110 mg plus viena 150 mg kapsula vai
vienu 110 mg plus divas 75 mg kapsulas
220 mg: divas 110 mg kapsulas
185 mg: vienu 75 mg plus vienu 110 mg kapsulu
150 mg: vienu 150 mg kapsulu vai
divas 75 mg kapsulas

Nieru darbības novērtējums pirms lietošanas un lietošanas laikā

Pirms ārstēšanas uzsākšanas jānosaka aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (estimated glomerular filtration rate – eGFR), izmantojot Švarca (Schwartz) formulu (jāprecizē, kādu metodi kreatinīna novērtēšanai izmanto vietējā laboratorija).

Pediātriskiem pacientiem ar eGFR <50 ml/min/1,73m² terapija ar dabigatrāna eteksilātu ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacienti ar eGFR ≥50 ml/min/1,73m² jāārstē ar devu atbilstoši 4. tabulai.

Ārstēšanas laikā nieru darbība jānovērtē tādās klīniskajās situācijās, kad ir aizdomas par pavājinātu vai traucētu nieru darbību (kā hipovolēmija, dehidratācija, un dažos zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumos utt.).

Lietošanas ilgums

Terapijas ilgums jānosaka individuāli vadoties pēc ieguvuma-riska novērtējuma.

Izlaista deva

Aizmirstu dabigatrāna eteksilāta devu var lietot līdz brīdim, kad līdz nākamajai plānotajai lietošanas reizei palikušas 6 stundas. Ja līdz nākamajai plānotajai lietošanas reizei palicis mazāk par 6 stundām, aizmirstā deva jāizlaiž.

Nekad nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstas individuālas devas.

Dabigatrāna eteksilāta lietošanas pārtraukšana

Ārstēšanu ar dabigatrāna eteksilātu nedrīkst pārtraukt, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Pacienti vai viņu aprūpētāji jābrīdina, ka viņiem jāsažinās ar ārstējošo ārstu, ja pacientam parādās kuņģa-zarnu trakta simptomi, piemēram, dispepsija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pāreja

No dabigatrāna eteksilāta terapijas uz parenterālu antikoagulantu:
pirms pāriet no dabigatrāna eteksilāta uz parenterālu antikoagulantu, ieteicams nogaidīt 12 stundas pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

No parenterālas antikoagulantu terapijas uz dabigatrāna eteksilātu:
jāpārtrauc parenterālā antikoagulanta lietošana un dabigatrāna eteksilāts jāsāk lietot 0 - 2 stundas pirms aizvietojamās terapijas nākamās devas lietošanas laika vai tās pārtraukšanas brīdī, ja tiek veikta nepārtraukta terapija (piemēram, intravenozs nefrakcionētais heparīns (NFH)) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

No dabigatrāna eteksilāta terapijas uz K vitamīna antagonistiem (KVA):
pacientiem KVA jāsāk lietot 3 dienas pirms dabigatrāna eteksilāta pārtraukšanas.
Tā kā dabigatrāna eteksilāts var ietekmēt starptautisko normalizēto attiecību (INR), INR KVA ietekmi labāk uzrādīs tikai pēc tam, kad dabigatrāna eteksilāta lietošana būs pārtraukta vismaz divas dienas. Līdz tam INR jāvērtē piesardzīgi.

No KVA uz dabigatrāna eteksilātu:
KVA lietošana jāpārtrauc. Dabigatrāna eteksilātu var lietot, tiklīdz INR ir <2,0.

Lietošanas veids

Šīs zāles ir paredzētas iekšķīgai lietošanai.

Kapsulas var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Kapsulas jānorij veselas, uzdzerot glāzi ūdens, lai nodrošinātu to nokļūšanu kuņģī.

Pacienti jāinformē, ka kapsulu nedrīkst atvērt, lai izvairītos no paaugstināta asiņošanas riska (skatīt 5.2. un 6.6. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Smagi nieru darbības traucējumi (CrCL <30 ml/min) pieaugušiem pacientiem.
- eGFR <50 ml/min/1,73m² pediatriem.
- Aktīva, klīniski nozīmīga asiņošana.
- Bojājumi vai stāvokļi, kuri var tikt uzskatīti par spēcīgas asiņošanas riska faktoriem. Tie var būt: esoša vai nesena bijusi kuņģa vai zarnu trakta čūla, ļaundabīgi jaunveidojumi, kas ar lielu iespējamību var asiņot, nesena galvas smadzeņu vai muguras trauma, nesena galvas smadzeņu, muguras vai acu operācija, nesena intrakraniāla asiņošana, diagnosticētas vai iespējamās paplašinātas barības vada vēnas, arteriovenozas anomālijas, asinsvadu aneirismas vai nozīmīgas intraspinālas vai intracerebrālas asinsvadu patoloģijas.
- Vienlaicīga terapija ar jebkuru citu antikoagulantu, kā piemēram, nefrakcionētu heparīnu (NFH), mazmolekulāru heparīnu (enoksaparīns, dalteparīns utt.), heparīna atvasinājumiem (fondaparīnu utt.), perorāliem antikoagulantiem (varfarīns, rivaroksabāns, apiksabāns utt.), izņemot specifiskus gadījumus. Tie ir antikoagulantu terapijas pārejas gadījumi (skatīt 4.2. apakšpunktu), kad NFH tiek lietots centrālo vēnu vai artēriju katetru caurlaidības uzturēšanas devās vai kad NFH tiek lietots katetra ablācijas procedūras laikā ātri fibrilācijas ārstēšanai (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Aknu darbības traucējumi vai aknu slimība ar sagaidāmu ietekmi uz dzīvildzi.
- Vienlaicīga terapija ar šādiem spēcīgiem P-gp inhibitoriem: ketokonazolu, ciklosporīnu, itrakonazolu, dronedaronu un glekaprevīra/pibrentasvīra fiksētas devas kombināciju sistēmiskai lietošanai (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Sirds mākslīgās vārstules ar antikoagulantu terapijas nepieciešamību (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hemorāģijas risks

Dabigatrāna eteksilāts jālieto piesardzīgi apstākļos ar palielinātu asiņošanas risku vai gadījumos, kad vienlaicīgi tiek lietotas zāles, kas ietekmē hemostāzi, kavējot trombocītu agregāciju.

Terapijas laikā asiņošana var notikt jebkurā vietā. Ja neizskaidrojami pazeminās hemoglobīns un/vai hematokrīts vai asinsspiediens, jāmeklē asiņošanas vieta.

Pieaugušiem pacientiem dzīvību apdraudošas vai nekontrolējamas asiņošanas situācijās, kad nepieciešama ātra dabigatrāna antikoagulējošās darbības pārtraukšana, ir pieejamas specifiskas antikoagulējošo darbību neitralizējošas zāles – idarucizumabs.

Idarucizumaba efektivitāte un drošums pediatriem nav pierādīts.

Hemodialīze var izvadīt dabigatrānu. Pieaugušiem pacientiem citas iespējas ir izmantot svaigas, nesadalītas asinis vai svaigu, sasaldētu plazmu, koagulācijas faktora koncentrātu (aktivētu vai neaktivētu), rekombinanto VIIa faktoru vai trombocītu koncentrātus (skatīt arī 4.9. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos dabigatrāna eteksilāta lietošana bija saistīta ar lielāku apjomīgas gastrointestinālās (GI) asiņošanas biežumu. Palielinātu risku novēroja gados vecākiem pacientiem (≥75 gadi), lietojot ārstēšanas shēmu 150 mg divas reizes dienā. Citi riska faktori (skatīt arī 5. tabulu) ir vienlaicīga trombocītu agregāciju kavējošu zāļu, piemēram, klopidoģrela vai acetilsalicilskābes (ASS), vai nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) lietošana, kā arī ezofagīts, gastrīts vai gastroezofageālais atvilkis.

Riska faktori

5. tabulā sniegts kopsavilkums par faktoriem, kuri var palielināt asiņošanas risku.

5. tabula. Faktori, kuri var palielināt asiņošanas risku

	Riska faktors
Farmakodinamiskie un kinētiskie faktori	Vecums ≥ 75 gadi
Faktori, kuri paaugstina dabigatrāna koncentrāciju plazmā	<u>Nozīmīgākie:</u> • vidēji smagi nieru darbības traucējumi (CrCL 30 - 50 ml/min) pieaugušiem pacientiem; • spēcīgi P-gp inhibitori (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu); • vienlaicīga vieglu vai vidēji spēcīgu P-gp inhibitoru lietošana (piem., amiodarons, verapamils, hinidīns un tikagrelors; skatīt 4.5. apakšpunktu). <u>Mazāk nozīmīgi:</u> • maza ķermeņa masa (<50 kg) pieaugušiem pacientiem.
Farmakodinamiskā mijiedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu)	• ASS un citas trombocītu agregāciju kavējošas zāles, piem., klopidoģrels • NPL • SSAI vai SNAI • Citas zāles, kas var kavēt hemostāzi
Slimības/procedūras, kuras saistītas ar īpašu asiņošanas risku	• Iedzimti vai iegūti koagulācijas traucējumi • Trombocitopēnija vai funkcionālie trombocītu defekti • Nesen veikta biopsija, liela trauma • Bakteriāls endokardīts • Ezofagīts, gastrīts vai gastroezofageāls atvērnis

Pieejami ierobežoti dati par pieaugušiem pacientiem ar ķermeņa masu <50 kg (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga dabigatrāna eteksilāta lietošana ar P-gp inhibitoriem pediatriem pacientiem nav pētīta, bet tā, iespējams, var palielināt asiņošanas risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Piesardzības pasākumi un taktika hemorāģijas riska mazināšanai

Informāciju par taktiku asiņošanas komplikāciju gadījumā skatīt arī 4.9. apakšpunktā.

Ieguvuma-riska novērtējums

Bojājumu, traucējumu, procedūru un/vai medikamentozas terapijas (tāda kā NPL, antiagreganti, SSAI un SNAI, skatīt 4.5. apakšpunktu) gadījumos, kas nozīmīgi palielina klīniski nozīmīgas asiņošanas risku, rūpīgi jāizvērtē riska- ieguvuma attiecība. Dabigatrāna eteksilāts jālieto tikai tādos gadījumos, kad ieguvums ir lielāks kā asiņošanas risks.

Pieejami ierobežoti klīniskie dati par pediatriem pacientiem ar riska faktoriem, tai skaitā pacientiem ar aktīvu meningītu, encefalītu un intrakraniālu abscesu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šiem pacientiem dabigatrāna eteksilāts jālieto tikai tādos gadījumos, kad sagaidāmais ieguvums ir lielāks kā asiņošanas risks.

Rūpīga klīniskā uzraudzība

Visā terapijas laikā ieteicama rūpīga novērošana (jāpārbauda asiņošanas vai anēmijas pazīmes), jo īpaši, ja ir kombinēti riska faktori (skatīt iepriekš 5. tabulu). Īpaša piesardzība jāievēro, ja dabigatrāna eteksilātu lieto vienlaicīgi ar verapamilu, amiodaronu, hinidīnu vai klaritromicīnu (P-gp inhibitori), īpaši asiņošanas gadījumos, un it īpaši, pacientiem ar pavājinātu nieru darbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto NPL, ieteicama rūpīga novērošana attiecībā uz asiņošanas pazīmēm (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Dabigatrāna eteksilāta lietošanas pārtraukšana

Pacientiem, kuriem attīstās akūta nieru mazspēja, dabigatrāna eteksilāta lietošana jāpārtrauc (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Ja rodas smaga asiņošana, terapija jāpārtrauc un jānoskaidro asiņošanas iemesls, un var apsvērt specifisku antikoagulējošo darbību neitralizējošu zāļu (idarucizumabs) lietošanu pieaugušiem pacientiem. Idarucizumaba efektivitāte un drošums pediatriem pacientiem nav pierādīts. Hemodialīze var izvadīt dabigatrānu.

Protona sūkņa inhibitoru lietošana

Lai novērstu GI asiņošanu, var apsvērt protona sūkņa inhibitoru (PSI) lietošanu. Lietojot pediatriem pacientiem, jāseko ieteikumiem, kas norādīti uz protonu sūkņa inhibitoru vietējā marķējuma.

Laboratoriskie koagulācijas rādītāji

Lai gan šo zāļu lietošanas gadījumā parasti nav nepieciešama standarta antikoagulējošās iedarbības uzraudzība, varētu būt lietderīgi noteikt dabigatrāna izraisīto antikoagulējošo iedarbību, lai noteiktu pārmērīgi lielu dabigatrāna iedarbību papildu riska faktoru klātbūtnē.

Atšķaidītā trombīna laiks (*diluted thrombin time* -dTT), ekarīna asinsreces laiks (*ecarin clotting time* -ECT) un aktivētā parciālā tromboplastīna laiks (aPTL) var sniegt noderīgu informāciju, taču rezultāti jāinterpretē uzmanīgi, jo iespējama variabilitāte starp testiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nevar paļauties uz starptautiskās normalizētās attiecības (INR) testa rezultātiem pacientiem, kuri lieto dabigatrāna eteksilātu, un ziņots par pseidopozitīvu paaugstinātu INR rezultātu. Tāpēc nav jāveic INR tests.

6. tabulā parādītas koagulācijas testu minimālās robežvērtības pieaugušiem pacientiem, kas varētu būt saistītas ar palielinātu asiņošanas risku. Atbilstošās minimālās robežvērtības pediatrikajiem pacientiem nav zināmas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

6. tabula. Koagulācijas testu minimālās robežvērtības pieaugušiem pacientiem, kas varētu būt saistītas ar palielinātu asiņošanas risku

Tests (minimālās vērtības)	Indikācija	
	Primāras VTE profilakse ortopēdiskā ķirurģijā	SPAF un DzVT/PE
dTT [ng/ml]	>67	>200
ECT [x reizes pārsniedz normas augšējo robežu]	Nav datu	>3
aPTL [x reizes pārsniedz normas augšējo robežu]	>1,3	>2
INR	Nav jāveic	Nav jāveic

Fibrinolītisko zāļu lietošana akūta išēmiska insulta ārstēšanā

Fibrinolītisku zāļu lietošanu akūta išēmiska insulta ārstēšanā var apsvērt, ja pacienta atšķaidītā TT(dTT), ECT vai aPTL nepārsniedz normas augšējo robežu (*upper limit of normal*- ULN) saskaņā ar vietējiem standarta rādītājiem.

Ķirurģiskas operācijas un iejaukšanās

Pacienti, kuri lieto dabigatrāna eteksilātu un kuriem tiek veiktas ķirurģiskas operācijas vai invazīvas procedūras, ir pakļauti lielākam asiņošanas riskam. Tādēļ ķirurģiskas iejaukšanās gadījumā var būt nepieciešams uz laiku pārtraukt dabigatrāna eteksilāta lietošanu.

Kardioversijas procedūras laikā pacienti var turpināt lietot dabigatrāna eteksilātu. Dati par dabigatrāna eteksilāta lietošanu 110 mg divas reizes dienā pacientiem, kuriem tiek veikta katetra ablācijas procedūra ātriju fibrilācijas ārstēšanai, nav pieejami (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kad ārstēšana saistībā ar iejaukšanos uz laiku pārtraukta, jāievēro piesardzība, un nepieciešams antikoagulanta monitorings. Pacienti ar nieru mazspēju var būt ilgāks dabigatrāna klīrenss (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tas jāņem vērā pirms jebkuru procedūru veikšanas. Šādos gadījumos koagulācijas tests (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu) var palīdzēt noteikt, vai hemostāze joprojām ir traucēta.

Akūta ķirurģiska operācija vai neatliekamas procedūras

Dabigatrāna eteksilāta lietošana uz laiku jāpārtrauc. Ja nepieciešama ātra antikoagulējošās darbības pārtraukšana, pieaugušiem pacientiem ir pieejamas specifiskas dabigatrāna darbību neitralizējošas zāles (idarucizumabs). Idarucizumaba efektivitāte un drošums pediatriem pacientiem nav pierādīts.

Hemodialīze var izvadīt dabigatrānu.

Dabigatrāna darbības neitralizēšana pakļauj pacientu pamatslimības izraisītam trombotiskam riskam. Dabigatrāna eteksilāta terapiju var atsākt 24 stundas pēc idarucizumaba lietošanas, ja pacients ir klīniski stabils un ir panākta atbilstoša hemostāze.

Subakūta ķirurģiska operācija/iejaukšanās

Dabigatrāna eteksilāta lietošana uz laiku jāpārtrauc. Subakūta ķirurģiska operācija/iejaukšanās jāatliek vismaz uz 12 stundām pēc pēdējās devas lietošanas. Ja operāciju nav iespējams atlikt, var palielināties asiņošanas risks. Šis asiņošanas risks jāizvērtē attiecībā pret iejaukšanās steidzamību.

Plānveida ķirurģiska operācija

Ja iespējams, dabigatrāna eteksilāta lietošana jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms invazīvas vai ķirurģiskas procedūras. Pacienti ar augstu asiņošanas risku vai apjomīgas operācijas gadījumos, kad

var būt nepieciešama pilnīga hemostāze, jāapsver dabigatrāna eteksilāta lietošanas pārtraukšana 2 - 4 dienas pirms operācijas.

7. tabulā ir sniegts kopsavilkums par zāļu lietošanas pārtraukšanas noteikumiem pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām pieaugušiem pacientiem.

7. tabula. Zāļu lietošanas pārtraukšanas noteikumi pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām pieaugušiem pacientiem

Nieru darbība (CrCL, ml/min)	Prognozētais eliminācijas pusperiods (stundas)	Dabigatrāna eteksilāta lietošana jāpārtrauc pirms plānveida operācijas	
		Liels asiņošanas risks vai apjomīga operācija	Standarta risks
≥80	~13	2 dienas iepriekš	24 stundas iepriekš
≥50 - <80	~15	2 - 3 dienas iepriekš	1 - 2 dienas iepriekš
≥30 - <50	~18	4 dienas iepriekš	2 - 3 dienas iepriekš (>48 stundas)

Kopsavilkums par zāļu lietošanas pārtraukšanas noteikumiem pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām pediatriem ir sniegts 8. tabulā.

8. tabula. Zāļu lietošanas pārtraukšanas noteikumi pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām pediatriem

Nieru darbība (eGFR, ml/min/1,73m ²)	Pārtraukt dabigatrāna lietošanu pirms plānveida operācijas
>80	24 stundas iepriekš
50 – 80	2 dienas iepriekš
<50	Šie pacienti nav pētīti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Spinālā anestēzija/epidurālā anestēzija/lumbālā punkcija

Tādu procedūru kā spinālā anestēzija gadījumā var būt nepieciešama pilnīga hemostatiskā funkcija.

Traumatiskas vai atkārtotas punkcijas un epidurālu katetru ilgstošas lietošanas gadījumā var būt palielināts spināla vai epidurāla asinsizplūduma risks. Pēc katetra izņemšanas jānogaida vismaz 2 stundas, pirms tiek lietota pirmā dabigatrāna eteksilāta deva. Šādi pacienti bieži jāpārbauda, lai konstatētu spinālam vai epidurālam asinsizplūdumam raksturīgo neiroloģisko pazīmju un simptomu esamību.

Pēcoperācijas fāze

Pēc invazīvas vai ķirurģiskas procedūras dabigatrāna eteksilāta lietošana jāatsāk/jāuzsāk, tiklīdz klīniskā situācija to pieļauj un ir panākta adekvāta hemostāze.

Pacienti ar asiņošanas risku vai pacienti, kuri pakļauti pārmērīgas iedarbības riskam, jo īpaši pacienti ar pavājinātu nieru darbību (skatīt arī 5. tabulu) jāārstē piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pacienti ar augstu mirstības risku pēc ķirurģiskām operācijām un iekšējiem trombembolisku komplikāciju riska faktoriem

Dati par dabigatrāna eteksilāta drošumu un efektivitāti šādiem pacientiem ir ierobežoti, tādēļ viņu ārstēšanā jāievēro piesardzība.

Gūžas lūzuma operācija

Nav datu par dabigatrāna eteksilāta lietošanu pacientiem, kuriem tiek veikta gūžas lūzuma operācija. Tādēļ šādā gadījumā terapija nav ieteicama.

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar paaugstinātu aknu enzīmu līmeni >2 ULN tika izslēgti no galvenajiem pētījumiem. Nav ārstēšanas pieredzes šajā pacientu apakšgrupā, tāpēc šai pacientu grupai dabigatrāna eteksilāta lietošana nav ieteicama. Aknu darbības traucējumi vai aknu slimība, kas varētu ietekmēt dzīvildzi, ir kontrindikācija (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar P-gp induktoriem

Paredzams, ka P-gp induktoru vienlaicīga lietošana izraisa pazeminātu dabigatrāna koncentrāciju plazmā, tāpēc no tās jāizvairās (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

Tiešas darbības perorālie antikoagulanti (*Direct acting Oral Anticoagulants*- DOAC), ieskaitot dabigatrāna eteksilātu, nav ieteicami pacientiem, kuriem anamnēzē ir tromboze un kuriem ir diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms. Īpaši pacientiem, kuri ir trīskārši pozitīvi (gan uz lupus antikoagulantiem, gan antikardiolipīna antivielām, gan arī uz anti-bēta-2-glikoproteīna I antivielām), ārstēšana ar DOAC var būt saistīta ar paaugstinātu recidivējošu trombozes gadījumu skaitu salīdzinājumā ar K vitamīna antagonistu terapiju.

Miokarda infarkts (MI)

III fāzes RE-LY pētījumā (SPAF, skatīt 5.1. apakšpunktu) kopējais MI biežums bija 0,82, 0,81, un 0,64 % / gadā dabigatrāna eteksilātam 110 mg divas reizes dienā, dabigatrāna eteksilātam 150 mg divas reizes dienā un varfarīnam, proti, ar dabigatrānu saistītais relatīvais risks salīdzinājumā ar varfarīnu bija 29 % un 27 %. Neatkarīgi no ārstēšanas veida visaugstāko absolūto MI risku novēroja šādās apakšgrupās ar līdzīgu relatīvu risku: pacientiem ar iepriekš bijušu MI, pacientiem pēc ≥65 gadu vecuma ar diabētu vai koronāro artēriju slimību, pacientiem ar kreisā kambara izsviedes frakciju <40 % un pacientiem ar vidēji smagu nieru disfunkciju. Turklāt lielāku MI risku novēroja pacientiem, kuri vienlaicīgi lietoja ASS plus klopidoģrelu vai tikai klopidoģrelu.

Trīs aktīvi kontrolētos III fāzes DzVT/PE pētījumos pacientiem, kuri saņēma dabigatrāna eteksilātu, par MI ziņots biežāk nekā pacientiem, kuri saņēma varfarīnu: 0,4 %, salīdzinot ar 0,2 % īstermiņa RE-COVER un RE-COVER II pētījumos; un 0,8 %, salīdzinot ar 0,1 %, ilgtermiņa RE-MEDY pētījumā. Pieaugums šajā pētījumā bija statistiski nozīmīgs (p=0,022).

Re-SONATE pētījumā, kurā dabigatrāna eteksilātu salīdzināja ar placebo, MI biežums bija 0,1 % pacientiem, kuri saņēma dabigatrāna eteksilātu, un 0,2 % pacientiem, kuri saņēma placebo.

Pacienti, kuriem ir aktīva ļaundabīga slimība (DzVT/PE; VTE pediatrikiem pacientiem)

Efektivitāte un drošums DzVT/PE gadījumā pacientiem, kuriem ir aktīva ļaundabīga slimība, nav pierādīts. Dati par efektivitāti un drošumu, lietojot pediatrikiem pacientiem ar aktīvu ļaundabīgu slimību, ir ierobežoti.

Pediatrikā populācija

Dažiem ļoti specifiskiem pediatrikajiem pacientiem, piem., pacientiem ar tievo zarnu slimību, kas var ietekmēt uzsūkšanos, jāapsver parenterāli ievadīta antikoagulantu lietošana.

Informācija par palīgvielām

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbība ar transportproteīniem

Dabigatrāna eteksilāts ir izplūdes transportproteīna P-gp substrāts. Paredzams, ka P-gp inhibitoru (skatīt 9. tabulu) lietošanas rezultātā paaugstinās dabigatrāna koncentrācija plazmā.

Ja nav īpaši aprakstīts citādi, dabigatrāna un spēcīgu P-gp inhibitoru vienlaicīgas lietošanas gadījumā nepieciešama rūpīga klīniskā novērošana (kontrolējot asiņošanas vai anēmijas pazīmes). Lietojot kombinācijā ar atsevišķiem P-gp inhibitoriem, var būt nepieciešams samazināt devu (skatīt 4.2., 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

9. tabula. Mijiedarbība ar transportproteīniem

<u>P-gp inhibitori</u>	
<i>Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu)</i>	
Ketokonazols	Ketokonazols palielina kopējā dabigatrāna $AUC_{0-\infty}$ un C_{max} attiecīgi par 2,38 un 2,35 reizēm pēc vienas 400 mg iekšķīgas devas, un attiecīgi par 2,53 un 2,49 reizēm pēc vairākām iekšķīgām 400 mg ketokonazola devām vienu reizi dienā.
Dronedarons	Kad dabigatrāna eteksilāts un dronedarons tika lietoti vienlaicīgi, pēc atkārtotas 400 mg dronedarona lietošanas divas reizes dienā kopējā dabigatrāna $AUC_{0-\infty}$ un C_{max} raksturlielumi palielinājās attiecīgi aptuveni 2,4 un 2,3 reizes, un pēc vienas 400 mg devas lietošanas aptuveni 2,1 un 1,9 reizes.
Itrakonazols, ciklosporīns	Pamatojoties uz rezultātiem <i>in vitro</i> , paredzama līdzīga iedarbība kā lietojot ketokonazolu.
Glekaprevīrs/pibrentasvīrs	Ir pierādīts, ka dabigatrāna eteksilāta vienlaicīga lietošana ar P-gp inhibitoru glekaprevīra/pibrentasvīra fiksētu devu kombināciju palielina dabigatrāna iedarbību un var palielināt asiņošanas risku.
<i>Vienlaicīga lietošana nav ieteicama</i>	
Takrolīms	<i>In vitro</i> pētījumos takrolīms uzrādīja līdzīgu P-gp inhibēšanas efektu kā itrakonazols un ciklosporīni. Dabigatrāna eteksilāts kopā ar takrolīmu nav klīniski pētīts. Tomēr ierobežotie klīniskie dati par citu P-gp substrātu (everolīmu) liek domāt, ka takrolīma P-gp inhibēšanas spēja ir vājāka nekā tas ir novērots ar spēcīgiem P-gp inhibitoriem.
<i>Piesardzības pasākumi, kas jāievēro vienlaicīgas lietošanas gadījumā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu)</i>	
Verapamils	Lietojot 150 mg dabigatrāna eteksilāta vienlaicīgi ar iekšķīgi lietojamu verapamilu, dabigatrāna C_{max} un AUC paaugstinājās, bet šo izmaiņu lielums bija atkarīgs no ievadīšanas laika un verapamila zāļu formas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Vislielākā dabigatrāna iedarbības palielināšanās tika novērota pēc pirmās verapamila ātras darbības zāļu devas, lietojot to vienu stundu pirms dabigatrāna eteksilāta (C_{max} paaugstinājās par 2,8 reizēm un AUC par 2,5 reizēm). Efekts pieaugošā veidā samazinājās, lietojot ilgstošas darbības zāļu formu (C_{max} paaugstinājās par 1,9 reizēm un AUC par 1,7 reizēm) vai daudzkārtējas verapamila lietošanas gadījumā (C_{max} paaugstinājās par 1,6 reizēm un AUC par 1,5 reizēm).

	Gadījumos, kad verapamils tika lietots 2 stundas pēc dabigatrāna eteksilāta, netika novērota nozīmīga mijiedarbība ($C_{\max}$ paaugstinājās aptuveni 1,1 reizes un AUC aptuveni 1,2 reizes). To var izskaidrot ar dabigatrāna pilnīgu absorbciju 2 stundu laikā.
Amiodarons	Dabigatrāna eteksilātu lietojot vienlaicīgi ar vienu 600 mg iekšķīgi lietojama amiodarona devu, amiodarona un tā aktīvā metabolīta DEA uzsūkšanās apjoms un ātrums būtībā nemainījās. Dabigatrāna AUC un $C_{\max}$ palielinājās attiecīgi aptuveni 1,6 reizes un 1,5 reizes. Ņemot vērā amiodarona ilgo eliminācijas pusperiodu, mijiedarbība iespējama vairākas nedēļas pēc amiodarona lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).
Hinidīns	Hinidīns tika lietots 200 mg devā ik pēc 2 stundām līdz 1 000 mg kopējai devai. Dabigatrāna eteksilāts tika lietots divas reizes dienā 3 dienas pēc kārtas, 3. dienā kopā ar hinidīnu vai bez tā. Lietojot vienlaicīgi ar hinidīnu, dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{\max,ss}$ vidēji palielinājās attiecīgi 1,53 reizes un 1,56 reizes (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).
Klaritromicīns	Kad 500 mg klaritromicīnu divas reizes dienā nozīmēja veseliem brīvprātīgajiem vienlaicīgi ar dabigatrāna eteksilātu, AUC paaugstinājās aptuveni 1,19 reizes un $C_{\max}$ 1,15 reizes.
Tikagrelors	Kad vienreizēja dabigatrāna eteksilāta 75 mg deva tika nozīmēta vienlaicīgi ar 180 mg tikagrelora piesātinošo devu, dabigatrāna AUC un $C_{\max}$ paaugstinājās attiecīgi 1,73 reizes un 1,95 reizes. Pēc atkārtotu 90 mg tikagrelora devu divas reizes dienā lietošanas dabigatrāna iedarbība pastiprinājās ($C_{\max}$ un AUC attiecīgi 1,56 reizes un 1,46 reizes). Vienlaicīga 180 mg tikagrelora piesātinošās devas un 110 mg dabigatrāna eteksilāta (līdzsvara koncentrācijā) nozīmēšana paaugstināja dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{\max,ss}$ attiecīgi 1,49 reizes un 1,65 reizes, salīdzinot ar dabigatrāna eteksilāta monoterapiju. Ja 180 mg tikagrelora piesātinošā deva tika lietota 2 stundas pēc 110 mg dabigatrāna eteksilāta (līdzsvara koncentrācijā), dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{\max,ss}$ paaugstinājās tikai attiecīgi 1,27 reizes un 1,23 reizes, salīdzinot ar dabigatrāna eteksilāta monoterapiju. Šī pakāpeniskā lietošana ir ieteicamais lietošanas veids, uzsākot ārstēšanu ar tikagrelora piesātinošo devu. Vienlaicīga 90 mg tikagrelora divas reizes dienā (uzturošās devas) un 110 mg dabigatrāna eteksilāta nozīmēšana paaugstināja pielāgoto dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{\max,ss}$ attiecīgi 1,26 reizes un 1,29 reizes, salīdzinot ar dabigatrāna eteksilāta monoterapiju.
Posakonazols	Posakonazols arī zināmā mērā inhibē P-gp, tomēr tas nav klīniski pētīts. Jāievēro piesardzība, vienlaicīgi lietojot dabigatrāna eteksilātu un posakonazolu.
<u>P-gp induktori</u>	
<i>Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas</i>	
Piemēram, rifampicīns, asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepīns vai fenitoīns	Paredzams, ka vienlaicīga lietošana izraisa pazeminātu dabigatrāna koncentrāciju. Kontroles induktora rifampicīna 600 mg iepriekšēja lietošana vienu reizi dienā 7 dienas samazināja dabigatrāna maksimālo un kopējo iedarbību attiecīgi par 65,5% un 67%. Inducējošā iedarbība samazinājās, atjaunojot dabigatrāna iedarbību tuvu references līmenim, 7 dienas pēc rifampicīna terapijas pārtraukšanas. Pēc nākamām 7 dienām netika novērota turpmāka biopieejamības palielināšanās.

<u>Proteāzes inhibitori, piemēram, ritonavīrs</u>	
<i>Vienlaicīga lietošana nav ieteicama</i>	
Piemēram, ritonavīrs un tā kombinācijas ar citiem proteāžu inhibitoriem	Tie ietekmē P-gp (kā inhibitori vai induktori). Tie nav pētīti, un tādēļ tos nav ieteicams izmantot ārstēšanai vienlaicīgi ar dabigatrāna eteksilātu.
<u>P-gp substrāti</u>	
Digoksīns	Pētījumā, kas veikts 24 veseliem cilvēkiem, dabigatrāna eteksilātu lietojot vienlaicīgi ar digoksīnu, netika novērotas digoksīna iedarbības un klīniski nozīmīgas dabigatrāna iedarbības pārmaiņas.

Antikoagulanti un trombocītu agregāciju inhibējošas zāles

Nav pieredzes vai tā ir ierobežota par šādu līdzekļu, kas var palielināt asiņošanas risku, ja tie tiek lietoti vienlaicīgi ar dabigatrāna eteksilātu, lietošanu: tādi antikoagulanti kā nefrakcionēts heparīns (NFH), mazmolekulāri heparīni (*low molecular weight heparins* – LMWH), un heparīna atvasinājumi (fondaparīnukss, dezirudīns), trombolītiski līdzekļi, un K vitamīna antagonisti, rivaroksabāns vai citi perorāli antikoagulanti (skatīt 4.3. apakšpunktu), un trombocītu agregāciju inhibējoši līdzekļi kā GPIIb/IIIa receptoru antagonisti, tiklopidīns, prasugrels, tikagrelors, dekstrāns un sulfīnpirazons (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Analizējot III fāzes RE-LY pētījumā iegūtos datus (skatīt 5.1. apakšpunktu), tika novērots, ka citu perorālu vai parenterālu antikoagulantu lietošana vienlaicīgi ar dabigatrāna eteksilātu vai varfarīnu var palielināt apjomīgas asiņošanas risku aptuveni 2,5 reizes, galvenokārt situācijās, kad zāles tiek nomainītas no viena antikoagulantu uz citu (skatīt 4.3. apakšpunktu). Turklāt vienlaicīga trombocītu salipšanas inhibitoru, ASS vai klopīdogrela lietošana ar dabigatrāna eteksilātu vai varfarīnu dubulto nozīmīgo asiņošanas biežumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

NFH var ievadīt devā, kas nepieciešama centrālā venozā vai arteriālā katetra darbības nodrošināšanai, vai katetra ablācijas procedūras laikā ātrijs fibrilācijas ārstēšanai (skatīt 4.3. apakšpunktu).

10. tabula. Mijiedarbība ar antikoagulantiem un trombocītu agregāciju inhibējošām zālēm

NPL	Ir pierādīts, ka NPL, kas īslaicīgi lietoti pretsāpju efekta panākšanai, nav saistīti ar palielinātu asiņošanas risku, ja tiek lietoti kopā ar dabigatrāna eteksilātu. NPL ilgstošas lietošanas gadījumā RE-LY pētījumā asiņošanas risks saistībā gan ar dabigatrāna eteksilātu, gan varfarīna lietošanu pieauga aptuveni par 50%.
Klopidogrels	Jauniem, veseliem vīriešu dzimuma brīvprātīgajiem dabigatrāna eteksilāta un klopidogrela vienlaicīga lietošana nepagarināja kapilārās asiņošanas laiku salīdzinājumā ar klopidogrela monoterapiju. Turklāt dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$, kā arī dabigatrāna ietekmi raksturojošie koagulācijas rādītāji un trombocītu agregācija, kas raksturo klopidogrela ietekmi, bija praktiski nemainīgi, salīdzinot kombinēto terapiju ar attiecīgajiem monoterapijas veidiem. Lietojot 300 mg vai 600 mg klopidogrela piesātinošo devu, dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ palielinājās aptuveni par 30 - 40% (skatīt 4.4. apakšpunktu).
ASS	ASS un dabigatrāna eteksilāta (150 mg divas reizes dienā) vienlaicīga lietošana var palielināt jebkādas asiņošanas risku no 12% līdz 18% un par 24%, lietojot ASS attiecīgi 81 mg un 325 mg devā (skatīt 4.4. apakšpunktu).
LMWH	LMWH, piemēram, enoksaparīna, un dabigatrāna eteksilāta vienlaicīga lietošana nav īpaši pētīta. Pēc pārejas no ārstēšanas ar 40 mg enoksaparīna dienā s.c. 3 dienu garumā 24 stundas pēc pēdējās enoksaparīna devas dabigatrāna iedarbības līmenis bija nedaudz zemāks nekā tad, kad bija lietots tikai dabigatrāna eteksilāts (vienreizēja 220 mg deva). Lietojot dabigatrāna eteksilātu pēc premedikācijas ar enoksaparīnu, novēroja augstāku anti-FXa/FIIa aktivitāti nekā tad, kad bija lietots tikai dabigatrāna eteksilāts. Uzskata, ka cēlonis tam ir enoksaparīna terapijai piemērotais pārņemšanas efekts, un to neuzskata par klīniski nozīmīgu. Pārējie ar dabigatrānu saistītie antikoagulācijas testi enoksaparīna premedikācijas ietekmē būtiski nemainījās.

Cita mijiedarbība

11. tabula. Cita mijiedarbība

<u>Selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (SSAI) un selektīvie serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitori (SNAI)</u>	
SSAI, SNAI	SSAI un SNAI palielināja asiņošanas risku RE-LY pētījuma visās ārstēšanas grupās.
<u>Vielas, kas ietekmē kuņģa pH</u>	
Pantoprazols	Dabigatrāna eteksilātu lietojot vienlaicīgi ar pantoprazolu, tika novērota dabigatrāna AUC samazināšanās par aptuveni 30%. Pantoprazols un citi protonu sūkņa inhibitori (PSI) tika lietoti vienlaicīgi ar dabigatrāna eteksilātu klīniskajos pētījumos, un vienlaicīgas PSI lietošanas laikā dabigatrāna eteksilāta efektivitātes samazināšanās netika novērota.
Ranitidīns	Ranitidīna lietošanai vienlaicīgi ar dabigatrāna eteksilātu nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz dabigatrāna uzsūkšanās apjomu.

Mijiedarbības, kas saistītas ar dabigatrāna eteksilātu un dabigatrāna metabolisma īpašībām

Dabigatrāna eteksilātu un dabigatrānu nemetabolizē citohroma P450 sistēma, un tie *in vitro* neietekmē cilvēka citohroma P450 enzīmus. Tāpēc ar dabigatrānu nav paredzama šāda veida mijiedarbība.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā dabigatrāna eteksilāta terapijas laikā jāizsargājas no grūtniecības.

Grūtniecība

Dati par dabigatrāna eteksilāta lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

Dabigatrāna eteksilātu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien nav absolūtas nepieciešamības.

Barošana ar krūti

Nav klīnisku datu par dabigatrāna ietekmi uz zīdaiņiem barošanas ar krūti laikā.

Terapijas laikā ar dabigatrāna eteksilātu barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Dati par cilvēkiem nav pieejami.

Pētījumos ar dzīvniekiem novēroja ietekmi uz mātišu fertilitāti, kas izpaudās kā samazināta ielīgздоšanās un palielināts spontāno abortu biežums pirms ielīgздоšanās, lietojot devu 70 mg/kg (kas atbilst 5 reizes augstākai koncentrācijai plazmā nekā pacientiem). Nekāda cita ietekme uz mātišu fertilitāti netika novērota. Tēviņu fertilitāte netika ietekmēta. Lietojot mātītēm toksiskas devas (kad koncentrācija plazmā bija 5 - 10 reizes augstāka nekā lietojot pacientiem), žurkām un trušiņiem novēroja samazinātu augļa ķermeņa masu un embriofetālo dzīvotspēju līdz ar palielinātu augļa variāciju biežumu. Prenatālajā un postnatālajā pētījumā, lietojot mātītēm toksiskas devas (kad koncentrācija plazmā bija 4 reizes augstāka nekā pacientiem novērotā), novēroja palielinātu augļa mirstību.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dabigatrāna eteksilāts neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Dabigatrāna eteksilāts ir ticis novērtēts klīniskajos pētījumos kopumā aptuveni 64 000 pacientu, no kuriem aptuveni 35 000 pacientu tika ārstēti ar dabigatrāna eteksilātu.

Kopumā nevēlamās blakusparādības radās aptuveni 9% pacientu, kuriem tika veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas operācija (īslaicīga ārstēšana līdz 42 dienu garumā), 22% pacientu ar priekškambaru mirdzaritmiju, kuri saņēma ārstēšanu insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei (ilgstoša ārstēšana līdz 3 gadu garumā), 14% pacientu, kuriem ārstēja DzVT/PE, un 15% pacientu, kuri saņēma ārstēšanu DzVT/PE profilaksei.

Notikumi, par kuriem ziņots visbiežāk ir asiņošana, kas rodas aptuveni 14% pacientu, kuri saņem īslaicīgu ārstēšanu saistībā ar gūžas vai ceļa locītavas plānveida protezēšanas operāciju, 16,6% pacientu ar priekškambaru mirdzaritmiju, kuriem ilgstoša ārstēšana tiek veikta insulta un sistēmiskas

embolijas profilakses nolūkā, un 14,4% pieaugušu pacientu, kuriem ārstēta DzVT/PE. Turklāt asiņošana radās 19,4% pacientu DzVT/PE profilakses pētījumā REMEDY (pieaugušiem pacientiem), un 10,5% pacientu DzVT/PE profilakses pētījumā RE-SONATE (pieaugušiem pacientiem).

Tā kā pacientu populācijas, ārstējot visas trīs indikācijas, nav salīdzināmas, un asiņošanas notikumi ir izklaidēti starp vairākām orgānu sistēmu klasēm (OSK), kopsavilkums par apjomīgu un jebkāda veida asiņošanu ir sadalīts pēc indikācijām un norādīts tālāk 13 - 17. tabulā.

Lai arī klīniskajos pētījumos reti novērota, var rasties nozīmīga vai smaga asiņošana un, neatkarīgi no lokalizācijas, novest pie darba nespējas, dzīvībai bīstama vai pat letāla iznākuma.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

12. tabulā iekļautas nevēlamās blakusparādības, kuras novērotas pētījumos un pēcreģistrācijas datos primāras VTE profilakses indikācijās pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas, trombemboliska insulta profilakses un sistēmiskas embolijas pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju, DzVT/PE ārstēšanā un DzVT/PE profilaksē. Tās iedalītas pēc orgānu sistēmu klases (OSK) un biežuma, izmantojot šādu dalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

12. tabula. Nevēlamās blakusparādības

	Biežums		
OSK / ieteiktais termins.	Primāra VTE profilakse pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas	Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju	DzVT/PE ārstēšana un DzVT/PE profilakse
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
Anēmija	Retāk	Bieži	Retāk
Pazemināts hemoglobīna līmenis	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Trombocitopēnija	Reti	Retāk	Reti
Pazemināts hematokrīta līmenis	Retāk	Reti	Nav zināmi
Neitropēnija	Nav zināmi	Nav zināmi	Nav zināmi
Agranulocitose	Nav zināmi	Nav zināmi	Nav zināmi
Imūnās sistēmas traucējumi			
Paaugstināta jutība pret zālēm	Retāk	Retāk	Retāk
Nieze	Reti	Retāk	Retāk
Izsitumi	Reti	Retāk	Retāk
Anafilaktiska reakcija	Reti	Reti	Reti
Angioedēma	Reti	Reti	Reti
Nātrene	Reti	Reti	Reti
Bronhu spazmas	Nav zināmi	Nav zināmi	Nav zināmi
Nervu sistēmas traucējumi			
Intrakraniāla hemorāģija	Reti	Retāk	Reti
Asinsvadu sistēmas traucējumi			
Hematoma	Retāk	Retāk	Retāk
Asiņošana	Reti	Retāk	Retāk
Brūces asiņošana	Retāk	-	

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			
Deguna asiņošana	Retāk	Bieži	Bieži
Hemoptīze	Reti	Retāk	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			
Kuņģa-zarnu trakta asiņošana	Retāk	Bieži	Bieži
Sāpes vēderā	Reti	Bieži	Retāk
Caureja	Retāk	Bieži	Retāk
Dispepsija	Reti	Bieži	Bieži
Slikta dūša	Retāk	Bieži	Retāk
Taisnās zarnas asiņošana	Retāk	Retāk	Bieži
Hemoroidāla asiņošana	Retāk	Retāk	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta čūlas, ieskaitot barības vada čūlas	Reti	Retāk	Retāk
Gastroezofagīts	Reti	Retāk	Retāk
Gastroezofagāla refluksa slimība	Reti	Retāk	Retāk
Vemšana	Retāk	Retāk	Retāk
Disfāģija	Reti	Retāk	Reti
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			
Traucēta aknu darbība/izmainīti aknu funkcionālie rādītāji	Bieži	Retāk	Retāk
Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	Retāk	Retāk	Retāk
Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	Retāk	Retāk	Retāk
Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	Retāk	Reti	Retāk
Hiperbilirubinēmija	Retāk	Reti	Nav zināmi
Ādas un zemādas audu bojājumi			
Hemorāģijas ādā	Retāk	Bieži	Bieži
Alopēcija	Nav zināmi	Nav zināmi	Nav zināmi
Skeleta- muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
Hemartroze	Retāk	Reti	Retāk
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			
Ģenitouroloģiska asiņošana, ieskaitot hematūriju	Retāk	Bieži	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			
Asiņošana injekcijas vietā	Reti	Reti	Reti
Katetrizācijas vietas asiņošana	Reti	Reti	Reti
Asināini izdalījumi	Reti	-	
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			
Traumatiska asiņošana	Retāk	Reti	Retāk
Asiņošana incīzijas vietā	Reti	Reti	Reti
Hematoma pēc manipulācijas	Retāk	-	-
Asiņošana pēc manipulācijas	Retāk	-	
Anēmija pēc operācijas	Reti	-	-
Izdalījumi pēc manipulācijas	Retāk	-	-
Izdalījumi no brūces	Retāk	-	-
Ķirurģiskas un medicīniskas manipulācijas			
Brūces drenēšana	Reti	-	-
Drenēšana pēc manipulācijas	Reti	-	-

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asiņošanas blakusparādības

Farmakoloģiskā darbības mehānisma dēļ dabigatrāna eteksilāta lietošana var būt saistīta ar palielinātu slēptas vai atklātas asiņošanas risku no jebkādiem audiem vai orgāniem. Pazīmes, simptomi un smagums (tai skaitā letāls iznākums) ir atšķirīgs, un tas ir atkarīgs no asiņošanas vietas, izteiktības un apjoma un/vai anēmijas. Klīniskajos pētījumos gļotādu asiņošanu (piem., kuņģa-zarnu trakta, uroģenitālā trakta) biežāk novēroja ilgstošas dabigatrāna eteksilāta ārstēšanas laikā salīdzinājumā ar KVA terapiju. Tāpēc papildus atbilstošai klīniskai uzraudzībai lietderīgi ir kontrolēt hemoglobīna/hematokrīta laboratoriskos rādītājus, lai atklātu slēptu asiņošanu. Asiņošanas risks var būt palielināts noteiktām pacientu grupām, piem., pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un/vai vienlaicīgu ārstēšanu ar hemostāzi ietekmējošiem līdzekļiem vai spēcīgiem P-gp inhibitoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu „Hemorāģiskais risks”). Hemorāģiskās komplikācijas var izpausties kā vājums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojama tūska, elpas trūkums un neizskaidrojams šoks.

Lietojot dabigatrāna eteksilātu, pacientiem ar predisponējošiem riska faktoriem ziņots par tādām labi zināmām asiņošanas komplikācijām kā nodalījuma sindromu, akūtu nieru mazspēju hipoperfūzijas dēļ, kā arī par nefropātiju, kas saistīta ar antikoagulantu lietošanu. Tāpēc, izvērtējot antikoagulantus lietojoša pacienta stāvokli, jāņem vērā asiņošanas iespējamība. Pieaugušiem pacientiem nekontrolētas asiņošanas gadījumā iespējams izmantot specifiskas dabigatrāna darbību neitralizējošas zāles – idarucizumabu (skatīt 4.9. apakšpunktu).

VTE primārā profilakse ortopēdiskā ķirurģijā

13. tabulā attēlots pacientu skaits (%), kuriem divos pivotālos VTE profilakses klīniskajos pētījumos ārstēšanas laikā radās nevēlama blakusparādība - asiņošana, ņemot vērā devu.

13. tabula. Pacientu skaits (%), kuriem radās nevēlamā blakusparādība - asiņošana

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg vienu reizi dienā N (%)	Dabigatrāna eteksilāts 220 mg vienu reizi dienā N (%)	Enoksaparīns N (%)
Ārstētie pacienti	1 866 (100,0)	1 825 (100,0)	1 848 (100,0)
Apjomīga asiņošana	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Jebkāda asiņošana	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar NVPM un vienu vai vairākiem riska faktoriem

14. tabulā attēlots asiņošanas gadījumu skaits, atsevišķi izdalot apjomīgu un jebkāda veida asiņošanu, pamatpētījumā, kurā tika pētīta trombemboliska insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju.

14. tabula. Asiņošanas gadījumu skaits pamatpētījumā, kurā tika pētīta trombemboliska insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar priekškambaru mirdzāritmiju

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Randomizētie pacienti	6 015	6 076	6 022
Apjomīga asiņošana	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Intrakraniāla asiņošana	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
GI asiņošana	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Asiņošana ar letālu iznākumu	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Neliela asiņošana	1 566 (13,16 %)	1 787 (14,85 %)	1 931 (16,37 %)
Jebkāda asiņošana	1 759 (14,78 %)	1 997 (16,60 %)	2 169 (18,39 %)

Pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu dabigatrāna eteksilātu 110 mg divas reizes dienā vai 150 mg divas reizes dienā, bija būtiski zemāks dzīvībai bīstamas asiņošanas un intrakraniālas asiņošanas risks, salīdzinot ar varfarīnu [$p < 0,05$]. Ar abu stiprumu dabigatrāna eteksilāta devām tika novērots arī statistiski nozīmīgi mazāks kopējais asiņošanas biežums. Pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu dabigatrāna eteksilātu 110 mg divas reizes dienā, bija būtiski mazāks apjomīgas asiņošanas risks, salīdzinot ar varfarīnu (riska koeficients 0,81 [$p = 0,0027$]). Pacientiem, kuri bija nejaušināti, lai saņemtu dabigatrāna eteksilātu 150 mg divas reizes dienā, bija būtiski lielāks apjomīgas GI asiņošanas risks, salīdzinot ar varfarīnu (riska koeficients 1,48 [$p = 0,0005$]). Šādu ietekmi novēroja galvenokārt pacientiem no ≥ 75 gadu vecuma.

Dabigatrāna radītais klīniskais ieguvums insulta un sistēmiskas embolijas profilaksē un IKA riska mazināšanā salīdzinājumā ar varfarīnu saglabājas visās pacientu apakšgrupās, piemēram, daļot pacientus pēc nieru darbības traucējumu esamības, vecuma, vienlaicīgi lietotajām zālēm, piemēram, antiagregantiem vai P-gp inhibitoriem. Lai gan noteiktās pacientu apakšgrupās ir palielināts apjomīgas asiņošanas risks, ja tiek veikta ārstēšana ar antikoagulantu, palielināto asiņošanas risku, kas saistīts ar dabigatrānu, nosaka GI asiņošana, kuru parasti novēro pirmajos 3 - 6 mēnešos pēc dabigatrāna eteksilāta terapijas uzsākšanas.

DzVT un PE ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE profilakse pieaugušajiem (DzVT/PE ārstēšana)

15. tabulā apkopota informācija par asiņošanas gadījumiem apvienotos pivotālos RE-COVER un RE-COVER II pētījumos, kuros pētīta DzVT un PE ārstēšana. Apvienotos pētījumos primāro drošuma mērķa kritēriju - smagas asiņošanas, smagas vai klīniski nozīmīgas asiņošanas un jebkādas asiņošanas, sastopamība, lietojot varfarīnu, ar nominālu alfa līmeni 5% bija nozīmīgi mazāka.

15. tabula. Asiņošanas gadījumi RE-COVER un RE-COVER II pētījumos, kuros pētīta DzVT un PE ārstēšana

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns	Riska attiecība, salīdzinot ar varfarīnu (95 % ticamības intervāls)
Drošuma analīzē iekļautie pacienti	2 456	2 462	
Smagas asiņošanas gadījumi	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36; 0,99)
Intrakraniāla asiņošana	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09; 2,74)
Smaga GI asiņošana	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36; 1,93)
Dzīvībai bīstama asiņošana	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19; 2,36)
Smagas asiņošanas gadījumi/kliniski nozīmīga asiņošana	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45; 0,71)
Jebkāda asiņošana	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59; 0,77)
Jebkāda GI asiņošana	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90; 1,82)

Asiņošanas gadījumus abām zālēm uzskaita no pirmās dabigatrāna eteksilāta vai varfarīna lietošanas pēc parenterālās terapijas pārtraukšanas (tikai perorālās terapijas periodā). Tie ietver visus asiņošanas gadījumus, kas radās dabigatrāna eteksilāta terapijas laikā. Ir ietverti visi asiņošanas gadījumi, kas radās varfarīna terapijas laikā, izņemot tos, kas radās varfarīna un parenterālās terapijas pārkļāšanās periodā.

16. tabulā norādīti asiņošanas gadījumi, kas konstatēti pivotālā RE-MEDY pētījumā, kurā pētīta DzVT un PE profilakse. Dažu asiņošanas gadījumu (SAG/kliniski nozīmīga asiņošana, jebkāda asiņošana) sastopamība pie nominālā alfa līmeņa 5 % pacientiem, kuri saņēma dabigatrāna eteksilātu, bija nozīmīgi mazāka nekā pacientiem, kuri saņēma varfarīnu.

16. tabula. Asiņošanas gadījumi, kas konstatēti REMEDY pētījumā, kurā pētīta dDzVT un PE profilakse

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns	Riska attiecība, salīdzinot ar varfarīnu (95 % ticamības intervāls)
Ārstētie pacienti	1 430	1 426	
Smagas asiņošanas gadījumi	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25; 1,16)
Intrakraniāla asiņošana	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Nav aprēķināma*
Smaga GI asiņošana	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Nav aprēķināma*
Dzīvībai bīstama asiņošana	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Nav aprēķināma*
Smagas asiņošanas gadījums/kliniski nozīmīga asiņošana	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41; 0,72)
Jebkāda asiņošana	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61; 0,83)
Jebkāda GI asiņošana	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87; 2,20)

*RA nav aprēķināma, jo nav neviena gadījuma nevienam kohortas terapijas veidam

17. tabulā norādīti asiņošanas gadījumi pivotālā RE-SONATE pētījumā, kurā pētīta DzVT un PE profilakse. SAG un SAG/KNAG kombinācijas biežums pie nominālā alfa līmeņa 5 % pacientiem, kuri saņēma placebo, bija nozīmīgi mazāks nekā pacientiem, kuri saņēma dabigatrāna eteksilātu.

17. tabula. Asiņošanas gadījumi RE-SONATE pētījumā, kurā pētīta DzVT un PE profilakse

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Riska attiecība, salīdzinot ar placebo (95 % ticamības intervāls)
Ārstētie pacienti	684	659	
Smagas asiņošanas gadījumi	2 (0,3 %)	0	Nav aprēķināma*
Intrakraniāla asiņošana	0	0	Nav aprēķināma*
Smaga GI asiņošana	2 (0,3 %)	0	Nav aprēķināma*
Dzīvībai bīstama asiņošana	0	0	Nav aprēķināma*
Smagas asiņošanas gadījums/kliniski nozīmīga asiņošana	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43; 5,07)
Jebkāda asiņošana	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20; 2,61)
Jebkāda GI asiņošana	5 (0,7 %)	2 (0,3 %)	2,38 (0,46; 12,27)

*RA nav aprēķināma, jo nav neviena gadījuma nevienam terapijas veidam

Agranulocitoze un neitropēnija

Lietojot dabigatrāna eteksilātu pēc reģistrācijas apstiprināšanas, ļoti retos gadījumos ziņots par agranulocitozi un neitropēniju. Tā kā pēcreģistrācijas uzraudzības periodā par nevēlamām blakusparādībām ir ziņots no nezināma lieluma pacientu populācijas, šo blakusparādību biežumu nav iespējams precīzi noteikt. Ziņošanas biežums tika novērtēts kā 7 gadījumi uz 1 miljonu pacientgadu agranulocitozes gadījumā un kā 5 gadījumi uz 1 miljonu pacientgadu neitropēnijas gadījumā.

Pediatriskā populācija

Dabigatrāna eteksilāta drošums VTE ārstēšanai un recidivējošu VTE profilaksei pediatriskiem pacientiem tika pētīts divos III fāzes pētījumos (DIVERSITY un 1160.108). Kopumā ar dabigatrāna eteksilātu tika ārstēti 328 pediatriskie pacienti. Pacienti saņēma vecumam un ķermeņa masai pielāgotas dabigatrāna eteksilāta devas, vecumam piemērotā zāļu formā.

Kopumā sagaidāms, ka drošuma profils bērniem būs tāds pats kā pieaugušajiem.

Kopumā nevēlamās blakusparādības radās 26% pediatrisko pacientu, kuri VTA ārstēšanai un recidivējošu VTA profilaksei saņēma dabigatrāna eteksilātu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

18. tabulā attēlotas nevēlamās blakusparādības, kas tika noteiktas pētījumos par VTE ārstēšanu un recidivējošu VTE profilaksi pediatriskiem pacientiem. Tās iedalītas pēc orgānu sistēmu klases (OSK) un biežuma, izmantojot šādu dalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

18. tabula. Nevēlamās blakusparādības

	Biežums
OSK / ieteiktais termins.	VTE ārstēšana un recidivējošu VTE profilakse pediatriskiem pacientiem
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Anēmija	Bieži
Pazemināts hemoglobīna līmenis	Retāk
Trombocitopēnija	Bieži
Pazemināts hematokrīta līmenis	Retāk
Neitropēnija	Retāk
Agranulocitoze	Nav zināmi
Imūnās sistēmas traucējumi	
Paaugstināta jutība pret zālēm	Retāk
Nieze	Bieži
Izsitumi	Retāk
Anafilaktiska reakcija	Nav zināmi
Angioedēma	Nav zināmi
Nātrene	Bieži
Bronhu spazmas	Nav zināmi
Nervu sistēmas traucējumi	
Intrakraniāla hemorāģija	Retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Hematoma	Bieži
Asiņošana	Nav zināmi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Deguna asiņošana	Bieži
Hemoptīze	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Kuņģa-zarnu trakta asiņošana	Retāk
Sāpes vēderā	Retāk
Caureja	Bieži
Dispepsija	Bieži
Slikta dūša	Bieži
Taisnās zarnas asiņošana	Retāk
Hemoroidāla asiņošana	Nav zināmi
Kuņģa-zarnu trakta čūlas, ieskaitot barības vada čūlas	Nav zināmi
Gastroezofagīts	Retāk
Gastroezofagāla refluksa slimība	Bieži
Vemšana	Bieži
Disfāģija	Retāk
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Traucēta aknu darbība/izmainīti aknu funkcionālie rādītāji	Nav zināmi
Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	Retāk
Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	Retāk
Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	Bieži
Hiperbilirubinēmija	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Hemorāģijas ādā	Retāk
Alopēcija	Bieži

Skeleta- muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Hemartroze	Nav zināmi
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Ģenitouroloģiska asiņošana, ieskaitot hematūriju	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Asiņošana injekcijas vietā	Nav zināmi
Katetrizācijas vietas asiņošana	Nav zināmi
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	
Traumatiska asiņošana	Retāk
Asiņošana incīzijas vietā	Nav zināmi

Asiņošanas blakusparādības

Divos III fāzes pētījumos indikācijai VTE ārstēšana un recidivējošu VTE profilakse pediatriskiem pacientiem, kopumā 7 pacientiem (2,1%) bija smagas asiņošanas gadījumi, 5 pacientiem (1,5%) bija klīniski nozīmīgi nelielas asiņošanas gadījumi un 75 pacientiem (22,9%) bija nelielas asiņošanas gadījumi. Asiņošanas gadījumu biežums kopumā bija lielāks vecākajā vecuma grupā (no 12 līdz <18 gadi: 28,6%) nekā jaunākajās vecuma grupās (dzimšana līdz <2 gadi: 23,3%; no 2 līdz <12 gadi: 16,2%). Nozīmīga vai smaga asiņošana, neatkarīgi no lokalizācijas, var novest pie darba nespējas, dzīvībai bīstama vai pat letāla iznākuma.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakta informāciju.

4.9. Pārdozēšana

Par ieteiktajām lielākās dabigatrāna eteksilāta devas pakļauj pacientu palielinātam asiņošanas riskam.

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, koagulācijas testi var palīdzēt noteikt asiņošanas risku (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Kalibrēts kvantitatīvais dTT tests vai atkārtoti dTT mērījumi ļauj prognozēt laiku, kādā tiks sasniegta noteikta dabigatrāna koncentrācija (skatīt 5.1. apakšpunktu), arī tādā gadījumā, ja ir sākti papildu pasākumi, piemēram, dialīze.

Pārmērīga antikoagulācija var būt par iemeslu dabigatrāna eteksilāta terapijas pārtraukšanai. Tā kā dabigatrāns tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, jāsaglabā adekvāta diurēze. Tā kā spēja saistīties ar olbaltumvielām ir zema, dabigatrāns ir dializējams; klīniskajos pētījumos ir iegūta ierobežota klīniskā pieredze, kas pierādītu šāda ārstēšanas paņēmiena lietderību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aprūpe asiņošanas komplikāciju gadījumā

Hemorāģisku komplikāciju gadījumā ārstēšana ar dabigatrāna eteksilātu ir jāpārtrauc un jāizmeklē asiņošanas cēlonis. Atkarībā no klīniskās situācijas, pēc ārsta ieskatiem jāveic atbilstoša uzturoša ārstēšana, piemēram, ķirurģiska hemostāze un asins tilpuma aizstāšana.

Pieaugušiem pacientiem situācijās, kad nepieciešama ātra dabigatrāna antikoagulējošās iedarbības pārtraukšana, ir pieejamas specifiskas dabigatrāna farmakodinamisko iedarbību neitralizējošas zāles (idarucizumabs). Idarucizumaba efektivitāte un drošums pediatriskiem pacientiem nav pierādīts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Var apsvērt koagulācijas faktoru koncentrātu (aktivēto vai ne-aktivēto) vai rekombinētā VIIa faktora lietošanu. Ir eksperimentāli pierādījumi, kas apliecina šo zāļu nozīmi dabigatrāna antikoagulējošās darbības novēršanā, taču to lietderība klīniskos apstākļos un arī ietekme uz atkārtotu trombemboliju iespējamo risku vēl nav pierādīta. Koagulācijas testi var kļūt maldinoši pēc ieteikto koagulācijas

faktoru koncentrātu ievadīšanas. Interpretējot šo testu rezultātus, jābūt uzmanīgiem. Gadījumos, kad ir trombocitopēnija vai lietoti ilgstošas darbības antiagregantu zāles, jāapsver arī trombocītu koncentrātu ievadīšana. Jebkāda simptomātiska ārstēšana jāveic saskaņā ar ārsta slēdzienu.

Apjomīgas asiņošanas gadījumos, jāapsver koagulācijas speciālista, ja tāds pieejams, konsultācija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiskie līdzekļi, tiešie trombīna inhibitori, ATK kods: B01AE07.

Darbības mehānisms

Dabigatrāna eteksilāts ir mazas molekulas priekšzāles, kurām nav nekādas farmakoloģiskas aktivitātes. Pēc perorālas lietošanas dabigatrāna eteksilāts strauji uzsūcas un tiek pārvērsts par dabigatrānu esterāzes katalizētā hidrolīzē plazmā un aknās. Dabigatrāns ir spēcīgs, konkurētspējīgs, atgriezenisks, tiešs trombīna inhibitors. Tā ir galvenā aktīvā viela plazmā.

Trombīns (serīna proteāze) nodrošina fibrinogēna pārveidošanos par fibrīnu asinsreces ķēdē, tāpēc tā nomākšana kavē trombu veidošanos. Dabigatrāns inhibē brīvo trombīnu, ar fibrīnu saistīto trombīnu un trombīna izraisīto trombocītu agregāciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

In-vivo un *ex-vivo* dzīvnieku pētījumos pierādīta dabigatrāna antitrombotiskā un antikoagulanta iedarbība pēc intravenozas ievadīšanas un dabigatrāna eteksilāta iedarbība pēc perorālas ievadīšanas dažādos dzīvnieku trombozes modeļos.

Balstoties uz II fāzes klīnisko pētījumu rezultātiem, var apgalvot, ka pastāv skaidri izteikta sakarība starp dabigatrāna koncentrāciju plazmā un antikoagulējošās iedarbības pakāpi. Dabigatrāns paildzina trombīna laiku (*trombin time* -TT), ECT un aPTL.

Kalibrētais kvantitatīvais atšķaidītā TT (dTT) tests sniedz norādi par iespējamo dabigatrāna koncentrāciju plazmā, ko var salīdzināt ar paredzamo dabigatrāna koncentrāciju plazmā. Kad kalibrētais atšķaidītā dTT tests uzrāda dabigatrāna plazmas koncentrāciju (kvantitatīvi) robežlīmenī vai zem tā, jāapsver papildus koagulācijas testu- TT, ECT vai aPTL veikšana.

ECT var sniegt tiešu norādi par tiešo trombīna inhibitoru aktivitāti.

aPTL tests ir plaši pieejams un sniedz aptuvenu norādi par antikoagulējošās darbības intensitāti, kas sasniegta ar dabigatrānu. Tomēr aPTL testam ir ierobežots jutīgums un tas nav piemērots kvantitatīvi precīzai antikoagulējošās darbības novērtēšanai, īpaši tad, ja plazmā ir liela dabigatrāna koncentrācija. Lai arī lieli aPTL raksturlielumi interpretējami uzmanīgi, pagarināts aPTL līmenis norāda, ka pacients saņem antikoagulējošu terapiju.

Kopumā var pieņemt, ka šie antikoagulējošās darbības raksturlielumi varētu liecināt par dabigatrāna līmeni un palīdzēt novērtēt asiņošanas risku, t.i., dabigatrāna minimālo līmeni, kas pārsniedz 90. percentīli, vai koagulācijas testu, piemēram, aPTL, kas veikts minimālajā līmenī (aPTL robežvērtības skatīt 4.4. apakšpunktā, 6. tabula), uzskata par saistītu ar palielinātu asiņošanas risku.

VTE primārā profilakse ortopēdiskā ķirurģijā

Ģeometriski vidējā dabigatrāna maksimālā koncentrācija plazmā pēc līdzsvara (pēc 3. dienas) iestāšanās, kas noteikta aptuveni 2 stundas pēc 220 mg dabigatrāna eteksilāta lietošanas, bija 70,8 ng/ml, bet intervāls 35,2 - 162 ng/ml (25. - 75. percentīle statistiski). Dabigatrāna ģeometriski

vidējā zemākā koncentrācija, kas noteikta dozēšanas intervāla beigās (24 stundas pēc dabigatrāna 220 mg devas), bija vidēji 22,0 ng/ml, bet intervāls 13,0 - 35,7 ng/ml (25.-75. percentīle statistiski).

Speciālā pētījumā, kur pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss CrCL 30 - 50 ml/min) saņēma 150 mg dabigatrāna eteksilāta vienu reizi dienā, dabigatrāna ģeometriski vidējā zemākā koncentrācija, kas noteikta dozēšanas intervāla beigās bija vidēji 47,5 ng/ml, bet intervāls 29,6 - 72,2 ng/ml (25. 75. percentīle statistiski).

Pacientiem, kuriem tiek veikta profilaktiska VTE terapija pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas ar 220 mg dabigatrāna eteksilāta vienu reizi dienā:

- dabigatrāna plazmas koncentrācijas 90. percentīle bija 67 ng/ml, nosakot minimālajā līmenī (20 - 28 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) (skatīt 4.4. un 4.9. apakšpunktu);
- aPTL 90. percentīle minimālajā līmenī (20 - 28 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) bija 51 sekunde, kas 1,3 reizes pārsniegta normas augšējo robežu.

Pacientiem, kuriem tika veikta profilaktiska VTE terapija pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas ar 220 mg dabigatrāna eteksilāta vienu reizi dienā, ECT netika noteikts.

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar NVPM un vienu vai vairākiem riska faktoriem (SPAF)

Dabigatrāna vidējā ģeometriskā maksimālā koncentrācija plazmā līdzsvara fāzē, veicot mērījumus aptuveni 2 stundas pēc 150 mg dabigatrāna eteksilāta lietošanas divas reizes dienā, bija 175 ng/ml, ar amplitūdu 117 - 275 ng/ml (25. - 75. percentīles amplitūda). Dabigatrāna vidējā ģeometriskā zemākā koncentrācija, veicot mērījumus no rīta, kad vērojama zemākā koncentrācija, tas ir, zāļu lietošanas intervāla beigās (proti, 12 stundas pēc vakarā lietotās 150 mg dabigatrāna devas), bija vidēji 91,0 ng/ml, ar amplitūdu 61,0 - 143 ng/ml (25. - 75. percentīles amplitūda).

Pacientiem ar NVPM, kuriem tika veikta profilaktiska insulta un sistēmiskas embolijas terapija ar 150 mg dabigatrāna eteksilāta divas reizes dienā:

- dabigatrāna plazmas koncentrācijas 90. percentīle, nosakot minimālajā līmenī (10 - 16 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) bija aptuveni 200 ng/ml;
- ECT minimālajā līmenī (10 - 16 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) bija paaugstināts aptuveni 3 reizes virs normas augšējās robežas, kas attiecas uz novēroto ECT pagarināšanās par 103 sekundēm 90. percentīli;
- aPTL attiecība, kas vairāk nekā 2 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (aPTL pagarināšanās par aptuveni 80 sekundēm) minimālajā līmenī (10 - 16 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) parāda novērojumu 90. percentīli.

DzVT un PE ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE profilakse pieaugušajiem (DzVT/PE)

Pacientiem, kuriem DzVT un PE ārstēta, lietojot 150 mg dabigatrāna eteksilāta divas reizes dienā, dabigatrāna ģeometriskā vidējā minimālā koncentrācija, nosakot 10 - 16 stundu laikā pēc devas ievadīšanas, dozēšanas intervāla beigās (t.i., 12 stundas pēc 150 mg dabigatrāna vakara devas) bija 59,7 ng/ml, diapazonā no 38,6 līdz 94,5 ng/ml (25. - 75. percentīles robežās). Ārstējot DzVT un PE ar 150 mg dabigatrāna eteksilāta divas reizes dienā:

- dabigatrāna plazmas koncentrācijas 90. percentīle, nosakot minimālajā līmenī (10 - 16 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas), bija aptuveni 146 ng/ml;
- ECT minimālajā līmenī (10 - 16 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) bija paaugstināts aptuveni 2,3 reizes, salīdzinot ar sākotnējo vērtību, kas attiecas uz novēroto ECT pagarināšanās par 74 sekundēm 90. percentīli;
- aPTL 90. percentīle minimālajā līmenī (10 - 16 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) bija 62 sekundes, kas būtu 1,8 reizes vairāk, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju.

Farmakokinētikas dati par pacientiem, kuriem veikta DzVT un PE recidīva profilakse ar 150 mg dabigatrāna eteksilāta divas reizes dienā, nav pieejami.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Etniskā izcelsme

Klīniski nozīmīgas etniskās atšķirības baltās rases pārstāvjiem, afroamerikāņiem, spāņiem, japāņiem vai ķīniešiem nav novērotas.

Klīniskie pētījumi par VTE profilaksi pēc lielas locītavu protezēšanas operācijas

Divos lielos randomizētos, paralēlu grupu, dubultmaskētos devas apstiprināšanas pētījumos pacienti, kuriem tiek veikta plānveida liela ortopēdiska operācija (ceļa locītavas protezēšanas operācija un gūžas locītavas protezēšanas operācija), saņēma 75 mg vai 110 mg dabigatrāna eteksilāta 1 - 4 stundu laikā pēc operācijas un pēc tam 150 mg vai 220 mg vienu reizi dienā, nodrošinot hemostāzi, vai enoksaparīnu 40 mg dienā pirms operācijas un pēc tam katru dienu.

RE-MODEL pētījumā (ceļa locītavas protezēšana) ārstēšana ilga 6 - 10 dienas un RE-NOVATE pētījumā (gūžas locītavas protezēšana) - 28 - 35 dienas. Kopumā tika ārstēti attiecīgi 2 076 pacienti (celis) un 3 494 (gūža).

Kopējais visa veida VTE (tajā skaitā PE, proksimālas un distālas DzVT, kā simptomātiskas, tā asimptomātiskas, noteiktas ar parasto venogrāfiju) un citu iemeslu izraisīto nāves gadījumu skaits bija abu pētījumu primārais mērķa kritērijs. Kopējais nozīmīgas VTE (tajā skaitā PE un proksimālas DzVT, kā simptomātiskas, tā asimptomātiskas, noteiktas ar parasto venogrāfiju) un VTE izraisīto nāves gadījumu skaits bija abu pētījumu sekundārais galarezultāts un tiek uzskatīts par klīniski atbilstošu.

Abu pētījumu rezultāti parādīja, ka 220 mg un 150 mg dabigatrāna eteksilāta antitrombotiskais efekts statistiski nav mazāks kā enoksaparīnam attiecībā uz kopējo VTE un visa veida cēloņu mirstību. Rezultāti attiecībā uz nozīmīgu VTE un ar VTE saistītu mirstību 150 mg devai bija nedaudz sliktāki kā enoksaparīnam (19. tabula). Labāki rezultāti bija 220 mg devai, kura attiecībā uz nozīmīgu VTE uzrādīja nedaudz labākus rezultātus nekā enoksaparīns (19. tabula).

Klīniskie pētījumi tika veikti pacientu populācijā ar vidējo vecumu >65 gadiem.

3. fāzes klīniskajos pētījumos netika novērotas atšķirības attiecībā uz efektivitāti un drošumu starp vīriešiem un sievietēm.

RE-MODEL un RE-NOVATE pētījumu populācijā (ārstēti 5 539 pacienti) 51% vienlaicīgi bija hipertensija, 9% diabēts, 9% koronāro artēriju slimība un 20% venozā nepietiekamība anamnēzē. Neviena no šīm slimībām neietekmēja dabigatrāna iedarbību attiecībā uz VTE profilaksi vai asiņošanas biežumu.

Nozīmīgu VTE un ar VTE saistītas mirstības vērtējamo rezultātu dati bija homogēni attiecībā uz primāro efektivitātes galarezultātu un ir norādīti 19. tabulā.

Dati par kopējo ar VTE un citiem cēloņiem saistīto mirstību ir norādīti 20. tabulā.

Aprēķinātie nozīmīgas asiņošanas vērtējamie rezultāti ir parādīti tālāk 21. tabulā.

19. tabula. Nozīmīgu VTE un ar VTE saistītas mirstības analīze ārstēšanas periodā RE-MODEL un RE-NOVATE ortopēdiskās ķirurģijas pētījumos

Klīniskais pētījums	Dabigatrāna eteksilāts 220 mg vienu reizi dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg vienu reizi dienā	Enoksaparīns 40 mg
RE-NOVATE (gūžas locītava)			
N	909	888	917
Sastopamība (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Riska attiecība pret enoksaparīnu	0,78	1,09	
95 % TI	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (ceļa locītava)			
N	506	527	511
Sastopamība (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Riska attiecība pret enoksaparīnu	0,73	1,08	
95 % TI	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

20. tabula. Kopējās ar VTE un ar visiem cēloņiem saistītās mirstības analīze ārstēšanas periodā RE-MODEL un RE-NOVATE ortopēdiskās ķirurģijas pētījumos

Klīniskais pētījums	Dabigatrāna eteksilāts 220 mg vienu reizi dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg vienu reizi dienā	Enoksaparīns 40 mg
RE-NOVATE (gūžas locītava)			
N	880	874	897
Sastopamība (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Riska attiecība pret enoksaparīnu	0,9	1,28	
95 % TI	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (ceļa locītava)			
N	503	526	512
Sastopamība (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Riska attiecība pret enoksaparīnu	0,97	1,07	
95 % TI	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

21. tabula. Nozīmīgas asiņošanas gadījumi katras terapijas gadījumā atsevišķi RE-MODEL un RE-NOVATE pētījumos

Klīniskais pētījums	Dabigatrāna eteksilāts 220 mg vienu reizi dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg vienu reizi dienā	Enoksaparīns 40 mg
RE-NOVATE (gūžas locītava)			
Ārstētie pacienti N	1 146	1 163	1 154
NAG skaits N(%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (ceļa locītava)			
Ārstētie pacienti N	679	703	694
NAG skaits N(%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar NVPM un vienu vai vairākiem riska faktoriem

Klīniskie pierādījumi par dabigatrāna eteksilāta efektivitāti ir iegūti no RE-LY pētījuma (*Randomized Evaluation of Long - term anticoagulant therapy*), kas bija vairākc centru, daudznacionāls, randomizēts

paralēlo grupu pētījums, kurā maskētā veidā lietoja divas dabigatrāna eteksilāta devas (110 mg un 150 mg divas reizes dienā), salīdzinot ar nemaskētā veidā lietotu varfarīnu, pacientiem ar priekškambaru mirdzāritmiju un vidēju vai augstu insulta un sistēmiskas embolijas risku. Primārais mērķis šajā pētījumā bija noteikt vismaz varfarīnam līdzvērtīgu dabigatrāna eteksilāta iedarbību, mazinot kombinētā iznākuma — insulta un sistēmiskas embolijas — kopējo biežumu. Tika analizēts arī statistiskais pārākums.

Pētījumā RE-LY randomizēja pavisam 18 113 pacientus, kuru vidējais vecums bija 71,5 gadi un kuru vidējā CHADS₂ vērtība bija 2,1. Pacientu populāciju veidoja 64% vīriešu, 70% baltās rases pārstāvju un 16% aziātu. Pacientiem, kuri bija nejausināti, lai saņemtu varfarīnu, vidējais procentuālais laiks līdz terapeitiska līmeņa sasniegšanai (TTR) (INR 2 - 3) bija 64,4% (mediānā TTR vērtība 67%).

RE-LY pētījumā tika pierādīts, ka dabigatrāna eteksilāts, lietots devā 110 mg divas reizes dienā, insulta un sistēmiskas embolijas profilaksē pacientiem ar priekškambaru mirdzāritmiju ir tikpat efektīvs kā varfarīns, jo samazināja IKA, kopējo asiņošanas un apjomīgas asiņošanas biežumu. Deva 150 mg divas reizes dienā ir saistīta ar būtiski mazāku išēmiska un hemorāģiska insulta, vaskulāras nāves, IKA un kopējo asiņošanas risku, salīdzinot ar varfarīnu. Apjomīgas asiņošanas biežums, lietojot šo devu, bija līdzīgs kā varfarīna lietošanas gadījumā. Miokarda infarkta biežums bija nedaudz paaugstināts dabigatrāna eteksilāta 110 mg divas reizes dienā un 150 mg divas reizes dienā grupās, salīdzinot ar varfarīnu (risku koeficients 1,29; p=0,0929 un risku koeficients 1,27; p=0,1240, attiecīgi). Uzlabojoties INR kontroles iespējai, novērotais dabigatrāna eteksilāta ieguvums, salīdzinot ar varfarīnu, samazinās.

22.-24. tabulā parādīti dati par svarīgākajiem rezultātiem vispārējā populācijā.

22. tabula. Analīze par pirmo insultu vai sistēmisku emboliju (primārais kritērijs) RE-LY pētījuma laikā

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Randomizētie pacienti	6 015	6 076	6 022
Insults un/vai sistēmiska embolija			
Biežums (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
p vērtības pārākums	p = 0,2721	p = 0,0001	

% attiecas uz notikumu biežumu gadā

23. tabula. Analīze par pirmo išēmiska vai hemorāģiska insulta gadījumu RE-LY pētījuma laikā

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Randomizētie pacienti	6 015	6 076	6 022
Insults			
Biežums (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
p vērtība	0,3553	0,0001	
Sistēmiska embolija			
Biežums (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
p vērtība	0,3099	0,1582	
Išēmisks insults			
Biežums (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
p vērtība	0,3138	0,0351	
Hemorāģisks insults			
Biežums (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
p vērtība	0,0001	<0,0001	

% attiecas uz notikumu biežumu gadā

24. tabula. Analīze par dzīvildzi visu un kardiovaskulāro cēloņu gadījumā RE-LY pētījuma laikā

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Randomizētie pacienti	6 015	6 076	6 022
Mirstība jebkāda cēloņa dēļ			
Biežums (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
p vērtība	0,1308	0,0517	
Vaskulārā mirstība			
Biežums (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
p vērtība	0,2081	0,0430	

% attiecas uz notikumu biežumu gadā

25.-26. tabulā attēloti rezultāti par primāro efektivitātes un drošuma iznākumu noteiktās apakšgrupās.

Attiecībā uz primāro iznākumu, proti, insultu un sistēmisko emboliju, netika identificētas apakšgrupas (tas ir, pēc vecuma, ķermeņa masas, dzimuma, nieru darbības, etniskās piederības u.c.) ar atšķirīgu riska koeficientu salīdzinājumā ar varfarīnu.

25. tabula. Insulta/sistēmiskās embolijas riska koeficients un 95 % TI pa apakšgrupām

Iznākums	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā pret varfarīnu	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā pret varfarīnu
Vecums (gadi)		
<65	1,10 (0,64; 1,87)	0,51 (0,26; 0,98)
65 ≤ un <75	0,86 (0,62; 1,19)	0,67 (0,47; 0,95)
≥75	0,88 (0,66; 1,17)	0,68 (0,50; 0,92)
≥80	0,68 (0,44; 1,05)	0,67 (0,44; 1,02)
CrCL (ml/min)		
30 ≤ un <50	0,89 (0,61; 1,31)	0,48 (0,31; 0,76)
50 ≤ un <80	0,91 (0,68; 1,20)	0,65 (0,47; 0,88)
≥80	0,81 (0,51; 1,28)	0,69 (0,43; 1,12)

Attiecībā uz primāro drošuma iznākumu — apjomīgu asiņošanu — bija vērojama mijiedarbība starp ārstēšanas ietekmi un vecumu. Ar vecumu pieauga ar dabigatrāna lietošanu saistītais relatīvais asiņošanas risks salīdzinājumā ar varfarīnu. Visaugstākais relatīvais risks bija pacientiem pēc ≥75 gadu vecuma. Vienlaicīga trombocītu salīšanas inhibitoru, ASS vai klopidoģrela lietošana ar dabigatrāna eteksilātu vai varfarīnu, aptuveni dubulto apjomīgo asiņošanu biežumu. Netika konstatēta būtiska ārstēšanas ietekmes mijiedarbība apakšgrupās pēc nieru darbības un CHADS₂ vērtības.

26. tabula. Apjomīgas asiņošanas riska koeficients un 95 % TI pa apakšgrupām

Iznākums	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā pret varfarīnu	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā pret varfarīnu
Vecums (gadi)		
<65	0,32 (0,18; 0,57)	0,35 (0,20; 0,61)
65 ≤ un <75	0,71 (0,56; 0,89)	0,82 (0,66; 1,03)
≥75	1,01 (0,84; 1,23)	1,19 (0,99; 1,43)
≥80	1,14 (0,86; 1,51)	1,35 (1,03; 1,76)
CrCL (ml/min)		
30 ≤ un <50	1,02 (0,79; 1,32)	0,94 (0,73; 1,22)
50 ≤ un <80	0,75 (0,61; 0,92)	0,90 (0,74; 1,09)
≥80	0,59 (0,43; 0,82)	0,87 (0,65; 1,17)
ASS lietošana	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Klopidoģrela lietošana	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

RELY-ABLE (Ilgstošs multicentru dabigatrāna ārstēšanas pētījuma pagarinājums pacietiem ar priekškambaru mirdzaritmiju, kuri pabeidza dalību RE-LY pētījumā).

RE-LY pētījuma pagarinājums (RELY-ABLE) sniedza papildus drošuma informāciju par pacientu grupu, kuri turpināja RE-LY pētījumā uzsāktās dabigatrāna eteksilāta devas lietošanu. Pacienti bija piemēroti RELY-ABLE pētījumam, ja viņi nebija ilgstoši pārtraukuši zāļu lietošanu līdz pēdējai RE-LY pētījuma vizītei. Iesaistītie pacienti turpināja dubult-akli saņemt to pašu dabigatrāna eteksilāta devu, ko randomizēti bija saņēmuši RE-LY pētījumā, līdz pat 43 mēnešiem pēc RE-LY (kopīgais vidējais RE-LY + RELY-ABLE periods 4,5 gadi). Tika iesaistīti 5 897 pacienti, no tiem 49 % pacienti, kuri lietoja dabigatrāna eteksilātu no sākotnējā randomizēti atlasītā RE-LY pētījuma un 86 % RELY-ABLE atbilstošie pacienti.

Papildus 2,5 gadu ārstēšanas laikā RELY-ABLE pētījumā, ar maksimālo periodu vairāk kā 6 gadi (kopējais periods RE-LY + RELY-ABLE), tika pierādīts abu dabigatrāna eteksilāta devu (110 mg divas reizes dienā un 150 mg divas reizes dienā) ilgstošas lietošanas drošums. Netika novēroti jauni drošuma dati.

Gadījumu biežums, ieskaitot masīvu asiņošanu un citas asiņošanas, bija līdzīgs kā RE-LY pētījumā.

Dati no neintervences pētījumiem

Neintervences pētījumā (GLORIA-AF) (otrajā fāzē) prospektīvi tika apkopoti dati par dabigatrāna eteksilāta lietošanas drošumu un efektivitāti pirmreizēji diagnosticētiem NVPM pacientiem nestacionāros apstākļos. Pētījumā tika iekļauti 4 859 pacienti, kuri lietoja dabigatrāna eteksilātu (55 % ārstēja ar 150 mg divas reizes dienā, 43 % ārstēja ar 110 mg divas reizes dienā, 2 % ārstēja ar 75 mg divas reizes dienā). Pacientus novēroja 2 gadus. Vidējie CHADS₂ un HAS-BLED rādītāji bija attiecīgi 1,9 un 1,2. Vidējais terapijas novērošanas laiks bija 18,3 mēneši. Apjomīgu asiņošanu konstatēja 0,97 gadījumos uz 100 pacientgadiem. Par dzīvību apdraudošu asiņošanu tika ziņots 0,46 gadījumos uz 100 pacientgadiem, intrakraniālu hemorāģiju 0,17 gadījumos uz 100 pacientgadiem un kuņģa-zarnu trakta asiņošanu 0,60 gadījumos uz 100 pacientgadiem. Insultu konstatēja 0,65 gadījumos uz 100 pacientgadiem.

Turklāt neintervences pētījumā [Graham DJ et al., *Circulation*. 2015; 131: 157-164] vairāk nekā 134 000 gados vecākiem pacientiem ar NVPM Amerikas Savienotajās Valstīs (sastādot vairāk nekā 37 500 pacientgadu pēc terapijas novērošanas laika) dabigatrāna eteksilāts (84% pacientu saņēma 150 mg divas reizes dienā, 16% pacientu saņēma 75 mg divas reizes dienā) tika saistīts ar samazinātu išēmiskā insulta risku (riska attiecība 0,80; 95% ticamības intervāls [TI] 0,67 - 0,96), intrakraniālu hemorāģiju (risku attiecība 0,34; TI 0,26 - 0,46) un mirstību (risku attiecība 0,86; TI 0,77 - 0,96) un paaugstinātu kuņģa-zarnu trakta asiņošanas risku (risku attiecība 1,28; TI 1,14 - 1,44), salīdzinot ar varfarīnu. Apjomīgas asiņošanas atšķirības netika konstatētas (risku attiecība 0,97; TI 0,88 - 1,07).

Šie novērojumi nestacionāros apstākļos atbilst RE-LY pētījuma dabigatrāna eteksilāta drošuma un efektivitātes profilam šīs indikācijas gadījumā.

Pacienti, kuriem veikta perkutānā koronārā intervence (PKI) ar stentēšanu

2 725 pacienti ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju, kuriem veikta PKI ar stentēšanu, piedalījās prospektīvā, randomizētā, atklātā, maskēta iznākuma (PROBE) pētījumā (IIIb fāze) (RE-DUAL PCI), kurā salīdzināja duālu terapiju, kas sastāvēja no dabigatrāna eteksilāta (110 mg vai 150 mg divas reizes dienā) kombinācijā ar klopidoģrelu vai tikagreloru (P2Y₁₂ antagonists), ar trīskāršu terapiju, kas sastāvēja no varfarīna (INR koriģēts diapazonā 2,0 - 3,0) kombinācijā ar klopidoģrelu vai tikagreloru un ASS. Pacientus nejaušināti iekļāva šādās grupās: dabigatrāna eteksilāta 110 mg divas reizes dienā duālās terapijas grupā, dabigatrāna eteksilāta 150 mg divas reizes dienā duālās terapijas grupā vai varfarīna trīskāršās terapijas grupā. Gados vecāki pacienti ārpus Amerikas Savienotajām Valstīm (≥ 80 gadus veci visās valstīs, ≥ 70 gadus veci Japānā) tika nejaušināti iekļauti dabigatrāna eteksilāta 110 mg duālās terapijas grupā vai varfarīna trīskāršās terapijas grupā. Primārais iznākums bija salikts iznākums, kas ietvēra smagas asiņošanas atbilstoši *ISTH* definīcijai vai klīniski būtisku nelielu asiņošanu.

Primārā iznākuma sastopamība bija 15,4% (151 pacients) dabigatrāna eteksilāta 110 mg duālās terapijas grupā salīdzinājumā ar 26,9% (264 pacienti) varfarīna trīskāršās terapijas grupā (RA 0,52; 95% TI 0,42, 0,63; $p < 0,0001$ līdzvērtībai un $p < 0,0001$ pārkumam) un 20,2% (154 pacienti) dabigatrāna eteksilāta 150 mg duālās terapijas grupā salīdzinājumā ar 25,7% (196 pacienti) atbilstošā varfarīna trīskāršās terapijas grupā (RA 0,72; 95% TI 0,58, 0,88; $p < 0,0001$ līdzvērtībai un $p = 0,002$ pārkumam). Aprakstošās analīzes ietvaros TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction* - trombolīze miokarda infarkta gadījumā) smagas asiņošanas gadījumi bija retāk sastopami abās dabigatrāna eteksilāta duālās terapijas grupās salīdzinājumā ar varfarīna trīskāršās terapijas grupu: 14 notikumi (1,4 %) dabigatrāna eteksilāta 110 mg duālās terapijas grupā salīdzinājumā ar 37 notikumiem (3,8 %) varfarīna trīskāršās terapijas grupā (RA 0,37; 95 % TI 0,20, 0,68; $p = 0,002$) un 16 notikumi (2,1 %) dabigatrāna eteksilāta 150 mg duālās terapijas grupā salīdzinājumā ar 30 notikumiem (3,9 %) atbilstošā varfarīna trīskāršās terapijas grupā (RA 0,51; 95 % TI 0,28, 0,93; $p = 0,03$). Abās dabigatrāna eteksilāta duālās terapijas grupās bija zemāks intrakraniālo asiņošanu

sastopamības biežums nekā atbilstošā varfarīna trīskāršās terapijas grupā: 3 notikumi (0,3 %) dabigatrāna eteksilāta 110 mg duālās terapijas grupā salīdzinājumā ar 10 notikumiem (1,0 %) varfarīna trīskāršās terapijas grupā (RA 0,30; 95 % TI 0,08, 1,07; $p=0,06$) un 1 notikums (0,1 %) dabigatrāna eteksilāta 150 mg duālās terapijas grupā salīdzinājumā ar 8 notikumiem (1,0 %) atbilstošā varfarīna trīskāršās terapijas grupā (RA 0,12; 95 % TI 0,02, 0,98; $p=0,047$). Saliktais efektivitātes iznākums, kuru veidoja nāve, trombemboliski notikumi (miokarda infarkts, insults vai sistēmiska embolija) vai neplānota revaskularizācija, abās dabigatrāna eteksilāta duālās terapijas grupās kopā bija līdzvērtīgs varfarīna trīskāršās terapijas grupai (13,7 % salīdzinājumā ar attiecīgi 13,4 %; RA 1,04; 95 % TI: 0,84, 1,29; $p=0,0047$ līdzvērtībai). Efektivitātes iznākumu atsevišķām sastāvdaļām netika konstatēta statistiska atšķirība, salīdzinot jebkuru dabigatrāna eteksilāta duālās terapijas grupu ar varfarīna trīskāršās terapijas grupu.

Šajā pētījumā tika pierādīts, ka duālā terapija ar dabigatrāna eteksilātu un P2Y₁₂ antagonistu būtiski samazina asiņošanas risku salīdzinājumā ar varfarīna trīskāršo terapiju pacientiem ar ātriju fibrilāciju, kuriem veikta PKI ar stentēšanu, uzrādot līdzvērtīgu salikto trombembolisko notikumu rādītāju.

DzVT un PE ārstēšana pieaugušajiem (DzVT/PE ārstēšana)

Efektivitāti un drošumu pētīja divos daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos, paralēlu grupu, kopijas pētījumos RE-COVER un RE-COVER II. Šajos pētījumos salīdzināja dabigatrāna eteksilātu (150 mg divas reizes dienā) un varfarīnu (mērķa INR 2,0 - 3,0) pacientiem ar akūtu DzVT un/vai PE. Šo pētījumu primārais mērķis bija noteikt, vai dabigatrāna eteksilāts ir līdzvērtīgs varfarīnam, samazinot primārā mērķa kritērija rašanos. Primārais mērķa kritērijs bija salikts un ietvēra recidivējošu simptomātisku DzVT un/vai PE un saistītus nāves gadījumus 6 mēnešu ārstēšanas periodā.

Apvienotos RE-COVER un RE-COVER II pētījumos kopumā bija randomizēti 5 153 pacienti un ārstēti - 5 107 pacienti.

Ārstēšanas ilgums ar fiksētu dabigatrāna devu bija 174,0 dienas bez asinsreces kontroles. Pacientiem, kuri pēc randomizācijas saņēma varfarīnu, mediānais laiks terapeitiskajā diapazonā (INR 2,0 - 3,0) bija 60,6%.

Pētījumos pierādīja, ka ārstēšana ar dabigatrāna eteksilātu pa 150 mg divas reizes dienā bija līdzvērtīga ārstēšanai ar varfarīnu (līdzvērtīgums RE-COVER un RE-COVER II: 3,6 riska atšķirība un 2,75 riska attiecība).

27. tabula. Primāro un sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju (VTE kā salikts DzVT un/vai PE rādītājs) analīze līdz pēcterapijas perioda beigām apvienotos RE-COVER un RE-COVER II pētījumos

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Ārstētie pacienti	2 553	2 554
Recidivējoša simptomātiska VTE un ar VTE saistīta nāve	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Riska attiecība, salīdzinot ar varfarīnu (95 % ticamības intervāls)	1,09 (0,77; 1,54)	
Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji		
Recidivējoša simptomātiska VTE un jebkāda cēloņa nāve	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95 % ticamības intervāls	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Simptomātiska DzVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95 % ticamības intervāls	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Simptomātiska PE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95 % ticamības intervāls	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Ar VTE saistīti nāves gadījumi	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 % ticamības intervāls	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Jebkāda cēloņa nāve	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95 % ticamības intervāls	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Recidivējošas DzVT un PE profilakse pieaugušajiem (DzVT/PE profilakse)

Ar antikoagulantiem iepriekš ārstētiem pacientiem veica divus randomizētus, paralēlu grupu, dubultmaskētus pētījumus. RE-MEDY, ar varfarīnu kontrolētā pētījumā, iekļāva 3 - 12 mēnešus ārstētus pacientus, kuriem nepieciešama turpmāka antikoagulantu terapija, un RE-SONATE, placebo kontrolētā pētījumā, iekļāva jau 6 - 18 mēnešus ar K vitamīna inhibitoriem ārstētus pacientus.

RE-MEDY pētījuma mērķis bija salīdzināt iekšķīgi lietota dabigatrāna eteksilāta (150 mg divas reizes dienā) un varfarīna (mērķa INR 2,0 - 3,0) drošumu un efektivitāti, veicot ilgstošu ārstēšanu un recidivējošas simptomātiskas DzVT un/vai PE profilaksi. Randomizēja kopumā 2 866 pacientus un ārstēja 2 856 pacientus. Dabigatrāna eteksilāta terapijas ilgums bija no 6 līdz 36 mēnešiem (mediāni 534,0 dienas). Varfarīna lietošanai randomizētiem pacientiem mediānais laiks terapeitiskajā diapazonā (INR 2,0 - 3,0) bija 64,9 %.

RE-MEDY pētījumā pierādīja, ka ārstēšana ar dabigatrāna eteksilātu pa 150 mg divas reizes dienā bija līdzvērtīga varfarīnam (līdzvērtīguma robeža: 2,85 riska attiecība un 2,8 riska atšķirība).

28. tabula. Primāro un sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju (VTE kā salikts DzVT un/vai PE rādītājs) analīze līdz pēcterapijas perioda beigām RE-MEDY pētījumā

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Ārstētie pacienti	1 430	1 426
Recidivējoša simptomātiska VTE un ar VTE saistīta nāve	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Riska attiecība, salīdzinot ar varfarīnu (95 % ticamības intervāls)	1,44 (0,78; 2,64)	
Līdzvērtīguma robeža	2,85	
Pacienti, kuriem bijis traucējums 18 mēnešu laikā	22	17
Kumulatīvais risks pēc 18 mēnešiem (%)	1,7	1,4
Riska atšķirība, salīdzinot ar varfarīnu (%)	0,4	
95 % ticamības intervāls		
Līdzvērtīguma robeža	2,8	
Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji		
Recidivējoša simptomātiska VTE un jebkāda cēloņa nāve	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95 % ticamības intervāls	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Simptomātiska DzVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95 % ticamības intervāls	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Simptomātiska PE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95 % ticamības intervāls	0,34; 1,28	0,11; 0,82
Ar VTE saistīta nāve	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 % ticamības intervāls	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Jebkāda cēloņa nāve	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95 % ticamības intervāls	0,69; 1,90	0,80; 2,07

RE-SONATE pētījuma mērķis bija novērtēt dabigatrāna eteksilāta pārākumu salīdzinājumā ar placebo, veicot recidivējošas simptomātiskas DzVT un/vai PE profilaksi pacientiem, kuri jau bija pabeiguši 6 - 18 mēnešus ilgu ārstēšanu ar KVA. Paredzētais terapijas ilgums bija 6 mēneši pa 150 mg dabigatrāna eteksilāta divas reizes dienā bez nepieciešamības veikt kontroli.

RE-SONATE pētījumā pierādīja, ka dabigatrāna eteksilāts ir pārāks par placebo, veicot recidivējošas DzVT/PE, tai skaitā neskaidras nāves gadījumu profilaksi, ar riska samazināšanos no 5,6% līdz 0,4% (relatīvā riska samazināšanās 92% balstoties uz riska attiecību) ārstēšanas periodā ($p < 0,0001$). Visas sekundārās un primārās mērķa kritērija un visu sekundāro mērķa kritēriju jutīguma analīzes liecināja par dabigatrāna eteksilāta pārākumu, salīdzinot ar placebo.

Pētījums ietvēra 12 mēnešus ilgu novērošanu pēc ārstēšanas pabeigšanas. Pēc pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšanas ietekme saglabājās līdz novērošanas beigām, kas liecina, ka dabigatrāna eteksilāta sākotnējais terapeitiskais efekts saglabājās. Atsītienu efektu nenovēroja. Novērošanas beigās VTE gadījumi ar dabigatrāna eteksilātu ārstētiem pacientiem bija 6,9%, salīdzinot ar 10,7% placebo grupā (risku attiecība 0,61 (95 % TI 0,42, 0,88), $p = 0,0082$).

29. tabula. Primāro un sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju (VTE kā salikts DzVT un/vai PE rādītājs) analīze līdz pēcterapijas perioda beigām RE-SONATE pētījumā

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Placebo
Ārstētie pacienti	681	662
Recidivējoša simptomātiska VTE un ar to saistītie nāves gadījumi	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Riska attiecība, salīdzinot ar placebo (95 % ticamības intervāls)	0,08 (0,02; 0,25)	
Pārākuma p vērtība	<0,0001	
Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji		
Recidivējoša simptomātiska VTE un jebkāda cēloņa nāve	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95 % ticamības intervāls	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Simptomātiska DzVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95 % ticamības intervāls	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Simptomātiska PE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95 % ticamības intervāls	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Ar VTE saistīti nāves gadījumi	0 (0)	0 (0)
95 % ticamības intervāls	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Neizskaidrojami nāves gadījumi	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % ticamības intervāls	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Jebkāda cēloņa nāve	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % ticamības intervāls	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Klīniskie pētījumi par trombembolijas profilaksi pacientiem ar mākslīgiem sirds vārstuļiem

II fāzes pētījumā dabigatrāna eteksilātu un varfarīnu lietoja 252 pacientiem pēc nesenas mākslīgā sirds vārstuļa protezēšanas operācijas (vēl atrodoties slimnīcā pēcoperācijas periodā) un pacientiem, kuriem mākslīgā sirds vārstuļa protezēšanas operācija veikta vairāk nekā pirms 3 mēnešiem. Vairāk trombembolijas gadījumu (galvenokārt insultus un simptomātisku/asimptomātisku mākslīgā vārstuļa trombozi) un vairāk asiņošanas gadījumu novēroja ar dabigatrāna eteksilātu nekā ar varfarīnu. Pacientiem agrīnā pēcoperācijas periodā masīvas asiņošanas izpaudās galvenokārt kā hemorāģiskais izsvīdums perikardā, īpaši pacientiem, kuri dabigatrāna eteksilāta lietošanu uzsāka agri (t.i., 3. dienā) pēc mākslīgā sirds vārstuļa protezēšanas operācijas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Klīniskie pētījumi par VTE profilaksi pēc lielas locītavu protezēšanas operācijas

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar NVPM un vienu vai vairākiem riska faktoriem

Eiropas zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus atsauces zālēm, kas satur dabigatrāna eteksilātu visās pediatrikās populācijas apakšgrupās indikācijai – VTE primārā profilakse pacientiem, kuriem veikta plānveida pilnīga gūžas locītavas protezēšana vai pilnīga ceļa locītavas protezēšana, un insulta un sistēmiskas embolijas profilakses indikācijai pacientiem ar NVPM (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

DIVERSITY pētījums tika veikts, lai pierādītu dabigatrāna eteksilāta efektivitāti un drošumu, salīdzinot ar standarta aprūpi (SA), VTE ārstēšanai pediatriem pacientiem vecumā no dzimšanas līdz mazāk nekā 18 gadiem. Pētījums bija izstrādāts kā atklāts, randomizēts, paralēlu grupu, līdzvērtīguma pētījums. Pētījumā iesaistītie pacienti tika randomizēti saskaņā ar 2:1 shēmu, lai saņemtu vai nu dabigatrāna eteksilātu vecumam piemērotā zāļu formā (kapsulas, apvalkotās granulas vai šķīdums iekšķīgai lietošanai) (devas pielāgotas atbilstoši vecumam un ķermeņa masai), vai SA, kas sastāvēja no mazmolekulāriem heparīniem (*low molecular weight heparins* – LMWH) vai K vitamīna antagonistiem (KVA) vai fondaparīnuksa (1 pacients 12 gadus vecs). Primārais mērķa kritērijs bija kombinēts mērķa kritērijs ar pacientiem, kuriem trombs pilnībā izzuda, neradās VTE recidīvs un nebija mirstība saistībā ar VTE. Izslēgšanas kritēriji ietvēra aktīvu meningītu, encefalītu un intrakraniālu abscesu.

Kopumā tika randomizēti 267 pacienti. No tiem 176 pacienti tika ārstēti ar dabigatrāna eteksilātu, un 90 pacienti tika ārstēti saskaņā ar SA (1 randomizētais pacients netika ārstēts). 168 pacienti bija vecumā no 12 līdz mazāk nekā 18 gadiem, 64 pacienti – vecumā no 2 līdz mazāk nekā 12 gadiem, un 35 pacienti bija vecumā līdz 2 gadiem.

No 267 randomizētajiem pacientiem 81 pacients (45,8%) dabigatrāna eteksilāta grupā un 38 pacienti (42,2%) SA grupā atbilda kombinētā primārā mērķa kritērija izvirzītajiem kritērijiem (trombs pilnībā izzuda, neradās VTE recidīvs un nebija mirstība saistībā ar VTE). Atbilstošo sastopamības biežumu starpība pierādīja dabigatrāna eteksilāta līdzvērtīgumu SA. Konsekventi rezultāti kopumā tika novēroti arī starp apakšgrupām: netika novērotas būtiskas ārstnieciskās iedarbības atšķirības vecuma, dzimuma, reģiona un noteiktu riska faktoru apakšgrupās. 3 dažādajos vecuma līmeņos pacientu proporcijas, kas atbilda primārajam efektivitātes mērķa kritērijam attiecīgi dabigatrāna eteksilāta un SA grupās, bija 13/22 (59,1%) un 7/13 (53,8%) pacientiem vecumā no dzimšanas līdz <2 gadiem, 21/43 (48,8%) un 12/21 (57,1%) pacientiem vecumā no 2 līdz <12 gadiem, un 47/112 (42,0%) un 19/56 (33,9%) pacientiem vecumā no 12 līdz <18 gadiem.

Par atzītu smagu asiņošanu tika ziņots 4 pacientiem (2,3%) dabigatrāna eteksilāta grupā un 2 pacientiem (2,2%) SA grupā. Nebija statistiski nozīmīgas atšķirības attiecībā uz laiku līdz pirmajam smagas asiņošanas notikumam. Trīsdesmit astoņiem pacientiem (21,6%) dabigatrāna eteksilāta grupā un 22 pacientiem (24,4%) SA grupā bija atzīti asiņošanas notikumi, kuru lielākā daļa tika klasificēti kā nelieli. Par atzīta smaga asiņošanas gadījuma (*major bleeding event* – MBE) vai klīniski nozīmīgas nelielas (*clinically relevant non-major* – CRNM) asiņošanas (ārstēšanas saņemšanas laikā) kombinētais mērķa kritērijs tika ziņots 6 (3,4%) pacientiem dabigatrāna eteksilāta grupā un 3 pacientiem (3,3%) SA grupā.

Lai novērtētu dabigatrāna eteksilāta drošumu recidivējošu VTE profilaksei pediatriem pacientiem vecumā no dzimšanas līdz mazāk nekā 18 gadiem, tika veikts atklāts, vienas grupas drošuma prospektīva kohorta, daudzcentru III fāzes pētījums (1160.108). Pētījumā bija atļauts iekļaut pacientus, kuriem bija nepieciešama turpmāka antikoagulācijas terapija pastāvoša klīniskā riska faktora dēļ pēc apstiprinātu VTE sākotnējās ārstēšanas pabeigšanas (vismaz 3 mēnešus) vai pēc DIVERSITY pētījuma pabeigšanas.

Pētījumam piemēroti pacienti saņēma vecumam un ķermeņa masai pielāgotas dabigatrāna eteksilāta devas, vecumam piemērotā zāļu formā (kapsulas, apvalkotās granulas vai šķīdums iekšķīgai lietošanai), līdz klīniskais riska faktors izzuda vai līdz maksimāli 12 mēnešiem. Pētījuma primārie mērķa kritēriji bija VTE recidīvs, smagas un nelielas asiņošanas notikumi un mirstība (kopumā un saistībā ar trombotiskiem vai trombemboliskiem notikumiem) pēc 6 un 12 mēnešiem. Iznākuma notikumus par tādiem atzina neatkarīga, maskēta atzišanas komiteja.

Kopumā pētījumā dalību uzsāka 214 pacienti, no tiem 162 pacienti – 1. vecuma līmenī (vecumā no 12 līdz mazāk nekā 18 gadiem), 43 pacienti – 2. vecuma līmenī (vecumā no 2 līdz mazāk nekā 12 gadiem) un 9 pacienti – 3. vecuma līmenī (vecumā no dzimšanas līdz mazāk nekā 2 gadiem).

Ārstēšanas saņemšanas periodā 3 pacientiem (1,4%) bija atzīšanas komitejas apstiprināts VTE recidīvs pirmajos 12 mēnešos pēc ārstēšanas uzsākšanas.

Atzīšanas komitejas apstiprināti asiņošanas notikumi ārstēšanas saņemšanas periodā tika ziņoti 48 pacientiem (22,5%) pirmajos 12 mēnešos. Lielākā daļa asiņošanas notikumu bija nelieli. 3 pacientiem (1,4%) atzīšanas komitejas apstiprināts smagas asiņošanas notikums radās pirmajos 12 mēnešos. 3 pacientiem (1,4%) par atzīšanas komitejas apstiprinātu CRNM asiņošanu tika ziņots pirmajos 12 mēnešos.

Ārstēšanas saņemšanas laikā netika konstatēti nāves gadījumi. Ārstēšanas saņemšanas periodā 3 pacientiem (1,4%) radās pēctrombozes sindroms (*post-thrombotic syndrome* – PTS) vai PTS pasliktinājās pirmajos 12 mēnešos.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc perorālas lietošanas dabigatrāna eteksilāts tiek strauji un pilnīgi pārvērsts par dabigatrānu, kas ir aktīvā forma plazmā. Priekšzāļu dabigatrāna eteksilāta šķelšana esterāžu katalizētā hidrolīzē līdz aktīvajai vielai dabigatrānam ir galvenā metaboliskā reakcija. Dabigatrāna absolūtā bioloģiskā pieejamība pēc perorālas Dabigatran etexilate Accord lietošanas bija aptuveni 6,5%.

Pēc iekšķīgas Dabigatran etexilate Accord lietošanas veseliem brīvprātīgajiem dabigatrāna farmakokinētikai raksturīga strauja koncentrācijas palielināšanās plazmā, C_{max} sasniedzot 0,5 - 2,0 stundas pēc lietošanas.

Uzsūkšanās

Pētījumā, kurā tika vērtēta dabigatrāna eteksilāta uzsūkšanās 1 - 3 stundas pēc operācijas, tika konstatēta salīdzinoši lēna uzsūkšanās, salīdzinot ar uzsūkšanos veseliem brīvprātīgajiem, turklāt raksturīga vienmērīga koncentrācijas un laika līkne bez liela koncentrācijas maksimuma plazmā. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 6 stundas pēc lietošanas pēcoperācijas periodā blakusfaktoru, piemēram, anestēzijas, gastrointestinālas parēzes un ķirurģiskās iejaukšanās, ietekmes dēļ, kas nav atkarīga no perorālās zāļu formas. Turpmākā pētījumā tika pierādīts, ka lēna un aizkavēta uzsūkšanās parasti raksturīga tikai operācijas dienā. Turpmākās dienās dabigatrāna uzsūkšanās ir strauja, un maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 2 stundās pēc zāļu lietošanas.

Pārtika neietekmē dabigatrāna eteksilāta biopieejamību, taču aizkavē laiku līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā par 2 stundām.

C_{max} un AUC bija proporcionāls devai.

Lietojot kapsulas perorāli bez hidroksipropilmetilcelulozes (HPMC) apvalka, biopieejamība var paaugstināties līdz 75% pēc vienreizējas devas lietošanas un 37% - līdzsvara koncentrācijā, salīdzinot ar standarta kapsulu. Tādēļ vienmēr jāsauglabā HPMC kapsulu integritāte, lai izvairītos no ārstēšanās laikā netīši paaugstinātas dabigatrāna eteksilāta biopieejamības (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Tika konstatēta zema (34 - 35%), no koncentrācijas neatkarīga dabigatrāna piesaistīšanās pie cilvēka plazmas proteīniem. Dabigatrāna izklijes tilpums ir 60 - 70 litru, kas pārsniedz kopējo organisma šķidruma daudzumu un liecina par vidēju dabigatrāna izklijē audos.

Biotransformācija

Dabigatrāna metabolisms un izvadīšana tika pētīta pēc vienas radioaktīvi iezīmēta dabigatrāna devas intravenozas ievadīšanas veseliem vīriešiem. Pēc intravenozas devas ievadīšanas dabigatrāna radītā radioaktivitāte tika izvadīta galvenokārt ar urīnu (85%). Ar izkārnījumiem tika izvadīti 6% lietotās devas. 168 stundas pēc devas ievadīšanas kopējā izvadītā radioaktivitāte bija 88 - 94% ievadītās devas.

Dabigatrāns tiek konjugēts, veidojot farmakoloģiski aktīvus acilglikuronīdus. Ir četri izomēri - 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglikuronīdi, un katrs no tiem veido mazāk par 10% kopējā dabigatrāna plazmā. Cītu metabolītu zīmju daudzums bija nosakāms tikai ar ļoti jutīgām analīzes metodēm. Dabigatrāns tiek izvadīts galvenokārt nemainītā veidā ar urīnu ar aptuveno ātrumu 100 ml/min, kas atbilst glomerulārās filtrācijas ātrumam.

Eliminācija

Dabigatrāna koncentrācija plazmā bieksponenciāli samazinās ar vidējo terminālo pusperiodu 11 stundas veseliem gados vecākiem indivīdiem. Pēc vairāku devu lietošanas novēroja aptuveni 12 - 14 stundas ilgu terminālo pusperiodu. Eliminācijas pusperiods nebija atkarīgs no devas. Eliminācijas pusperiods ir pagarināts nieru darbības traucējumu gadījumā, kā parādīts 30. tabulā.

Īpašas pacientu grupas

Nieru mazspēja

I fāzes pētījumos dabigatrāna kopējā iedarbība (AUC) pēc perorālas dabigatrāna eteksilāta lietošanas pieaugušiem brīvprātīgajiem ar vidēji smagu nieru mazspēju (CrCL starp 30 un 50 ml/min) ir aptuveni 2,7 reizes lielāka nekā brīvprātīgajiem bez nieru mazspējas.

Nelielam pieaugušu brīvprātīgo skaitam ar smagu nieru mazspēju (CrCL 10 - 30 ml/min) dabigatrāna kopējā iedarbība (AUC) bija aptuveni 6 reizes lielāka un eliminācijas pusperiods aptuveni 2 reizes ilgāks nekā tas, kas novērots populācijā bez nieru mazspējas (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

30. tabula. Kopējā dabigatrāna eliminācijas pusperiods veseliem cilvēkiem un cilvēkiem ar nieru darbības traucējumiem

Glomerulārās filtrācijas ātrums (CrCL) [ml/min]	g vid. (gCV %; diapazons) eliminācijas pusperiods [h]
≥80	13,4 (25,7 %; 11,0 - 21,6)
≥50 - <80	15,3 (42,7 %; 11,7 - 34,1)
≥30 - <50	18,4 (18,5 %; 13,3 - 23,0)
<30	27,2 (15,3 %; 21,6 - 35,0)

Turklāt, dabigatrāna iedarbība (pie minimālās un maksimālās koncentrācijas) tika vērtēta prospektīvā, atklātā, randomizētā farmakokinētikas pētījumā pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju (NVPM) un smagiem nieru darbības traucējumiem (definēti kā kreatinīna klīrens [CrCL] 15 - 30 ml/min), kuri saņēma dabigatrāna eteksilātu 75 mg divas reizes dienā. Lietojot šo shēmu, ģeometriskā vidējā minimālā koncentrācija bija 155 ng/ml (gCV 76,9 %), ko noteica tieši pirms nākamās devas lietošanas, un ģeometriskā vidējā maksimālā koncentrācija bija 202 ng/ml (gCV 70,6 %), ko noteica divas stundas pēc pēdējās devas lietošanas.

Dabigatrāna izvadīšana hemodialīzē tika pētīta 7 pieaugušiem pacientiem ar terminālu nieru slimību (*end-stage renal disease -ESRD*) un bez priekškambaru mirdzaritmijas. Dialīze tika veikta ar dializāta plūsmu 700 ml/min, četras stundas ar asins plūsmas ātrumu 200 ml/min. vai 350 - 390 ml/min. Tādējādi tika izvadīts attiecīgi 50% līdz 60% dabigatrāna koncentrācijas. Dialīzē izvadītais vielas daudzums ir proporcionāls asins plūsmas ātrumam līdz pat asins plūsmas ātrumam 300 ml/min. Dabigatrāna antikoagulējošā darbība pavājinājās līdz ar koncentrācijas samazināšanos plazmā, un FK/FD attiecību šī procedūra neietekmēja.

Mediānais CrCL RE-LY pētījumā bija 68,4 ml/min. Gandrīz pusei (45,8%) pacientu RE-LY pētījumā CrCL bija >50 - <80 ml/min. Salīdzinājumā ar pacientiem bez nieru darbības traucējumiem (CrCL ≥80 ml/min) pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL starp 30 un 50 ml/min) dabigatrāna koncentrācija plazmā pirms un pēc zāļu lietošanas attiecīgi bija vidēji 2,29 un 1,81 reizi augstāka.

Mediānais kreatinīna klīrens (CrCL) RE-COVER pētījumā bija 100,3 ml/min. 21,7% pacientu bija viegli nieru darbības traucējumi (CrCL no >50 līdz <80 ml/min) un 4,5% pacientu bija vidēji smagi nieru darbības traucējumi (CrCL no 30 līdz 50 ml/min). Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem līdzsvara koncentrācijā dabigatrāna koncentrācija plazmā pirms devas lietošanas bija attiecīgi 1,7 un 3,4 reizes augstāka nekā pacientiem ar CrCL >80 ml/min. Līdzīgas CrCL vērtības konstatēja RE-COVER II pētījumā.

Mediānais CrCL RE-MEDY un RE-SONATE pētījumos bija attiecīgi 99,0 ml/min un 99,7 ml/min. 22,9% un 22,5% pacientu RE-MEDY un RE-SONATE pētījumos CrCL bija no >50 līdz <80 ml/min, un 4,1% un 4,8% pacientu CrCL bija no 30 līdz 50 ml/min.

Gados vecāki pacienti

Specifiskos I fāzes farmakokinētikas pētījumos ar gados vecākiem indivīdiem novērota AUC palielināšanās par 40 - 60% un C_{max} palielināšanās par vairāk nekā 25% salīdzinājumā ar jaunākiem indivīdiem.

Vecuma ietekme uz dabigatrāna iedarbības līmeni apstiprināta RE-LY pētījumā, kurā pacientiem, kuru vecums bija ≥75 gadi, zemākā koncentrācija bija aptuveni par 31% augstāka, bet pacientiem, kuru vecums bija <65 gadi, - aptuveni par 22% zemāka nekā pacientiem vecumā no 65 līdz 75 gadiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

12 pieaugušiem indivīdiem ar vidēji smagu aknu mazspēju (*Child Pugh B*) netika konstatētas dabigatrāna kopējās iedarbības pārmaiņas salīdzinājumā ar 12 kontrolgrupas pārstāvjiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ķermeņa masa

Pieaugušiem pacientiem ar ķermeņa masu >100 kg dabigatrāna zemākā koncentrācija bija aptuveni par 20% zemāka nekā pacientiem ar ķermeņa masu 50 - 100 kg robežās. Vairums (80,8%) pacientu bija ≥50 kg un <100 kg kategorijā, un skaidras atšķirības netika konstatētas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Pieejami ierobežoti klīniskie dati par pieaugušiem pacientiem, kuru ķermeņa masa ir <50 kg.

Dzimums

Primārajos VTE profilakses pētījumos aktīvās vielas iedarbība sievietēm bija par aptuveni 40% - 50% lielāka, un devas pielāgošanu neiesaka. Sievietēm ar priekškambaru mirdzaritmiju zemākā koncentrācija un koncentrācija pēc devas lietošanas bija vidēji par 30% augstāka. Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Etniskā izcelsme

Klīniski nozīmīgas etniskās atšķirības dabigatrāna farmakokinētikā un farmakodinamikā baltās rases pārstāvjiem, afroamerikāņiem, spāņiem, japāņiem vai ķīniešiem nav novērotas.

Pediatriskā populācija

Iekšķīgi lietojot dabigatrāna eteksilātu saskaņā ar protokolā definēto dozēšanas algoritmu, radās iedarbība tādās pašās robežās, kādu novēroja pieaugušajiem ar DzVT/PE. Vadoties pēc DIVERSITY un 1160.108 pētījumu apkopotās farmakokinētikas datu analīzes, novērotās vidējās ģeometriskās zemākās koncentrācijas bija 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml un 99,1 ng/ml attiecīgi 0 līdz <2 gadus veciem, 2 līdz <12 gadus veciem un 12 līdz <18 gadus veciem pediatriskiem VTE pacientiem.

Farmakokinētiska mijiedarbība

In vitro mijiedarbības pētījumos nav konstatēta nekāda galveno citohroma P450 izoenzīmu inhibīcija vai indukcija. Tas ir apstiprināts *in vivo* pētījumos veseliem brīvprātīgajiem, kuriem nekonstatēja nekādu mijiedarbību starp šo terapiju un šādām aktīvām vielām: atorvastatīns (CYP3A4), digoksīns (P-gp transportvielas mijiedarbība) un diklofenaks (CYP2C9).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos novēroto iedarbību radīja dabigatrāna pārmērīga farmakodinamiskā iedarbība.

Ietekme uz mātišu fertilitāti, lietojot zāles pa 70 mg/kg (piecas reizes pārsniedz iedarbību plazmā pacientiem), izpaudās ar implantācijas biežuma mazināšanos un biežāku augļa zaudēšanu pirms implantācijas. Žurkām un trušiem devās, kas bija toksiskas mātītēm (5 - 10 reizes pārsniedza iedarbības apjomu plazmā pacientiem), tika novērota augļa ķermeņa masas un dzīvotspējas mazināšanās, kā arī augļu atšķirību palielināšanās. Prenatālajā un postnatālā pētījumā embriju mirstības palielināšanās tika novērota pēc devām, kas bija toksiskas mātītēm (deva atbilst iedarbības līmenim plazmā, kas ir 4 reizes lielāks par pacientiem novēroto).

Dzīvnieku mazuļu toksicitātes pētījumā, kas tika veikts ar Han Wistar žurkām, mirstība bija saistīta ar asiņošanas notikumiem pie līdzīga iedarbības līmeņa, pie kāda asiņošana tika novērota pieaugušiem dzīvniekiem. Tiek uzskatīts, ka gan pieaugušām žurkām, gan žurku mazuļiem mirstība ir saistīta ar pārmērīgu dabigatrāna farmakoloģisko aktivitāti, kopā ar mehāniska spēka pielietošanu devas ievadīšanas un ar dzīvnieku veikto manipulāciju laikā. Mazuļu toksicitātes pētījuma dati nenorāda ne uz paaugstinātu jutību pret toksicitāti, ne jebkādu toksicitāti, kas ir specifiska dzīvnieku mazuļiem.

Toksikoloģijas pētījumos ar žurkām un pelēm visā to dzīves garumā dabigatrānam netika konstatēta tumorigēna iedarbība, lietojot maksimālās devas līdz 200 mg/kg.

Dabigatrāns, dabigatrāna eteksilāta mesilāta aktīvā daļa, ir noturīgs apkārtējā vidē.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Vīnskābe (E334)
Hipromeloze (E464)
Talks (E553b)
Hidroksipropilceluloze (E463)
Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
Magnija stearāts (E572)

Kapsulas apvalks

Titāna dioksīds (E171)
Hipromeloze (E464)

Melnā apdrukas tinte

Šellaka (E904)
Propilēnglikols (E1520)
Melnais dzelzs oksīds (E172)

Kālija hidroksīds (E525)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Pēc pudeles pirmās atvēršanas zāles jāizlieto 60 dienu laikā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

OPA/Al/desikanta PE-PET/Al/PE blisteri, kas satur 10, 30, 60, 100 un 180 cietās kapsulas, kastītē.

OPA/Al/desikanta PE-PET/Al/PE perforēti dozējami vienību blisteri kas satur 10×1, 30×1, 60×1, 100×1 un 180×1 cietās kapsulas, kastītē.

Polipropilēna pudele ar bērniem neatveramu vāciņu, kas satur 60 cietās kapsulas, kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2023. gada 26. maijs.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dabigatran etexilate Accord 150 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur dabigatrāna eteksilāta mezilātu, kas atbilst 150 mg dabigatrāna eteksilāta (*dabigatranum etexilatum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula).

“0” izmēra (aptuveni 22 × 8 mm) kapsula ar baltu, necaurspīdīgu vāciņu, ar melnas tintes uzdruku “MD” un baltu, necaurspīdīgu korpusu ar melnas tintes uzdruku “150”, kas satur baltas līdz gaiši dzeltenas krāsas peļļu un gaiši dzeltenas krāsas granulu maisījumu.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju (NVPM) ar vienu vai vairākiem riska faktoriem, tādiem kā pārciests insults vai tranzitora išēmijas lēkme (TIL); vecums ≥ 75 gadi; sirds mazspēja ($\geq$ II. pakāpe NYHA- *New York Heart Association*); cukura diabēts; hipertensija.

Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE profilakse pieaugušajiem.

Venozu trombembolisku notikumu (VTE) ārstēšana un recidivējošu VTE profilakse pediatriskiem pacientiem no brīža, kad viņš var norīt mīkstu ēdienu līdz vecumam, kas mazāks par 18 gadiem.

Informāciju par vecumam piemērotām zāļu devas formām skatīt 4.2. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Dabigatran etexilate Accord cietās kapsulas var lietot pieaugušajiem un pediatriskiem pacientiem no 8 gadu vecuma, kuri spēj norīt veselās kapsulas. Šai populācijai var būt piemērotas arī citas zāļu formas, piemēram, apvalkotās granulas, kuras var lietot bērniem, kuri jaunāki par 12 gadiem, tiklīdz bērns spēj norīt mīkstu ēdienu.

Mainot lietoto zāļu formu, var būt nepieciešams mainīt noteikto devu. Deva, kas norādīta attiecīgajā devu tabulā, jānosaka atbilstoši bērna ķermeņa masai un un vecumam.

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar NVPM un vienu vai vairākiem riska faktoriem (SPAF)

DzVT un PE ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE profilakse pieaugušajiem (DzVT/PE)

Dabigatrāna eteksilāta ieteicamās devas SPAF, DzVT un PE indikācijas gadījumā ir attēlotas 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamās devas SPAF, DzVT un PE indikācijas gadījumā

	Ieteicamās devas
Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar NVPM, kuriem ir viens vai vairāki riska faktori (SPAF)	300 mg dabigatrāna eteksilāta, lietojot pa vienai 150 mg kapsulai divas reizes dienā
DzVT un PE ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE profilakse pieaugušajiem (DzVT/PE)	300 mg dabigatrāna eteksilāta, lietojot pa vienai 150 mg kapsulai divas reizes dienā pēc vismaz 5 dienu ārstēšanas ar parenterālu antikoagulantu
<u>Ieteicama devas samazināšana</u>	
80 gadus veci vai vecāki pacienti	220 mg dabigatrāna eteksilāta dienas deva, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā
Pacienti, kuri vienlaicīgi lieto verapamilu	
<u>Apsverama devas samazināšana</u>	
Pacienti 75 - 80 gadu vecumā	Jāizvēlas 300 mg vai 220 mg dabigatrāna eteksilāta dienas deva, pamatojoties uz trombembolijas riska un asiņošanas riska izvērtējumu konkrētajam pacientam
Pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss CrCL 30 - 50 ml/min)	
Pacienti ar gastrītu, ezofagītu vai gastroezofageālo atvilti	
Citi pacienti ar paaugstinātu asiņošanas risku	

Ieteikums DzVT/ PE pacientiem lietot 220 mg dabigatrāna eteksilāta pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā ir pamatots ar farmakokinētiskām un farmakodinamiskām analīzēm un nav pētīts šajā klīniskajā situācijā. Skatīt zemāk un 4.4., 4.5., 5.1. un 5.2. apakšpunktā.

Pacientiem jānorāda, ka dabigatrāna eteksilāta nepanesības gadījumā viņiem nekavējoties jāsaņem ar ārstējošo ārstu, lai veiktu pāreju uz citu pieņemamu ārstēšanu ar priekškambaru mirdzaritmiju saistīta insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei vai DzVT/PE.

Nieru darbības novērtējums pirms dabigatrāna eteksilāta lietošanas un dabigatrāna eteksilāta lietošanas laikā

Visiem pacientiem un īpaši gados vecākiem pacientiem (>75 gadi), jo šajā vecuma grupā var būt bieži sastopami nieru darbības traucējumi:

- pirms dabigatrāna eteksilāta terapijas uzsākšanas jānovērtē nieru darbība, aprēķinot kreatinīna klīrensu (CrCL), lai izslēgtu smagus nieru darbības traucējumus (CrCL <30 ml/min) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu);
- ārstēšanas laikā nieru darbība jānovērtē arī tādās klīniskajās situācijās, kad ir aizdomas par pavājinātu nieru darbību (kā hipovolēmija, dehidratācija, un dažos zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumos).

Papildus prasības pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem virs 75 gadu vecuma:

- ārstēšanas laikā ar dabigatrāna eteksilātu nieru darbība jānovērtē vismaz vienu reizi gadā, vai biežāk pēc nepieciešamības tādās klīniskajās situācijās, kad ir aizdomas par pavājinātu vai traucētu nieru darbību (kā hipovolēmija, dehidratācija, un dažos zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumos).

Nieru darbības novērtēšanai (CrCL ml/min) jālieto *Cockcroft-Gault* metode.

Lietošanas ilgums

Dabigatrāna eteksilāta lietošanas ilgums SPAF, DzVT un PE indikācijas gadījumā ir attēlots 2. tabulā.

2. tabula. Lietošanas ilgums SPAF un DzVT/PE indikācijas gadījumā

Indikācija	Lietošanas ilgums
SPAF	Terapija jāturpina ilgstoši.
DzVT/PE	Terapijas ilgums jānosaka individuāli pēc rūpīgas ārstēšanas sniegto ieguvumu izvērtēšanas salīdzinājumā ar asiņošanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Īslaicīga terapija (vismaz 3 mēneši) jāizvēlas īslaicīgu riska faktoru gadījumā (piemēram, nesena operācija, trauma, imobilizācija), un ilgāka ārstēšana jāizvēlas pastāvīgu riska faktoru vai idiopātiskas DzVT vai PE gadījumā.

Izlaista deva

Aizmirstu dabigatrāna eteksilāta devu var lietot līdz brīdim, kad līdz nākamajai plānotajai lietošanas reizei palikušas 6 stundas. Ja līdz nākamajai plānotajai lietošanas reizei palicis mazāk par 6 stundām, aizmirstā deva jāizlaiž.

Nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās devas.

Dabigatrāna eteksilāta lietošanas pārtraukšana

Ārstēšanu ar dabigatrāna eteksilātu nedrīkst pārtraukt, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Pacienti jābrīdina, ka viņiem jāsažinās ar ārstējošo ārstu, ja parādās kuņģa-zarnu trakta simptomi, piemēram, dispepsija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pāreja

No dabigatrāna eteksilāta terapijas uz parenterālu antikoagulantu:
pirms pāriet no dabigatrāna eteksilāta uz parenterālu antikoagulantu, ieteicams nogaidīt 12 stundas pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

No parenterālas antikoagulantu terapijas uz dabigatrāna eteksilātu:
jāpārtrauc parenterālā antikoagulanta lietošana un dabigatrāna eteksilāts jāsāk lietot 0 - 2 stundas pirms aizvietojamās terapijas nākamās devas lietošanas laika vai tās pārtraukšanas brīdī, ja tiek veikta nepārtraukta terapija (piemēram, intravenozs nefrakcionētais heparīns (NFH)) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

No dabigatrāna eteksilāta terapijas uz K vitamīna antagonistiem (KVA):
pamatojoties uz CrCL, KVA uzsākšana jāpielāgo šādi:

- CrCL ≥ 50 ml/min, KVA jāsāk lietot 3 dienas pirms dabigatrāna eteksilāta pārtraukšanas;
- CrCL ≥ 30 -<50 ml/min, KVA jāsāk lietot 2 dienas pirms dabigatrāna eteksilāta pārtraukšanas.

Tā kā dabigatrāna eteksilāts var ietekmēt starptautisko normalizēto attiecību (*international normalised ratio*- INR), INR KVA ietekmi labāk uzrādīs tikai pēc tam, kad dabigatrāna eteksilāta lietošana būs pārtraukta vismaz divas dienas. Līdz tam INR jāvērtē piesardzīgi.

No KVA uz dabigatrāna eteksilātu:

KVA lietošana jāpārtrauc. Dabigatrāna eteksilātu var lietot, tiklīdz INR ir <2,0.

Kardioversija (SPAF)

Kardioversijas procedūras laikā pacienti var turpināt lietot dabigatrāna eteksilātu.

Katetra ablācijas procedūra ātriju fibrilācijas ārstēšanai (SPAF)

Pacientiem, kuri lieto dabigatrāna eteksilātu 150 mg divas reizes dienā, var veikt katetra ablācijas procedūru. Dabigatrāna eteksilāta lietošana nav jāpārtrauc (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Perkutānā koronārā intervence (PKI) ar stentēšanu (SPAF)

Pacientus ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju, kuriem tiek veikta PKI ar stentēšanu, drīkst ārstēt ar dabigatrāna eteksilātu kombinācijā ar antiagregantiem pēc hemostāzes nodrošināšanas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Informāciju par devu pielāgošanu šai pacientu grupai skatīt 1. tabulā iepriekš.

Pacienti ar asiņošanas risku

Pacienti ar paaugstinātu asiņošanas risku (skatīt 4.4., 4.5., 5.1. un 5.2. apakšpunktu) rūpīgi klīniski jānovēro (kontrolējot asiņošanas vai anēmijas pazīmes). Pēc ārsta ieskatiem jālemj par devas pielāgošanu, pamatojoties uz iespējamā ieguvuma un riska izvērtējumu konkrētajam pacientam (skatīt 2. tabulu iepriekš). Koagulācijas tests (skatīt 4.4. apakšpunktu) var palīdzēt apzināt pacientus, kuriem ir paaugstināts asiņošanas risks pārmēru intensīvas dabigatrāna iedarbības dēļ. Ja pacientiem ar augstu asiņošanas risku konstatē pārmēru intensīvu dabigatrāna iedarbību, ieteicama samazināta 220 mg deva, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā. Ja rodas klīniski nozīmīga asiņošana, ārstēšana jāpārtrauc.

Pacientiem ar gastrītu, ezofagītu vai gastroezofageālo atvilkni var apsvērt devas samazināšanu, jo viņiem ir paaugstināts apjomīgas kuņģa-zarnu trakta asiņošanas risks (skatīt 1. tabulu iepriekš un 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL <30 ml/min) terapija ar dabigatrāna eteksilātu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (CrCL 50 - ≤80 ml/min) devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL 30 - 50 ml/min) rekomendējamā dabigatrāna eteksilāta dienas deva arī ir 300 mg, lietojot pa 150 mg kapsulām divas reizes dienā. Tomēr pacientiem ar paaugstinātu asiņošanas risku jāapsver devas samazināšana līdz 220 mg dienā, lietojot 110 mg divas reizes dienā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Rūpīga klīniska uzraudzība ir ieteicama pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Dabigatrāna eteksilāta un vieglu līdz vidēji spēcīgu P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoru, piemēram, amiodarona, hinidīna vai verapamila, vienlaicīga lietošana

Devas pielāgošana nav nepieciešama vienlaicīgai lietošanai ar amiodaronu vai hinidīnu (skatīt 4.4., 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Devas samazināšana ieteicama pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem verapamilu (skatīt 1. tabulu iepriekš un 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Šajos gadījumos dabigatrāna eteksilāts un verapamils jālieto vienlaicīgi.

Ķermeņa masa

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu), bet ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība pacientiem ar ķermeņa masu <50 kg (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzimums

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Dabigatrāna eteksilāts nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā insulta un sistēmiskas embolijas profilakses indikācijā pacientiem ar NVPM.

VTE ārstēšana un recidivējošu VTE profilakse pediātriskiem pacientiem

Lai ārstētu VTE pediātriskiem pacientiem, ārstēšana jāuzsāk pēc vismaz 5 dienu ārstēšanas ar parenterālu antikoagulantu. Lai veiktu recidivējošu VTE profilaksi, ārstēšana jāuzsāk pēc iepriekšējās ārstēšanas beigām.

Dabigatrāna eteksilāta kapsulas jālieto divas reizes dienā, viena deva – no rīta un viena deva – vakarā, aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Dozēšanas intervālam jābūt pēc iespējas tuvākam 12 stundām.

Dabigatrāna eteksilāta kapsulu ieteicamā deva tiek noteikta, vadoties pēc pacienta ķermeņa masas un vecuma, kā attēlots 3. tabulā. Ārstēšanai turpinoties deva jāpielāgo atbilstoši vecumam un ķermeņa masai.

Ķermeņa masas un vecuma kombinācijām, kas nav norādītas dozēšanas tabulā, dozēšanas ieteikumus nevar sniegt.

3. tabula. Dabigatrāna eteksilāta reizes un kopējā deva miligramos (mg) attiecībā pret pacienta ķermeņa masu kilogramos (kg) un vecumu gados

Ķermeņa masas/vecuma kombinācijas		Vienreizēja deva mg	Kopējā dienas deva mg
Ķermeņa masa kg	Vecums gados		
no 11 līdz < 13 gadiem	no 8 līdz < 9 gadiem	75	150
no 13 līdz < 16 gadiem	no 8 līdz < 11 gadiem	110	220
no 16 līdz < 21 gadiem	no 8 līdz < 14 gadiem	110	220
no 21 līdz < 26 gadiem	no 8 līdz < 16 gadiem	150	300
no 26 līdz < 31 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	150	300
no 31 līdz < 41 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	185	370
no 41 līdz < 51 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	220	440
no 51 līdz < 61 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	260	520
no 61 līdz < 71 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	300	600
no 71 līdz < 81 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	300	600
>81	no 10 līdz < 18 gadiem	300	600

Vienreizējas devas, kurām nepieciešamas vairāk nekā vienas kapsulas kombinācijas:

300 mg: divas 150 mg kapsulas vai
četras 75 mg kapsulas
260 mg: viena 110 mg plus viena 150 mg kapsula vai
viena 110 mg plus divas 75 mg kapsulas
220 mg: divas 110 mg kapsulas
185 mg: viena 75 mg plus viena 110 mg kapsula
150 mg: viena 150 mg kapsula vai
divas 75 mg kapsulas

Nieru darbības novērtējums pirms lietošanas un lietošanas laikā

Pirms ārstēšanas uzsākšanas jānosaka aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (*estimated glomerular filtration rate* – eGFR), izmantojot Švarca (Schwartz) formulu (jāprecizē, kādu metodi kreatinīna novērtēšanai izmanto vietējā laboratorija).

Pediatriskiem pacientiem ar eGFR <50 ml/min/1,73m² terapija ar dabigatrāna eteksilātu ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacienti ar eGFR ≥50 ml/min/1,73m² jāārstē ar devu atbilstoši 3. tabulai.

Ārstēšanas laikā nieru darbība jānovērtē tādās klīniskajās situācijās, kad ir aizdomas par pavājinātu vai traucētu nieru darbību (kā hipovolēmija, dehidratācija, un dažos zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumos utt.).

Lietošanas ilgums

Terapijas ilgums jānosaka individuāli, vadoties pēc ieguvuma-riska novērtējuma.

Izlaista deva

Aizmirstu dabigatrāna eteksilāta devu var lietot līdz brīdim, kad līdz nākamajai plānotajai lietošanas reizei palikušas 6 stundas. Ja līdz nākamajai plānotajai lietošanas reizei palicis mazāk par 6 stundām, aizmirstā deva jāizlaiž.

Nekad nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstas individuālas devas.

Dabigatrāna eteksilāta lietošanas pārtraukšana

Ārstēšanu ar dabigatrāna eteksilātu nedrīkst pārtraukt, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Pacienti vai viņu aprūpētāji jābrīdina, ka viņiem jāsažinās ar ārstējošo ārstu, ja pacientam parādās kuņģa-zarnu trakta simptomi, piemēram, dispepsija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pāreja

No dabigatrāna eteksilāta terapijas uz parenterālu antikoagulantu:
pirms pāriet no dabigatrāna eteksilāta uz parenterālu antikoagulantu, ieteicams nogaidīt 12 stundas pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

No parenterālas antikoagulantu terapijas uz dabigatrāna eteksilātu:
jāpārtrauc parenterālā antikoagulanta lietošana un dabigatrāna eteksilātus jāsāk lietot 0 - 2 stundas pirms aizvietojamās terapijas nākamās devas lietošanas laika vai tās pārtraukšanas brīdī, ja tiek veikta nepārtraukta terapija (piemēram, intravenozs nefrakcionētais heparīns (NFH)) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

No dabigatrāna eteksilāta terapijas uz K vitamīna antagonistiem (KVA):
pacientiem KVA jāsāk lietot 3 dienas pirms dabigatrāna eteksilāta pārtraukšanas.
Tā kā dabigatrāna eteksilāts var ietekmēt starptautisko normalizēto attiecību (*International Normalised Ratio* - INR), INR KVA ietekmi labāk uzrādīs tikai pēc tam, kad dabigatrāna eteksilāta lietošana būs pārtraukta vismaz divas dienas. Līdz tam INR jāvērtē piesardzīgi.

No KVA uz dabigatrāna eteksilātu:
KVA lietošana jāpārtrauc. Dabigatrāna eteksilātu var lietot, tiklīdz INR ir <2,0.

Lietošanas veids

Šīs zāles ir paredzētas iekšķīgai lietošanai.

Kapsulas var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Kapsulas jānorij veselas, uzdzerot glāzi ūdens, lai nodrošinātu to nokļūšanu kuņģī.
Pacienti jāinformē, ka kapsulu nedrīkst atvērt, lai izvairītos no paaugstināta asiņošanas riska (skatīt 5.2. un 6.6. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Smagi nieru darbības traucējumi (CrCL <30 ml/min) pieaugušiem pacientiem.
- eGFR <50 ml/min/1,73m² pediatriem pacientiem.
- Aktīva, klīniski nozīmīga asiņošana.
- Bojājumi vai stāvokļi, kuri var tikt uzskatīti par spēcīgas asiņošanas riska faktoriem. Tie var būt: esoša vai nesen bijusi kuņģa vai zarnu trakta čūla, ļaundabīgi jaunveidojumi, kas ar lielu iespējamību var asiņot, nesena galvas smadzeņu vai muguras trauma, nesena galvas smadzeņu, muguras vai acu operācija, nesena intrakraniāla asiņošana, diagnosticētas vai iespējamās paplašinātas barības vada vēnas, arteriovenozas anomālijas, asinsvadu aneirismas vai nozīmīgas intraspinālas vai intracerebrālas asinsvadu patoloģijas.
- Vienlaicīga terapija ar jebkuru citu antikoagulantu, kā piemēram, nefrakcionētu heparīnu (NFH), mazmolekulāru heparīnu (enoksaparīns, dalteparīns utt.), heparīna atvasinājumiem (fondaparīnu utt.), perorāliem antikoagulantiem (varfarīns, rivaroksabāns, apiksabāns utt.), izņemot specifiskus gadījumus. Tie ir antikoagulantu terapijas pārejas gadījumi (skatīt 4.2. apakšpunktu), kad NFH tiek lietots centrālo vēnu vai artēriju katetru caurlaidības uzturēšanas devās vai kad NFH tiek lietots katetra ablācijas procedūras laikā ātri fibrilācijas ārstēšanai (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Aknu darbības traucējumi vai aknu slimība ar sagaidāmu ietekmi uz dzīvildzi.
- Vienlaicīga terapija ar šādiem spēcīgiem P-gp inhibitoriem: ketokonazolu, ciklosporīnu, itrakonazolu, dronedaronu un glekaprevīra/pibrentasvīra fiksētas devas kombināciju sistēmiskai lietošanai (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Sirds mākslīgās vārstules ar antikoagulantu terapijas nepieciešamību (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hemorāģijas risks

Dabigatrāna eteksilāts jālieto piesardzīgi apstākļos ar palielinātu asiņošanas risku vai gadījumos, kad vienlaicīgi tiek lietotas zāles, kas ietekmē hemostāzi, kavējot trombocītu agregāciju.

Terapijas laikā asiņošana var notikt jebkurā vietā. Ja neizskaidrojami pazeminās hemoglobīns un/vai hematokrīts vai asinsspiediens, jāmeklē asiņošanas vieta.

Pieaugušiem pacientiem dzīvību apdraudošas vai nekontrolējamas asiņošanas situācijās, kad nepieciešama ātra dabigatrāna antikoagulējošās darbības pārtraukšana, ir pieejamas specifiskas antikoagulējošo darbību neitralizējošas zāles – idarucizumabs.

Idarucizumaba efektivitāte un drošums pediatriem pacientiem nav pierādīts. Hemodialīze var izvadīt dabigatrānu. Pieaugušiem pacientiem citas iespējas ir izmantot svaigas, nesadalītas asinis vai svaigu, sasaldētu plazmu, koagulācijas faktora koncentrātu (aktivētu vai neaktivētu), rekombinanto VIIa faktoru vai trombocītu koncentrātus (skatīt arī 4.9. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos dabigatrāna eteksilāta lietošana bija saistīta ar lielāku apjomīgas gastrointestinālas (GI) asiņošanas biežumu. Palielinātu risku novēroja gados vecākiem pacientiem (≥75 gadi), lietojot ārstēšanas shēmu 150 mg divas reizes dienā. Citi riska faktori (skatīt arī 4. tabulu) ir vienlaicīga trombocītu agregāciju kavējošu zāļu, piemēram, klopidoģrela vai acetilsalicilskābes (ASS), vai nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) lietošana, kā arī ezofagīts, gastrīts vai gastroezofageālais atvilkis.

Riska faktori

4. tabulā sniegts kopsavilkums par faktoriem, kuri var palielināt asiņošanas risku.

4. tabula. Faktori, kuri var palielināt asiņošanas risku

	Riska faktors
Farmakodinamiskie un kinētiskie faktori	Vecums ≥ 75 gadi
Faktori, kuri paaugstina dabigatrāna koncentrāciju plazmā	<u>Nozīmīgākie:</u> • vidēji smagi nieru darbības traucējumi (CrCL 30 - 50 ml/min) pieaugušiem pacientiem; • spēcīgi P-gp inhibitori (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu); • vienlaicīga vieglu vai vidēji spēcīgu P-gp inhibitoru lietošana (piem., amiodarons, verapamils, hinidīns un tikagrelors; skatīt 4.5. apakšpunktu). <u>Mazāk nozīmīgi:</u> • maza ķermeņa masa (<50 kg) pieaugušiem pacientiem.
Farmakodinamiskā mijiedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu)	• ASS un citas trombocītu agregāciju kavējošas zāles, piem., klopidogrels • NPL • SSAI vai SNAI • Citas zāles, kas var kavēt hemostāzi
Slimības/procedūras, kuras saistītas ar īpašu asiņošanas risku	• Iedzimti vai iegūti koagulācijas traucējumi • Trombocitopēnija vai funkcionālie trombocītu defekti • Nesen veikta biopsija, liela trauma • Bakteriāls endokardīts • Ezofagīts, gastrīts vai gastroezofageāls atvilkis

Pieejami ierobežoti dati par pieaugušiem pacientiem ar ķermeņa masu <50 kg (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga dabigatrāna eteksilāta lietošana ar P-gp inhibitoriem pediatriem pacientiem nav pētīta, bet tā, iespējams, var palielināt asiņošanas risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Piesardzības pasākumi un taktika hemorāģijas riska mazināšanai

Informāciju par taktiku asiņošanas komplikāciju gadījumā skatīt arī 4.9. apakšpunktā.

Ieguvuma-riska novērtējums

Bojājumu, traucējumu, procedūru un/vai medikamentozas terapijas (tāda kā NPL, antiagreganti, SSAI un SNAI, skatīt 4.5. apakšpunktu) gadījumos, kas nozīmīgi palielina klīniski nozīmīgas asiņošanas risku, rūpīgi jāizvērtē riska-ieguvuma attiecība. Dabigatrāna eteksilāts jālieto tikai tādos gadījumos, kad ieguvums ir lielāks kā asiņošanas risks.

Pieejami ierobežoti klīniskie dati par pediatriem pacientiem ar riska faktoriem, tai skaitā pacientiem ar aktīvu meningītu, encefalītu un intrakraniālu abscesu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šiem pacientiem dabigatrāna eteksilāts jālieto tikai tādos gadījumos, kad sagaidāmais ieguvums ir lielāks kā asiņošanas risks.

Rūpīga klīniskā uzraudzība

Visā terapijas laikā ieteicama rūpīga novērošana (jāpārbauda asiņošanas vai anēmijas pazīmes), jo īpaši, ja ir kombinēti riska faktori (skatīt iepriekš 4. tabulu). Īpaša piesardzība jāievēro, ja dabigatrāna eteksilātu lieto vienlaicīgi ar verapamilu, amiodaronu, hinidīnu vai klaritromicīnu (P-gp inhibitori), īpaši asiņošanas gadījumos, un it īpaši, pacientiem ar pavājinātu nieru darbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto NPL, ieteicama rūpīga novērošana attiecībā uz asiņošanas pazīmēm (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Dabigatrāna eteksilāta lietošanas pārtraukšana

Pacientiem, kuriem attīstās akūta nieru mazspēja, dabigatrāna eteksilāta lietošana jāpārtrauc (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Ja rodas smaga asiņošana, terapija jāpārtrauc un jānoskaidro asiņošanas iemesls, un var apsvērt specifisku antikoagulējošo darbību neitralizējošu zāļu (idarucizumabs) lietošanu pieaugušiem pacientiem. Idarucizumaba efektivitāte un drošums pediatriem nav pierādīts. Hemodialīze var izvadīt dabigatrānu.

Protona sūkņa inhibitoru lietošana

Lai novērstu GI asiņošanu, var apsvērt protona sūkņa inhibitoru (PSI) lietošanu. Lietojot pediatriem pacientiem, jāseko ieteikumiem, kas norādīti uz protonu sūkņa inhibitoru vietējā marķējuma.

Laboratoriskie koagulācijas rādītāji

Lai gan šo zāļu lietošanas gadījumā parasti nav nepieciešama standarta antikoagulējošās iedarbības uzraudzība, varētu būt lietderīgi noteikt dabigatrāna izraisīto antikoagulējošo iedarbību, lai noteiktu pārmērīgi lielu dabigatrāna iedarbību papildu riska faktoru klātbūtnē.

Atšķaidītā trombīna laiks (*diluted thrombin time* -dTT), ekarīna asinsreces laiks (*ecarin clotting time* -ECT) un aktivētā parciālā tromboplastīna laiks (aPTL) var sniegt noderīgu informāciju, taču rezultāti jāinterpretē uzmanīgi, jo iespējama variabilitāte starp testiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nevar paļauties uz starptautiskās normalizētās attiecības (INR)

) testa rezultātiem pacientiem, kuri lieto dabigatrāna eteksilātu, un ziņots par pseidopozitīvi paaugstinātu INR rezultātu. Tāpēc nav jāveic INR tests.

5. tabulā parādītas koagulācijas testu minimālās robežvērtības pieaugušiem pacientiem, kas varētu būt saistītas ar palielinātu asiņošanas risku. Atbilstošās minimālās robežvērtības pediatrikajiem pacientiem nav zināmas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

5. tabula. Koagulācijas testu minimālās robežvērtības pieaugušiem pacientiem, kas varētu būt saistītas ar palielinātu asiņošanas risku

Tests (minimālās vērtības)	Indikācija
	SPAF un DzVT/PE
dTT [ng/ml]	>200
ECT [x reizes pārsniedz normas augšējo robežu]	>3
aPTL [x reizes pārsniedz normas augšējo robežu]	>2
INR	Nav jāveic

Fibrinolītisko zāļu lietošana akūta išēmiska insulta ārstēšanā

Fibrinolītisku zāļu lietošanu akūta išēmiska insulta ārstēšanā var apsvērt, ja pacienta atšķaidītā TT(dTT), ECT vai aPTL nepārsniedz normas augšējo robežu (*upper limit of normal*- ULN) saskaņā ar vietējiem standarta rādītājiem.

Kirurģiskas operācijas un iejaukšanās

Pacienti, kuri lieto dabigatrāna eteksilātu un kuriem tiek veiktas ķirurģiskas operācijas vai invazīvas procedūras, ir pakļauti lielākam asiņošanas riskam. Tādēļ ķirurģiskas iejaukšanās gadījumā var būt nepieciešams uz laiku pārtraukt dabigatrāna eteksilāta lietošanu.

Kardioversijas procedūras laikā pacienti var turpināt lietot dabigatrāna eteksilātu. Pacientiem, kuriem tiek veikta katetra ablācijas procedūra ātriju fibrilācijas ārstēšanai, dabigatrāna eteksilāta lietošana (150 mg divas reizes dienā) nav jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kad ārstēšana saistībā ar iejaukšanos uz laiku pārtraukta, jāievēro piesardzība, un nepieciešams antikoagulanta monitorings. Pacientiem ar nieru mazspēju var būt ilgāks dabigatrāna klīrenss (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tas jāņem vērā pirms jebkuru procedūru veikšanas. Šādos gadījumos koagulācijas tests (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu) var palīdzēt noteikt, vai hemostāze joprojām ir traucēta.

Akūta ķirurģiska operācija vai neatliekamas procedūras

Dabigatrāna eteksilāta lietošana uz laiku jāpārtrauc. Ja nepieciešama ātra antikoagulējošās darbības pārtraukšana, pieaugušiem pacientiem ir pieejamas specifiskas dabigatrāna darbību neitralizējošas zāles (idarucizumabs). Idarucizumaba efektivitāte un drošums pediatriem pacientiem nav pierādīts.

Hemodialīze var izvadīt dabigatrānu.

Dabigatrāna darbības neitralizēšana pakļauj pacientu pamatslimības izraisītam trombotiskam riskam. Dabigatrāna eteksilāta terapiju var atsākt 24 stundas pēc idarucizumaba lietošanas, ja pacients ir klīniski stabils un ir panākta atbilstoša hemostāze.

Subakūta ķirurģiska operācija/iejaukšanās

Dabigatrāna eteksilāta lietošana uz laiku jāpārtrauc. Subakūta ķirurģiska operācija/iejaukšanās jāatliek vismaz uz 12 stundām pēc pēdējās devas lietošanas. Ja operāciju nav iespējams atlikt, var palielināties asiņošanas risks. Šis asiņošanas risks jāizvērtē attiecībā pret iejaukšanās steidzamību.

Plānveida ķirurģiska operācija

Ja iespējams, dabigatrāna eteksilāta lietošana jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms invazīvas vai ķirurģiskas procedūras. Pacientiem ar augstu asiņošanas risku vai apjomīgas operācijas gadījumos, kad var būt nepieciešama pilnīga hemostāze, jāapsver dabigatrāna eteksilāta lietošanas pārtraukšana 2 - 4 dienas pirms operācijas.

6. tabulā ir sniegts kopsavilkums par zāļu lietošanas pārtraukšanas noteikumiem pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām pieaugušiem pacientiem.

6. tabula. Zāļu lietošanas pārtraukšanas noteikumi pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām pieaugušiem pacientiem

Nieru darbība (CrCL, ml/min)	Prognozētais eliminācijas pusperiods (stundas)	Dabigatrāna eteksilāta lietošana jāpārtrauc pirms plānveida operācijas	
		Liels asiņošanas risks vai apjomīga operācija	Standarta risks
≥80	~13	2 dienas iepriekš	24 stundas iepriekš
≥50 - <80	~15	2 - 3 dienas iepriekš	1 - 2 dienas iepriekš
≥30 - <50	~18	4 dienas iepriekš	2 - 3 dienas iepriekš (>48 stundas)

Kopsavilkums par zāļu lietošanas pārtraukšanas noteikumiem pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām pediatriem pacientiem ir sniegts 7. tabulā.

7. tabula. Zāļu lietošanas pārtraukšanas noteikumi pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām pediatriem pacientiem

Nieru darbība (eGFR, ml/min/1,73m ²)	Pārtraukt dabigatrāna lietošanu pirms plānveida operācijas
>80	24 stundas iepriekš
50 – 80	2 dienas iepriekš
<50	Šie pacienti nav pētīti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Spinālā anestēzija/epidurālā anestēzija/lumbālā punkcija

Tādu procedūru kā spinālā anestēzija gadījumā var būt nepieciešama pilnīga hemostatiskā funkcija.

Traumatiskas vai atkārtotas punkcijas un epidurālu katetru ilgstošas lietošanas gadījumā var būt palielināts spināla vai epidurāla asinsizplūduma risks. Pēc katetra izņemšanas jānogaida vismaz 2 stundas, pirms tiek lietota pirmā dabigatrāna eteksilāta deva. Šādi pacienti bieži jāpārbauda, lai konstatētu spinālam vai epidurālam asinsizplūdumam raksturīgo neiroloģisko pazīmju un simptomu esamību.

Pēcoperācijas fāze

Pēc invazīvas vai ķirurģiskas procedūras dabigatrāna eteksilāta lietošana jāatsāk/jāuzsāk, tiklīdz klīniskā situācija to pieļauj un ir panākta adekvāta hemostāze.

Pacienti ar asiņošanas risku vai pacienti, kuri pakļauti pārmērīgas iedarbības riskam, jo īpaši pacienti ar pavājinātu nieru darbību (skatīt arī 4. tabulu) jāārstē piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pacienti ar augstu mirstības risku pēc ķirurģiskām operācijām un iekšējiem trombembolisku komplikāciju riska faktoriem

Dati par dabigatrāna eteksilāta drošumu un efektivitāti šādiem pacientiem ir ierobežoti, tādēļ viņu ārstēšanā jāievēro piesardzība.

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar paaugstinātu aknu enzīmu līmeni >2 ULN tika izslēgti no galvenajiem pētījumiem. Nav ārstēšanas pieredzes šajā pacientu apakšgrupā, tāpēc šai pacientu grupai dabigatrāna eteksilāta lietošana nav ieteicama. Aknu darbības traucējumi vai aknu slimība, kas varētu ietekmēt dzīvildzi, ir kontrindikācija (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar P-gp induktoriem

Paredzams, ka P-gp induktoru vienlaicīga lietošana izraisa pazeminātu dabigatrāna koncentrāciju plazmā, tāpēc no tās jāizvairās (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

Tiešas darbības perorālie antikoagulanti (*Direct acting Oral Anticoagulants*- DOAC), ieskaitot dabigatrāna eteksilātu, nav ieteicami pacientiem, kuriem anamnēzē ir tromboze un kuriem ir diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms. Īpaši pacientiem, kuri ir trīskārši pozitīvi (gan uz lupus antikoagulantiem, gan antikardiolipīna antivielām, gan arī uz anti-bēta-2-glikoproteīna I antivielām), ārstēšana ar DOAC var būt saistīta ar paaugstinātu recidivējošu trombozes gadījumu skaitu salīdzinājumā ar K vitamīna antagonistu terapiju.

Miokarda infarkts (MI)

III fāzes RE-LY pētījumā (SPAF, skatīt 5.1. apakšpunktu) kopējais MI biežums bija 0,82, 0,81, un 0,64% / gadā dabigatrāna eteksilātam 110 mg divas reizes dienā, dabigatrāna eteksilātam 150 mg divas reizes dienā un varfarīnam, proti, ar dabigatrānu saistītais relatīvais risks salīdzinājumā ar varfarīnu bija 29% un 27%. Neatkarīgi no ārstēšanas veida visaugstāko absolūto MI risku novēroja šādās apakšgrupās ar līdzīgu relatīvu risku: pacientiem ar iepriekš bijušu MI, pacientiem pēc ≥ 65 gadu vecuma ar diabētu vai koronāro artēriju slimību, pacientiem ar kreisā kambara izsviedes frakciju $< 40\%$ un pacientiem ar vidēji smagu nieru disfunkciju. Turklāt lielāku MI risku novēroja pacientiem, kuri vienlaicīgi lietoja ASS plus klopidoģrelu vai tikai klopidoģrelu.

Trīs aktīvi kontrolētos III fāzes DzVT/PE pētījumos pacientiem, kuri saņēma dabigatrāna eteksilātu, par MI ziņots biežāk nekā pacientiem, kuri saņēma varfarīnu: 0,4 %, salīdzinot ar 0,2 % īstermiņa RE-COVER un RE-COVER II pētījumos; un 0,8 %, salīdzinot ar 0,1 %, ilgtermiņa RE-MEDY pētījumā. Pieaugums šajā pētījumā bija statistiski nozīmīgs ($p=0,022$).

Re-SONATE pētījumā, kurā dabigatrāna eteksilātu salīdzināja ar placebo, MI biežums bija 0,1 % pacientiem, kuri saņēma dabigatrāna eteksilātu, un 0,2 % pacientiem, kuri saņēma placebo.

Pacienti, kuriem ir aktīva ļaundabīga slimība (DzVT/PE; VTE pediatriem pacientiem)

Efektivitāte un drošums DzVT/PE gadījumā pacientiem, kuriem ir aktīva ļaundabīga slimība, nav pierādīts. Dati par efektivitāti un drošumu, lietojot pediatriem pacientiem ar aktīvu ļaundabīgu slimību, ir ierobežoti.

Pediatrikā populācija

Dažiem ļoti specifiskiem pediatrikajiem pacientiem, piem., pacientiem ar tievo zarnu slimību, kas var ietekmēt uzsūkšanos, jāapsver parenterāli ievadīta antikoagulanta lietošana.

Informācija par palīgvielām

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbība ar transportproteīniem

Dabigatrāna eteksilāts ir izplūdes transportproteīna P-gp substrāts. Paredzams, ka P-gp inhibitoru (skatīt 8. tabulu) lietošanas rezultātā paaugstinās dabigatrāna koncentrācija plazmā.

Ja nav īpaši aprakstīts citādi, dabigatrāna un spēcīgu P-gp inhibitoru vienlaicīgas lietošanas gadījumā nepieciešama rūpīga klīniskā novērošana (kontrolējot asiņošanas vai anēmijas pazīmes). Lietojot kombinācijā ar atsevišķiem P-gp inhibitoriem, var būt nepieciešams samazināt devu (skatīt 4.2., 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

8. tabula. Mijiedarbība ar transportproteīniem

<u>P-gp inhibitori</u>	
<i>Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu)</i>	
Ketokonazols	Ketokonazols palielina kopējā dabigatrāna $AUC_{0-\infty}$ un C_{max} attiecīgi par 2,38 un 2,35 reizēm pēc vienas 400 mg iekšķīgas devas, un attiecīgi par 2,53 un 2,49 reizēm pēc vairākām iekšķīgām 400 mg ketokonazola devām vienu reizi dienā.
Dronedarons	Kad dabigatrāna eteksilāts un dronedarons tika lietoti vienlaicīgi, pēc atkārtotas 400 mg dronedarona lietošanas divas reizes dienā kopējā dabigatrāna $AUC_{0-\infty}$ un C_{max} raksturlielumi palielinājās attiecīgi aptuveni 2,4 un 2,3 reizes, un pēc vienas 400 mg devas lietošanas aptuveni 2,1 un 1,9 reizes.
Itrakonazols, ciklosporīns	Pamatojoties uz rezultātiem <i>in vitro</i> , paredzama līdzīga iedarbība kā lietojot ketokonazolu.
Glekaprevīrs/ pibrentasvīrs	Ir pierādīts, ka dabigatrāna eteksilāta vienlaicīga lietošana ar P-gp inhibitoru glekaprevīra/pibrentasvīra fiksētu devu kombināciju palielina dabigatrāna iedarbību un var palielināt asiņošanas risku.
<i>Vienlaicīga lietošana nav ieteicama</i>	
Takrolims	<i>In vitro</i> pētījumos takrolims uzrādīja līdzīgu P-gp inhibēšanas efektu kā itrakonazols un ciklosporīni. Dabigatrāna eteksilāts kopā ar takrolimu nav klīniski pētīts. Tomēr ierobežotie klīniskie dati par citu P-gp substrātu (everolimu) liek domāt, ka takrolima P-gp inhibēšanas spēja ir vājāka nekā tas ir novērots ar spēcīgiem P-gp inhibitoriem.
<i>Piesardzības pasākumi, kas jāievēro vienlaicīgas lietošanas gadījumā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu)</i>	
Verapamils	Lietojo 150 mg dabigatrāna eteksilāta vienlaicīgi ar iekšķīgi lietojamu verapamilu, dabigatrāna C_{max} un AUC paaugstinājās, bet šo izmaiņu lielums bija atkarīgs no ievadīšanas laika un verapamila zāļu formas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Vislielākā dabigatrāna iedarbības palielināšanās tika novērota pēc pirmās verapamila ātras darbības zāļu devas, lietojot to vienu stundu pirms dabigatrāna eteksilāta (C_{max} paaugstinājās par 2,8 reizēm un AUC par 2,5 reizēm). Efekts pieaugošā veidā samazinājās, lietojot ilgstošas darbības zāļu formu (C_{max} paaugstinājās par 1,9 reizēm un AUC par 1,7 reizēm) vai daudzkārtējas verapamila lietošanas gadījumā (C_{max} paaugstinājās par 1,6 reizēm un AUC par 1,5 reizēm). Gadījumos, kad verapamils tika lietots 2 stundas pēc dabigatrāna eteksilāta, netika novērota nozīmīga mijiedarbība (C_{max} paaugstinājās aptuveni 1,1 reizes un AUC aptuveni 1,2 reizes). To var izskaidrot ar dabigatrāna pilnīgu absorbciju 2 stundu laikā.
Amiodarons	Dabigatrāna eteksilātu lietojot vienlaicīgi ar vienu 600 mg iekšķīgi lietojama amiodarona devu, amiodarona un tā aktīvā metabolīta DEA uzsūkšanās apjoms un ātrums būtībā nemainījās. Dabigatrāna AUC un C_{max} palielinājās attiecīgi aptuveni 1,6 reizes un 1,5 reizes. Ņemot vērā amiodarona ilgo eliminācijas pusperiodu, mijiedarbība iespējama vairākas nedēļas pēc amiodarona lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Hinidīns	Hinidīns tika lietots 200 mg devā ik pēc 2 stundām līdz 1 000 mg kopējai devai. Dabigatrāna eteksilāts tika lietots divas reizes dienā 3 dienas pēc kārtas, 3. dienā kopā ar hinidīnu vai bez tā. Lietojot vienlaicīgi ar hinidīnu, dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ vidēji palielinājās attiecīgi 1,53 reizes un 1,56 reizes (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).
Klaritromicīns	Kad 500 mg klaritromicīnu divas reizes dienā nozīmēja veseliem brīvprātīgajiem vienlaicīgi ar dabigatrāna eteksilātu, AUC paaugstinājās aptuveni 1,19 reizes un C_{max} 1,15 reizes.
Tikagrelors	Kad vienreizēja dabigatrāna eteksilāta 75 mg deva tika nozīmēta vienlaicīgi ar 180 mg tikagrelora piesātinošo devu, dabigatrāna AUC un C_{max} paaugstinājās attiecīgi 1,73 reizes un 1,95 reizes. Pēc atkārtotu 90 mg tikagrelora devu divas reizes dienā lietošanas dabigatrāna iedarbība pastiprinājās (C_{max} un AUC attiecīgi 1,56 reizes un 1,46 reizes). Vienlaicīga 180 mg tikagrelora piesātinošās devas un 110 mg dabigatrāna eteksilāta (līdzsvara koncentrācijā) nozīmēšana paaugstināja dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ attiecīgi 1,49 reizes un 1,65 reizes, salīdzinot ar dabigatrāna eteksilāta monoterapiju. Ja 180 mg tikagrelora piesātinošā deva tika lietota 2 stundas pēc 110 mg dabigatrāna eteksilāta (līdzsvara koncentrācijā), dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ paaugstinājās tikai attiecīgi 1,27 reizes un 1,23 reizes, salīdzinot ar dabigatrāna eteksilāta monoterapiju. Šī pakāpeniskā lietošana ir ieteicamais lietošanas veids, uzsākot ārstēšanu ar tikagrelora piesātinošo devu. Vienlaicīga 90 mg tikagrelora divas reizes dienā (uzturošās devas) un 110 mg dabigatrāna eteksilāta nozīmēšana paaugstināja pielāgoto dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ attiecīgi 1,26 reizes un 1,29 reizes, salīdzinot ar dabigatrāna eteksilāta monoterapiju.
Posakonazols	Posakonazols arī zināmā mērā inhibē P-gp, tomēr tas nav klīniski pētīts. Jāievēro piesardzība, vienlaicīgi lietojot dabigatrāna eteksilātu un posakonazolu.
<u>P-gp induktori</u>	
<i>Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas</i>	
Piemēram, rifampicīns, asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepīns vai fenitoīns	Paredzams, ka vienlaicīga lietošana izraisa pazeminātu dabigatrāna koncentrāciju. Kontroles induktora rifampicīna 600 mg iepriekšēja lietošana vienu reizi dienā 7 dienas samazināja dabigatrāna maksimālo un kopējo iedarbību attiecīgi par 65,5% un 67%. Inducējošā iedarbība samazinājās, atjaunojot dabigatrāna iedarbību tuvu references līmenim, 7 dienas pēc rifampicīna terapijas pārtraukšanas. Pēc nākamām 7 dienām netika novērota turpmāka biopieejamības palielināšanās.
<u>Proteāzes inhibitori, piemēram, ritonavīrs</u>	
<i>Vienlaicīga lietošana nav ieteicama</i>	
Piemēram, ritonavīrs un tā kombinācijas ar citiem proteāžu inhibitoriem	Tie ietekmē P-gp (kā inhibitori vai induktori). Tie nav pētīti, un tādēļ tos nav ieteicams izmantot ārstēšanai vienlaicīgi ar dabigatrāna eteksilātu.

<i>P-gp substrāti</i>	
Digoksīns	Pētījumā, kas veikts 24 veseliem cilvēkiem, dabigatrāna eteksilātu lietojot vienlaicīgi ar digoksīnu, netika novērotas digoksīna iedarbības un klīniski nozīmīgas dabigatrāna iedarbības pārmaiņas.

Antikoagulanti un trombocītu agregāciju inhibējošas zāles

Nav pieredzes vai tā ir ierobežota par šādu līdzekļu, kas var palielināt asiņošanas risku, ja tie tiek lietoti vienlaicīgi ar dabigatrāna eteksilātu, lietošanu: tādi antikoagulanti kā nefrakcionēts heparīns (NFH), mazmolekulāri heparīni (*low molecular weight heparins* – LMWH), un heparīna atvasinājumi (fondaparīnukss, dezirudīns), trombolītiski līdzekļi, un K vitamīna antagonisti, rivaroksabāns vai citi perorāli antikoagulanti (skatīt 4.3. apakšpunktu), un trombocītu agregāciju inhibējoši līdzekļi kā GPIIb/IIIa receptoru antagonisti, tiklopidīns, prasugrels, tikagrelors, dekstrāns un sulfīnpirazons (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Analizējot III fāzes RE-LY pētījumā iegūtos datus (skatīt 5.1. apakšpunktu), tika novērots, ka citu perorālu vai parenterālu antikoagulantu lietošana vienlaicīgi ar dabigatrāna eteksilātu vai varfarīnu var palielināt apjomīgas asiņošanas risku aptuveni 2,5 reizes, galvenokārt situācijās, kad zāles tiek nomainītas no viena antikoagulantā uz citu (skatīt 4.3. apakšpunktu). Turklāt vienlaicīga trombocītu salīšanas inhibitoru, ASS vai klopidoģrela lietošana ar dabigatrāna eteksilātu vai varfarīnu dubulto nozīmīgo asiņošanas biežumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

NFH var ievadīt devā, kas nepieciešama centrālā venozā vai arteriālā katetra darbības nodrošināšanai, vai katetra ablācijas procedūras laikā ātriņu fibrilācijas ārstēšanai (skatīt 4.3. apakšpunktu).

9. tabula. Mijiedarbība ar antikoagulantiem un trombocītu agregāciju inhibējošām zālēm

NPL	Ir pierādīts, ka NPL, kas īslaicīgi lietoti pretsāpju efekta panākšanai, nav saistīti ar palielinātu asiņošanas risku, ja tiek lietoti kopā ar dabigatrāna eteksilātu. NPL ilgstošas lietošanas gadījumā RE-LY pētījumā asiņošanas risks saistībā gan ar dabigatrāna eteksilātu, gan varfarīna lietošanu pieauga aptuveni par 50%.
Klopidoģrels	Jauniem, veseliem vīriešu dzimuma brīvprātīgajiem dabigatrāna eteksilāta un klopidoģrela vienlaicīga lietošana nepagarināja kapilārās asiņošanas laiku salīdzinājumā ar klopidoģrela monoterapiju. Turklāt dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$, kā arī dabigatrāna ietekmi raksturojošie koagulācijas rādītāji un trombocītu agregācija, kas raksturo klopidoģrela ietekmi, bija praktiski nemainīgi, salīdzinot kombinēto terapiju ar attiecīgajiem monoterapijas veidiem. Lietojot 300 mg vai 600 mg klopidoģrela piesātinošo devu, dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ palielinājās aptuveni par 30 - 40% (skatīt 4.4. apakšpunktu).
ASS	ASS un dabigatrāna eteksilāta (150 mg divas reizes dienā) vienlaicīga lietošana var palielināt jebkādas asiņošanas risku no 12% līdz 18% un par 24%, lietojot ASS attiecīgi 81 mg un 325 mg devā (skatīt 4.4. apakšpunktu).
LMWH	LMWH, piemēram, enoksaparīna, un dabigatrāna eteksilāta vienlaicīga lietošana nav īpaši pētīta. Pēc pārejas no ārstēšanas ar 40 mg enoksaparīna dienā s.c. 3 dienu garumā 24 stundas pēc pēdējās enoksaparīna devas dabigatrāna iedarbības līmenis bija nedaudz zemāks nekā tad, kad bija lietots tikai dabigatrāna eteksilāts (vienreizēja 220 mg deva). Lietojot dabigatrāna eteksilātu pēc premedikācijas ar enoksaparīnu, novēroja augstāku anti-FXa/FIIa aktivitāti nekā tad, kad bija lietots tikai dabigatrāna eteksilāts. Uzskata, ka cēlonis tam ir enoksaparīna terapijai piemērotais pārņemšanas efekts, un to neuzskata par klīniski nozīmīgu. Pārējie ar dabigatrānu saistītie antikoagulācijas testi enoksaparīna premedikācijas ietekmē būtiski nemainījās.

Cita mijiedarbība

10. tabula. Cita mijiedarbība

<u>Selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (SSAI) un selektīvie serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitori (SNAI)</u>	
SSAI, SNAI	SSAI un SNAI palielināja asiņošanas risku RE-LY pētījuma visās ārstēšanas grupās.
<u>Vielas, kas ietekmē kuņģa pH</u>	
Pantoprazols	Dabigatrāna eteksilāts lietojot vienlaicīgi ar pantoprazolu, tika novērota dabigatrāna AUC samazināšanās par aptuveni 30%. Pantoprazols un citi protonu sūkņa inhibitori (PSI) tika lietoti vienlaicīgi ar dabigatrāna eteksilātu klīniskajos pētījumos, un vienlaicīgas PSI lietošanas laikā dabigatrāna eteksilāta efektivitātes samazināšanās netika novērota.
Ranitidīns	Ranitidīna lietošanai vienlaicīgi ar dabigatrāna eteksilātu nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz dabigatrāna uzsūkšanās apjomu.

Mijiedarbības, kas saistītas ar dabigatrāna eteksilāta un dabigatrāna metabolisma īpašībām

Dabigatrāna eteksilātu un dabigatrānu nemetabolizē citohroma P450 sistēma, un tie *in vitro* neietekmē cilvēka citohroma P450 enzīmus. Tāpēc ar dabigatrānu nav paredzama šāda veida mijiedarbība.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā dabigatrāna eteksilāta terapijas laikā jāizsargājas no grūtniecības.

Grūtniecība

Dati par dabigatrāna eteksilāta lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

Dabigatrāna eteksilātu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien nav absolūtas nepieciešamības.

Barošana ar krūti

Nav klīnisku datu par dabigatrāna ietekmi uz zīdaiņiem barošanas ar krūti laikā.

Terapijas laikā ar dabigatrāna eteksilātu barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Dati par cilvēkiem nav pieejami.

Pētījumos ar dzīvniekiem novēroja ietekmi uz mātišu fertilitāti, kas izpaudās kā samazināta ielīgздоšanās un palielināts spontāno abortu biežums pirms ielīgздоšanās, lietojot devu 70 mg/kg (kas atbilst 5 reizes augstākai koncentrācijai plazmā nekā pacientiem). Nekāda cita ietekme uz mātišu fertilitāti netika novērota. Tēviņu fertilitāte netika ietekmēta. Lietojot mātītēm toksiskas devas (kad

koncentrācija plazmā bija 5 - 10 reizes augstāka nekā lietojot pacientiem), žurkām un trušiem novēroja samazinātu augļa ķermeņa masu un embriofetālo dzīvotspēju līdz ar palielinātu augļa variāciju biežumu. Prenatālajā un postnatālajā pētījumā, lietojot mātītēm toksiskas devas (kad koncentrācija plazmā bija 4 reizes augstāka nekā pacientiem novērotā), novēroja palielinātu augļa mirstību.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dabigatrāna eteksilāts neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Dabigatrāna eteksilāts ir ticis novērtēts klīniskajos pētījumos kopumā aptuveni 64 000 pacientu, no kuriem aptuveni 35 000 pacientu tika ārstēti ar dabigatrāna eteksilātu.

Kopumā nevēlamās blakusparādības radās aptuveni 22% pacientu ar priekškambaru mirdzāritmiju, kuri saņēma ārstēšanu insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei (ilgstoša ārstēšana līdz 3 gadu garumā), 14% pacientu, kuriem ārstēja DzVT/PE, un 15% pacientu, kuri saņēma ārstēšanu DzVT/PE profilaksei.

Notikumi, par kuriem ziņots visbiežāk ir asiņošana, kas rodas aptuveni 16,6% pacientu ar priekškambaru mirdzāritmiju, kuriem ilgstoša ārstēšana tiek veikta insulta un sistēmiskas embolijas profilakses nolūkā, un 14,4% pieaugušu pacientu, kuriem ārstēta DzVT/PE. Turklāt asiņošana radās 19,4% pacientu DzVT/PE profilakses pētījumā RE-MEDY (pieaugušiem pacientiem), un 10,5% pacientu DzVT/PE profilakses pētījumā RE-SONATE (pieaugušiem pacientiem).

Tā kā pacientu populācijas, ārstējot visas trīs indikācijas, nav salīdzināmas, un asiņošanas notikumi ir izklaidēti starp vairākām orgānu sistēmu klasēm (OSK), kopsavilkums par apjomīgu un jebkāda veida asiņošanu ir sadalīts pēc indikācijām un norādīts tālāk 12. - 15. tabulā.

Lai arī klīniskajos pētījumos reti novērota, var rasties nozīmīga vai smaga asiņošana un, neatkarīgi no lokalizācijas, novest pie darba nespējas, dzīvībai bīstama vai pat letāla iznākuma.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā iekļautas nevēlamās blakusparādības, kuras novērotas pētījumos un pēcreģistrācijas datos trombemboliska insulta profilakses un sistēmiskas embolijas indikācijās pacientiem ar priekškambaru mirdzāritmiju, DzVT/PE ārstēšanā un DzVT/PE profilaksē. Tās iedalītas pēc orgānu sistēmu klases (OSK) un biežuma, izmantojot šādu dalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

11. tabula. Nevēlamās blakusparādības

	Biežums	
OSK ieteiktais termins.	Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju	DzVT/PE ārstēšana un DzVT/PE profilakse
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
Anēmija	Bieži	Retāk
Pazemināts hemoglobīna līmenis	Retāk	Nav zināmi
Trombocitopēnija	Retāk	Reti
Pazemināts hematokrīta līmenis	Reti	Nav zināmi
Neitropēnija	Nav zināmi	Nav zināmi
Agranulocitoze	Nav zināmi	Nav zināmi
Imūnās sistēmas traucējumi		
Paaugstināta jutība pret zālēm	Retāk	Retāk
Nieze	Retāk	Retāk
Izsitumi	Retāk	Retāk
Anafilaktiska reakcija	Reti	Reti
Angioedēma	Reti	Reti
Nātrene	Reti	Reti
Bronhu spazmas	Nav zināmi	Nav zināmi
Nervu sistēmas traucējumi		
Intrakraniāla hemorāģija	Retāk	Reti
Asinsvadu sistēmas traucējumi		
Hematoma	Retāk	Retāk
Asiņošana	Retāk	Retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		
Deguna asiņošana	Bieži	Bieži
Hemoptīze	Retāk	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		
Kuņģa-zarnu trakta asiņošana	Bieži	Bieži
Sāpes vēderā	Bieži	Retāk
Caureja	Bieži	Retāk
Dispepsija	Bieži	Bieži
Slikta dūša	Bieži	Retāk
Taisnās zarnas asiņošana	Retāk	Bieži
Hemoroidāla asiņošana	Retāk	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta čūlas, ieskaitot barības vada čūlas	Retāk	Retāk
Gastroezofagīts	Retāk	Retāk
Gastroezofagāla refluksa slimība	Retāk	Retāk
Vemšana	Retāk	Retāk
Disfāģija	Retāk	Reti
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		
Traucēta aknu darbība/izmainīti aknu funkcionālie rādītāji	Retāk	Retāk
Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	Retāk	Retāk

Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	Retāk	Retāk
Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	Reti	Retāk
Hiperbilirubinēmija	Reti	Nav zināmi
Ādas un zemādas audu bojājumi		
Hemorāģijas ādā	Bieži	Bieži
Alopēcija	Nav zināmi	Nav zināmi
Skeleta- muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
Hemartroze	Reti	Retāk
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		
Ģenitouroloģiska asiņošana, ieskaitot hematūriju	Bieži	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		
Asiņošana injekcijas vietā	Reti	Reti
Katetrizācijas vietas asiņošana	Reti	Reti
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		
Traumatiska asiņošana	Reti	Retāk
Asiņošana incīzijas vietā	Reti	Reti

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asiņošanas blakusparādības

Farmakoloģiskā darbības mehānisma dēļ dabigatrāna eteksilāta lietošana var būt saistīta ar palielinātu slēptas vai atklātas asiņošanas risku no jebkādiem audiem vai orgāniem. Pazīmes, simptomi un smagums (tai skaitā letāls iznākums) ir atšķirīgs, un tas ir atkarīgs no asiņošanas vietas, izteiktības un apjoma un/vai anēmijas. Klīniskajos pētījumos gļotādu asiņošanu (piem., kuņģa-zarnu trakta, uroģenitālā trakta) biežāk novēroja ilgstošas dabigatrāna eteksilāta ārstēšanas laikā salīdzinājumā ar KVA terapiju. Tāpēc papildus atbilstošai klīniskai uzraudzībai lietderīgi ir kontrolēt hemoglobīna/hematokrīta laboratoriskos rādītājus, lai atklātu slēptu asiņošanu. Asiņošanas risks var būt palielināts noteiktām pacientu grupām, piem., pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un/vai vienlaicīgu ārstēšanu ar hemostāzi ietekmējošiem līdzekļiem vai spēcīgiem P-gp inhibitoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu „Hemorāģijas risks”). Hemorāģiskās komplikācijas var izpausties kā vājums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojama tūska, elpas trūkums un neizskaidrojams šoks.

Lietojot dabigatrāna eteksilātu, pacientiem ar predisponējošiem riska faktoriem ziņots par tādām labi zināmām asiņošanas komplikācijām kā nodalījuma sindromu, akūtu nieru mazspēju hipoperfūzijas dēļ, kā arī par nefropātiju, kas saistīta ar antikoagulantu lietošanu. Tāpēc, izvērtējot antikoagulantus lietojoša pacienta stāvokli, jāņem vērā asiņošanas iespējamība. Pieaugušiem pacientiem nekontrolētas asiņošanas gadījumā iespējams izmantot specifiskas dabigatrāna darbību neitralizējošas zāles – idarucizumabu (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju un vienu vai vairākiem riska faktoriem (SPAF)

12. tabulā attēlots asiņošanas gadījumu skaits, atsevišķi izdalot apjomīgu un jebkāda veida asiņošanu, pamatpētījumā, kurā tika pētīta trombemboliska insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju.

12. tabula. Asiņošanas gadījumu skaits pamatpētījumā, kurā tika pētīta trombemboliska insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar priekškambaru mirdzāritmiju

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Randomizētie pacienti	6 015	6 076	6 022
Apjomīga asiņošana	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Intrakraniāla asiņošana	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
GI asiņošana	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Asiņošana ar letālu iznākumu	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Neliela asiņošana	1 566 (13,16 %)	1 787 (14,85 %)	1 931 (16,37 %)
Jebkāda asiņošana	1 759 (14,78 %)	1 997 (16,60 %)	2 169 (18,39 %)

Pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu dabigatrāna eteksilātu 110 mg divas reizes dienā vai 150 mg divas reizes dienā, bija būtiski zemāks dzīvībai bīstamas asiņošanas un intrakraniālas asiņošanas risks, salīdzinot ar varfarīnu [$p < 0,05$]. Ar abu stiprumu dabigatrāna eteksilāta devām tika novērots arī statistiski nozīmīgi mazāks kopējais asiņošanas biežums. Pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu dabigatrāna eteksilātu 110 mg divas reizes dienā, bija būtiski mazāks apjomīgas asiņošanas risks, salīdzinot ar varfarīnu (riskā koeficients 0,81 [$p = 0,0027$]). Pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu dabigatrāna eteksilātu 150 mg divas reizes dienā, bija būtiski lielāks apjomīgas GI asiņošanas risks, salīdzinot ar varfarīnu (riskā koeficients 1,48 [$p = 0,0005$]). Šādu ietekmi novēroja galvenokārt pacientiem no ≥ 75 gadu vecuma.

Dabigatrāna radītais klīniskais ieguvums insulta un sistēmiskas embolijas profilaksē un IKA riska mazināšanā salīdzinājumā ar varfarīnu saglabājas visās pacientu apakšgrupās, piemēram, daļot pacientus pēc nieru darbības traucējumu esamības, vecuma, vienlaicīgi lietotajām zālēm, piemēram, antiagregantiem vai P-gp inhibitoriem. Lai gan noteiktās pacientu apakšgrupās ir palielināts apjomīgas asiņošanas risks, ja tiek veikta ārstēšana ar antikoagulantu, palielināto asiņošanas risku, kas saistīts ar dabigatrānu, nosaka GI asiņošana, kuru parasti novēro pirmajos 3 - 6 mēnešos pēc dabigatrāna eteksilāta terapijas uzsākšanas.

DzVT un PE ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE profilakse pieaugušajiem (DzVT/PE ārstēšana)

13. tabulā apkopota informācija par asiņošanas gadījumiem apvienotos pivotālos RE-COVER un RE-COVER II pētījumos, kuros pētīta DzVT un PE ārstēšana. Apvienotos pētījumos primāro drošuma mērķa kritēriju - smagas asiņošanas, smagas vai klīniski nozīmīgas asiņošanas un jebkādas asiņošanas, sastopamība, lietojot varfarīnu, ar nominālu alfa līmeni 5% bija nozīmīgi mazāka.

13. tabula. Asiņošanas gadījumi RE-COVER un RE-COVER II pētījumos, kuros pētīta DzVT un PE ārstēšana

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns	Riska attiecība, salīdzinot ar varfarīnu (95 % ticamības intervāls)
Drošuma analīzē iekļautie pacienti	2 456	2 462	
Smagas asiņošanas gadījumi	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36; 0,99)
Intrakraniāla asiņošana	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09; 2,74)
Smaga GI asiņošana	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36; 1,93)
Dzīvībai bīstama asiņošana	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19; 2,36)
Smagas asiņošanas gadījumi/kliniski nozīmīga asiņošana	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45; 0,71)
Jebkāda asiņošana	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59; 0,77)
Jebkāda GI asiņošana	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90; 1,82)

Asiņošanas gadījumus abām zālēm uzskaita no pirmās dabigatrāna eteksilāta vai varfarīna lietošanas pēc parenterālās terapijas pārtraukšanas (tikai perorālās terapijas periodā). Tie ietver visus asiņošanas gadījumus, kas radās dabigatrāna eteksilāta terapijas laikā. Ir ietverti visi asiņošanas gadījumi, kas radās varfarīna terapijas laikā, izņemot tos, kas radās varfarīna un parenterālās terapijas pārkļāšanās periodā.

14. tabulā norādīti asiņošanas gadījumi, kas konstatēti pivotālā RE-MEDY pētījumā, kurā pētīta DzVT un PE profilakse. Dažu asiņošanas gadījumu (SAG/kliniski nozīmīga asiņošana, jebkāda asiņošana) sastopamība pie nominālā alfa līmeņa 5 % pacientiem, kuri saņēma dabigatrāna eteksilātu, bija nozīmīgi mazāka nekā pacientiem, kuri saņēma varfarīnu.

14. tabula. Asiņošanas gadījumi, kas konstatēti RE-MEDY pētījumā, kurā pētīta DzVT un PE profilakse

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns	Riska attiecība, salīdzinot ar varfarīnu (95 % ticamības intervāls)
Ārstētie pacienti	1 430	1 426	
Smagas asiņošanas gadījumi	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25; 1,16)
Intrakraniāla asiņošana	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Nav aprēķināma*
Smaga GI asiņošana	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Nav aprēķināma*
Dzīvībai bīstama asiņošana	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Nav aprēķināma*
Smagas asiņošanas gadījums/kliniski nozīmīga asiņošana	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41; 0,72)
Jebkāda asiņošana	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61; 0,83)
Jebkāda GI asiņošana	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87; 2,20)

*RA nav aprēķināma, jo nav neviena gadījuma nevienam kohortas terapijas veidam

15. tabulā norādīti asiņošanas gadījumi pivotālā RE-SONATE pētījumā, kurā pētīta DzVT un PE profilakse. SAG un SAG/KNAG kombinācijas biežums pie nominālā alfa līmeņa 5% pacientiem, kuri saņēma placebo, bija nozīmīgi mazāks nekā pacientiem, kuri saņēma dabigatrāna eteksilātu.

15. tabula. Asiņošanas gadījumi RE-SONATE pētījumā, kurā pētīta DzVT un PE profilakse

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Riska attiecība, salīdzinot ar placebo (95 % ticamības intervāls)
Ārstētie pacienti	684	659	
Smagas asiņošanas gadījumi	2 (0,3 %)	0	Nav aprēķināma*
Intrakraniāla asiņošana	0	0	Nav aprēķināma*
Smaga GI asiņošana	2 (0,3 %)	0	Nav aprēķināma*
Dzīvībai bīstama asiņošana	0	0	Nav aprēķināma*
Smagas asiņošanas gadījums/kliniski nozīmīga asiņošana	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43; 5,07)
Jebkāda asiņošana	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20; 2,61)
Jebkāda GI asiņošana	5 (0,7 %)	2 (0,3 %)	2,38 (0,46; 12,27)

*RA nav aprēķināma, jo nav neviena gadījuma nevienam terapijas veidam

Agranulocitoze un neitropēnija

Lietojot dabigatrāna eteksilātu pēc reģistrācijas apstiprināšanas, ļoti retos gadījumos ziņots par agranulocitozi un neitropēniju. Tā kā pēcreģistrācijas uzraudzības periodā par nevēlamām blakusparādībām ir ziņots no nezināma lieluma pacientu populācijas, šo blakusparādību biežumu nav iespējams precīzi noteikt. Ziņošanas biežums tika novērtēts kā 7 gadījumi uz 1 miljonu pacientgadu agranulocitozes gadījumā un kā 5 gadījumi uz 1 miljonu pacientgadu neitropēnijas gadījumā.

Pediatriskā populācija

Dabigatrāna eteksilāta drošums VTE ārstēšanai un recidivējošu VTE profilaksei pediatriskiem pacientiem tika pētīts divos III fāzes pētījumos (DIVERSITY un 1160.108). Kopumā ar dabigatrāna eteksilātu tika ārstēti 328 pediatriskie pacienti. Pacienti saņēma vecumam un ķermeņa masai pielāgotas dabigatrāna eteksilāta devas, vecumam piemērotā zāļu formā.

Kopumā sagaidāms, ka drošuma profils bērniem būs tāds pats kā pieaugušajiem.

Kopumā nevēlamās blakusparādības radās 26% pediatrisko pacientu, kuri VTA ārstēšanai un recidivējošu VTA profilaksei saņēma dabigatrāna eteksilātu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

16. tabulā attēlotas nevēlamās blakusparādības, kas tika noteiktas pētījumos par VTE ārstēšanu un recidivējošu VTE profilaksi pediatriskiem pacientiem. Tās iedalītas pēc orgānu sistēmu klases (OSK) un biežuma, izmantojot šādu dalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

16. tabula. Nevēlamās blakusparādības

	Biežums
OSK / ieteiktais termins.	VTE ārstēšana un recidivējošu VTE profilakse pediatriskiem pacientiem
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Anēmija	Bieži
Pazemināts hemoglobīna līmenis	Retāk
Trombocitopēnija	Bieži
Pazemināts hematokrīta līmenis	Retāk
Neitropēnija	Retāk
Agranulocitoze	Nav zināmi
Imūnās sistēmas traucējumi	
Paaugstināta jutība pret zālēm	Retāk
Nieze	Bieži
Izsitumi	Retāk
Anafilaktiska reakcija	Nav zināmi
Angioedēma	Nav zināmi
Nātrene	Bieži
Bronhu spazmas	Nav zināmi
Nervu sistēmas traucējumi	
Intrakraniāla hemorāģija	Retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Hematoma	Bieži
Asiņošana	Nav zināmi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Deguna asiņošana	Bieži
Hemoptīze	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Kuņģa-zarnu trakta asiņošana	Retāk
Sāpes vēderā	Retāk
Caureja	Bieži
Dispepsija	Bieži
Slikta dūša	Bieži
Taisnās zarnas asiņošana	Retāk
Hemoroidāla asiņošana	Nav zināmi
Kuņģa-zarnu trakta čūlas, ieskaitot barības vada čūlas	Nav zināmi
Gastroezofagīts	Retāk
Gastroezofagāla refluksa slimība	Bieži
Vemšana	Bieži
Disfāģija	Retāk
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Traucēta aknu darbība/izmainīti aknu funkcionālie rādītāji	Nav zināmi
Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	Retāk
Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	Retāk
Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	Bieži
Hiperbilirubinēmija	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Hemorāģijas ādā	Retāk
Alopēcija	Bieži

Skeleta- muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Hemartroze	Nav zināmi
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Ģenitouroloģiska asiņošana, ieskaitot hematūriju	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Asiņošana injekcijas vietā	Nav zināmi
Katetrizācijas vietas asiņošana	Nav zināmi
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	
Traumatiska asiņošana	Retāk
Asiņošana incīzijas vietā	Nav zināmi

Asiņošanas blakusparādības

Divos III fāzes pētījumos indikācijai VTE ārstēšana un recidivējošu VTE profilakse pediatriskiem pacientiem, kopumā 7 pacientiem (2,1%) bija smagi asiņošanas gadījumi, 5 pacientiem (1,5%) bija klīniski nozīmīgi nelielas asiņošanas gadījumi un 75 pacientiem (22,9%) bija nelielas asiņošanas gadījumi. Asiņošanas gadījumu biežums kopumā bija lielāks vecākajā vecuma grupā (no 12 līdz <18 gadi: 28,6%) nekā jaunākajās vecuma grupās (dzimšana līdz <2 gadi: 23,3%; no 2 līdz <12 gadi: 16,2%). Nozīmīga vai smaga asiņošana, neatkarīgi no lokalizācijas, var novest pie darba nespējas, dzīvībai bīstama vai pat letāla iznākuma.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Par ieteiktajām lielākās dabigatrāna eteksilāta devas pakļauj pacientu palielinātam asiņošanas riskam.

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, koagulācijas testi var palīdzēt noteikt asiņošanas risku (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Kalibrēts kvantitatīvais dTT tests vai atkārtoti dTT mērījumi ļauj prognozēt laiku, kādā tiks sasniegta noteikta dabigatrāna koncentrācija (skatīt 5.1. apakšpunktu), arī tādā gadījumā, ja ir sākti papildu pasākumi, piemēram, dialīze.

Pārmērīga antikoagulācija var būt par iemeslu dabigatrāna eteksilāta terapijas pārtraukšanai. Tā kā dabigatrāns tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, jāsiglabā adekvāta diurēze. Tā kā spēja saistīties ar olbaltumvielām ir zema, dabigatrāns ir dializējams; klīniskajos pētījumos ir iegūta ierobežota klīniskā pieredze, kas pierādītu šāda ārstēšanas paņēmiena lietderību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aprūpe asiņošanas komplikāciju gadījumā

Hemorāģisku komplikāciju gadījumā ārstēšana ar dabigatrāna eteksilātu ir jāpārtrauc un jāizmeklē asiņošanas cēlonis. Atkarībā no klīniskās situācijas, pēc ārsta ieskatiem jāveic atbilstoša uzturoša ārstēšana, piemēram, ķirurģiska hemostāze un asins tilpuma aizstāšana.

Pieaugušiem pacientiem situācijās, kad nepieciešama ātra dabigatrāna antikoagulējošās iedarbības pārtraukšana, ir pieejamas specifiskas dabigatrāna farmakodinamisko iedarbību neitralizējošas zāles (idarucizumabs). Idarucizumaba efektivitāte un drošums, lietojot pediatriskiem pacientiem, nav pierādīts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Var apsvērt koagulācijas faktoru koncentrātu (aktivēto vai ne-aktivēto) vai rekombinētā VIIa faktora lietošanu. Ir eksperimentāli pierādījumi, kas apliecina šo zāļu nozīmi dabigatrāna antikoagulējošās darbības novēršanā, taču to lietderība klīniskos apstākļos un arī ietekme uz atkārtotu trombemboliju

iespējamo risku vēl nav pierādīta. Koagulācijas testi var kļūt maldinoši pēc ieteikto koagulācijas faktoru koncentrātu ievadīšanas. Interpretējot šo testu rezultātus, jābūt uzmanīgiem. Gadījumos, kad ir trombocitopēnija vai lietoti ilgstošas darbības antiagregantu zāles, jāapsver arī trombocītu koncentrātu ievadīšana. Jebkāda simptomātiska ārstēšana jāveic saskaņā ar ārsta slēdzienu.

Apjomīgas asiņošanas gadījumos, jāapsver koagulācijas speciālista, ja tāds pieejams, konsultācija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiskie līdzekļi, tiešie trombīna inhibitori, ATKĶ kods: B01AE07.

Darbības mehānisms

Dabigatrāna eteksilāts ir mazas molekulas priekšzāles, kurām nav nekādas farmakoloģiskas aktivitātes. Pēc perorālas lietošanas dabigatrāna eteksilāts strauji uzsūcas un tiek pārvērsts par dabigatrānu esterāzes katalizētā hidrolīzē plazmā un aknās. Dabigatrāns ir spēcīgs, konkurētspējīgs, atgriezenisks, tiešs trombīna inhibitors. Tā ir galvenā aktīvā viela plazmā.

Trombīns (serīna proteāze) nodrošina fibrinogēna pārveidošanos par fibrīnu asinsreces ķēdē, tāpēc tā nomākšana kavē trombu veidošanos. Dabigatrāns inhibē brīvo trombīnu, ar fibrīnu saistīto trombīnu un trombīna izraisīto trombocītu agregāciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

In-vivo un *ex-vivo* dzīvnieku pētījumos pierādīta dabigatrāna antitrombotiskā un antikoagulanta iedarbība pēc intravenozas ievadīšanas un dabigatrāna eteksilāta iedarbība pēc perorālas ievadīšanas dažādos dzīvnieku trombozes modeļos.

Balstoties uz II fāzes klīnisko pētījumu rezultātiem, var apgalvot, ka pastāv skaidri izteikta sakarība starp dabigatrāna koncentrāciju plazmā un antikoagulējošās iedarbības pakāpi. Dabigatrāns paildzina trombīna laiku (*trombin time* -TT), ECT un aPTL.

Kalibrētais kvantitatīvais atšķaidītā TT (dTT) tests sniedz norādi par iespējamo dabigatrāna koncentrāciju plazmā, ko var salīdzināt ar paredzamo dabigatrāna koncentrāciju plazmā. Kad kalibrētais atšķaidītā dTT tests uzrāda dabigatrāna plazmas koncentrāciju (kvantitatīvi) robežlīmenī vai zem tā, jāapsver papildus koagulācijas testu- TT, ECT vai aPTL veikšana.

ECT var sniegt tiešu norādi par tiešo trombīna inhibitoru aktivitāti.

aPTL tests ir plaši pieejams un sniedz aptuvenu norādi par antikoagulējošās darbības intensitāti, kas sasniegta ar dabigatrānu. Tomēr aPTL testam ir ierobežots jutīgums, un tas nav piemērots kvantitatīvi precīzai antikoagulējošās darbības novērtēšanai, īpaši tad, ja plazmā ir liela dabigatrāna koncentrācija. Lai arī lieli aPTL raksturlielumi interpretējami uzmanīgi, pagarināts aPTL līmenis norāda, ka pacients saņem antikoagulējošu terapiju.

Kopumā var pieņemt, ka šie antikoagulējošās darbības raksturlielumi varētu liecināt par dabigatrāna līmeni un palīdzēt novērtēt asiņošanas risku, t.i., dabigatrāna minimālo līmeni, kas pārsniedz 90. procentili, vai koagulācijas testu, piemēram, aPTL, kas veikts minimālajā līmenī (aPTL robežvērtības skatīt 5.4. apakšpunktā, 5. tabula), uzskata par saistītu ar palielinātu asiņošanas risku.

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar NVPM, kuriem ir viens vai vairāki riska faktori (SPAF)

Dabigatrāna vidējā ģeometriskā maksimālā koncentrācija plazmā līdzsvara fāzē, veicot mērījumus aptuveni 2 stundas pēc 150 mg dabigatrāna eteksilāta lietošanas divas reizes dienā, bija 175 ng/ml, ar

amplitūdu 117 - 275 ng/ml (25. - 75. percentīles amplitūda). Dabigatrāna vidējā ģeometriskā zemākā koncentrācija, veicot mērījumus no rīta, kad vērojama zemākā koncentrācija, tas ir, zāļu lietošanas intervāla beigās (proti, 12 stundas pēc vakarā lietotās 150 mg dabigatrāna devas), bija vidēji 91,0 ng/ml, ar amplitūdu 61,0 - 143 ng/ml (25. - 75. percentīles amplitūda).

Pacientiem ar NVPM, kuriem tika veikta profilaktiska insulta un sistēmiskas embolijas terapija ar 150 mg dabigatrāna eteksilāta divas reizes dienā:

- dabigatrāna plazmas koncentrācijas 90. percentīle, nosakot minimālajā līmenī (10 - 16 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) bija aptuveni 200 ng/ml;
- ECT minimālajā līmenī (10 - 16 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) bija paaugstināts aptuveni 3 reizes virs normas augšējās robežas, kas attiecas uz novēroto ECT pagarināšanās par 103 sekundēm 90. percentīli;
- aPTL attiecība, kas vairāk nekā 2 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (aPTL pagarināšanās par aptuveni 80 sekundēm) minimālajā līmenī (10 - 16 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) parāda novērojumu 90. percentīli.

DzVT un PE ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE profilakse pieaugušajiem (DzVT/PE)

Pacientiem, kuriem DzVT un PE ārstēta, lietojot 150 mg dabigatrāna eteksilāta divas reizes dienā, dabigatrāna ģeometriskā vidējā minimālā koncentrācija, nosakot 10 - 16 stundu laikā pēc devas ievadīšanas, dozēšanas intervāla beigās (t.i., 12 stundas pēc 150 mg dabigatrāna vakara devas) bija 59,7 ng/ml, diapazonā no 38,6 līdz 94,5 ng/ml (25. - 75. percentīles robežās). Ārstējot DzVT un PE ar 150 mg dabigatrāna eteksilāta divas reizes dienā:

- dabigatrāna plazmas koncentrācijas 90. percentīle, nosakot minimālajā līmenī (10 - 16 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas), bija aptuveni 146 ng/ml;
- ECT minimālajā līmenī (10 - 16 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) bija paaugstināts aptuveni 2,3 reizes, salīdzinot ar sākotnējo vērtību, kas attiecas uz novēroto ECT pagarināšanās par 74 sekundēm 90. percentīli;
- aPTL 90. percentīle minimālajā līmenī (10 - 16 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) bija 62 sekundes, kas būtu 1,8 reizes vairāk, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju.

Farmakokinētikas dati par pacientiem, kuriem veikta DzVT un PE recidīva profilakse ar 150 mg dabigatrāna eteksilāta divas reizes dienā, nav pieejami.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Etniskā izcelsme

Klīniski nozīmīgas etniskās atšķirības baltās rases pārstāvjiem, afroamerikāņiem, spāņiem, japāņiem vai ķīniešiem nav novērotas.

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar NVPM un vienu vai vairākiem riska faktoriem

Klīniskie pierādījumi par dabigatrāna eteksilāta efektivitāti ir iegūti no RE-LY pētījuma (*Randomized Evaluation of Long - term anticoagulant therapy*), kas bija vairākc centru, daudz nacionāls, randomizēts paralēlo grupu pētījums, kurā maskētā veidā lietoja divas dabigatrāna eteksilāta devas (110 mg un 150 mg divas reizes dienā), salīdzinot ar nemaskētā veidā lietotu varfarīnu, pacientiem ar priekškambaru mirdzāritmiju un vidēju vai augstu insulta un sistēmiskas embolijas risku. Primārais mērķa kritērijs šajā pētījumā bija noteikt vismaz varfarīnam līdzvērtīgu dabigatrāna eteksilāta iedarbību, mazinot kombinētā iznākuma — insulta un sistēmiskas embolijas — kopējo biežumu. Tika analizēts arī statistiskais pārākums.

Pētījumā RE-LY randomizēja pavisam 18 113 pacientus, kuru vidējais vecums bija 71,5 gadi un kuru vidējā CHADS₂ vērtība bija 2,1. Pacientu populāciju veidoja 64% vīriešu, 70 % baltās rases pārstāvju un 16% aziātu. Pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu varfarīnu, vidējais procentuālais laiks līdz terapeitiska līmeņa sasniegšanai (*time in therapeutic range-TTR*) (INR 2 - 3) bija 64,4% (mediānā TTR vērtība 67%).

RE-LY pētījumā tika pierādīts, ka dabigatrāna eteksilāts, lietots devā 110 mg divas reizes dienā, insulta un sistēmiskas embolijas profilaksē pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju ir tikpat efektīvs kā varfarīns, jo samazināja IKA, kopējo asiņošanas un apjomīgas asiņošanas biežumu. Deva 150 mg divas reizes dienā ir saistīta ar būtiski mazāku išēmiska un hemorāģiska insulta, vaskulāras nāves, IKA un kopējo asiņošanas risku, salīdzinot ar varfarīnu. Apjomīgas asiņošanas biežums, lietojot šo devu, bija līdzīgs kā varfarīna lietošanas gadījumā. Miokarda infarkta biežums bija nedaudz paaugstināts dabigatrāna eteksilāta 110 mg divas reizes dienā un 150 mg divas reizes dienā grupās, salīdzinot ar varfarīnu (riska koeficients 1,29; $p=0,0929$ un riska koeficients 1,27; $p=0,1240$, attiecīgi). Uzlabojoties INR kontroles iespējai, novērotais dabigatrāna eteksilāta ieguvums, salīdzinot ar varfarīnu, samazinās.

17. - 19. tabulā parādīti dati par svarīgākajiem rezultātiem vispārējā populācijā.

17. tabula. Analīze par pirmo insultu vai sistēmisku emboliju (primārais kritērijs) RE-LY pētījuma laikā

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Randomizētie pacienti	6 015	6 076	6 022
Insults un/vai sistēmiska embolija			
Biežums (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
p vērtības pārākums	$p = 0,2721$	$p = 0,0001$	

% attiecas uz notikumu biežumu gadā

18. tabula. Analīze par pirmo išēmiska vai hemorāģiska insulta gadījumu RE-LY pētījuma laikā

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Randomizētie pacienti	6 015	6 076	6 022
Insults			
Biežums (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
p vērtība	0,3553	0,0001	
Sistēmiska embolija			
Biežums (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
p vērtība	0,3099	0,1582	
Išēmisks insults			
Biežums (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
p vērtība	0,3138	0,0351	
Hemorāģisks insults			
Biežums (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
p vērtība	0,0001	<0,0001	

% attiecas uz notikumu biežumu gadā

19. tabula. Analīze par dzīvildzi visu un kardiovaskulāro cēloņu gadījumā RE-LY pētījuma laikā

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Randomizētie pacienti	6 015	6 076	6 022
Mirstība jebkāda cēloņa dēļ			
Biežums (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
p vērtība	0,1308	0,0517	
Vaskulārā mirstība			
Biežums (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
p vērtība	0,2081	0,0430	

% attiecas uz notikumu biežumu gadā

20. – 21. tabulā attēloti rezultāti par primāro efektivitātes un drošuma iznākumu noteiktās apakšgrupās.

Attiecībā uz primāro iznākumu, proti, insultu un sistēmisko emboliju, netika identificētas apakšgrupas (tas ir, pēc vecuma, ķermeņa masas, dzimuma, nieru darbības, etniskās piederības u.c.) ar atšķirīgu riska koeficientu salīdzinājumā ar varfarīnu.

20. tabula. Insulta/sistēmiskās embolijas riska koeficients un 95 % TI pa apakšgrupām

Iznākums	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā pret varfarīnu	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā pret varfarīnu
Vecums (gadi)		
<65	1,10 (0,64; 1,87)	0,51 (0,26; 0,98)
≤65 un <75	0,86 (0,62; 1,19)	0,67 (0,47; 0,95)
≥75	0,88 (0,66; 1,17)	0,68 (0,50; 0,92)
≥80	0,68 (0,44; 1,05)	0,67 (0,44; 1,02)
CrCL (ml/min)		
≤30 un <50	0,89 (0,61; 1,31)	0,48 (0,31; 0,76)
≤50 un <80	0,91 (0,68; 1,20)	0,65 (0,47; 0,88)
≥80	0,81 (0,51; 1,28)	0,69 (0,43; 1,12)

Attiecībā uz primāro drošuma iznākumu — apjomīgu asiņošanu — bija vērojama mijiedarbība starp ārstēšanas ietekmi un vecumu. Ar vecumu pieauga ar dabigatrāna lietošanu saistītais relatīvais asiņošanas risks salīdzinājumā ar varfarīnu. Visaugstākais relatīvais risks bija pacientiem pēc ≥75 gadu vecuma. Vienlaicīga trombocītu salipšanas inhibitoru, ASS vai klopidoģrela lietošana ar dabigatrāna eteksilātu vai varfarīnu, aptuveni dubulto apjomīgo asiņošanu biežumu. Netika konstatēta būtiska ārstēšanas ietekmes mijiedarbība apakšgrupās pēc nieru darbības un CHADS₂ vērtības.

21. tabula. Apjomīgas asiņošanas riska koeficients un 95 % TI pa apakšgrupām

Iznākums	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā pret varfarīnu	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā pret varfarīnu
Vecums (gadi)		
<65	0,32 (0,18; 0,57)	0,35 (0,20; 0,61)
≤65 un <75	0,71 (0,56; 0,89)	0,82 (0,66; 1,03)
≥75	1,01 (0,84; 1,23)	1,19 (0,99; 1,43)
≥80	1,14 (0,86; 1,51)	1,35 (1,03; 1,76)
CrCL (ml/min)		
≤30 un <50	1,02 (0,79; 1,32)	0,94 (0,73; 1,22)
≤50 un <80	0,75 (0,61; 0,92)	0,90 (0,74; 1,09)
≥80	0,59 (0,43; 0,82)	0,87 (0,65; 1,17)
ASS lietošana	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Klopidoģrela lietošana	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

RELY-ABLE (Ilgstošs multicentru dabigatrāna ārstēšanas pētījuma pagarinājums pacietiem ar priekšskambaru mirdzaritmiju, kuri pabeidza dalību RE-LY pētījumā).

RE-LY pētījuma pagarinājums (RELY-ABLE) sniedza papildus drošuma informāciju par pacientu grupu, kuri turpināja RE-LY pētījumā uzsāktās dabigatrāna eteksilāta devas lietošanu. Pacienti bija piemēroti RELY-ABLE pētījumam, ja viņi nebija ilgstoši pārtraukuši zāļu lietošanu līdz pēdējai RE-LY pētījuma vizītei. Iesaistītie pacienti turpināja dubult-akli saņemt to pašu dabigatrāna eteksilāta devu, ko randomizēti bija saņēmuši RE-LY pētījumā, līdz pat 43 mēnešiem pēc RE-LY (kopīgais vidējais RE-LY + RELY-ABLE periods 4,5 gadi). Tika iesaistīti 5 897 pacienti, no tiem 49% pacienti, kuri lietoja dabigatrāna eteksilātu no sākotnējā randomizēti atlasītā RE-LY pētījuma un 86% RELY-ABLE atbilstošie pacienti.

Papildus 2,5 gadu ārstēšanas laikā RELY-ABLE pētījumā, ar maksimālo periodu vairāk kā 6 gadi (kopējais periods RE-LY + RELY-ABLE), tika pierādīts abu dabigatrāna eteksilāta devu

(110 mg divas reizes dienā un 150 mg divas reizes dienā) ilgstošas lietošanas drošums. Netika novēroti jauni drošuma dati.

Gadījumu biežums, ieskaitot masīvu asiņošanu un citas asiņošanas, bija līdzīgs kā RE-LY pētījumā.

Dati no neintervences pētījumiem

Neintervences pētījumā (GLORIA-AF) (otrajā fāzē) prospektīvi tika apkopoti dati par dabigatrāna eteksilāta lietošanas drošumu un efektivitāti pirmreizēji diagnosticētiem NVPM pacientiem nestacionāros apstākļos. Pētījumā tika iekļauti 4 859 pacienti, kuri lietoja dabigatrāna eteksilātu (55 % ārstēja ar 150 mg divas reizes dienā, 43 % ārstēja ar 110 mg divas reizes dienā, 2 % ārstēja ar 75 mg divas reizes dienā). Pacientus novēroja 2 gadus. Vidējie CHADS₂ un HAS-BLED rādītāji bija attiecīgi 1,9 un 1,2. Vidējais terapijas novērošanas laiks bija 18,3 mēneši. Apjomīgu asiņošanu konstatēja 0,97 gadījumos uz 100 pacientgadiem. Par dzīvību apdraudošu asiņošanu tika ziņots 0,46 gadījumos uz 100 pacientgadiem, intrakraniālu hemorāģiju 0,17 gadījumos uz 100 pacientgadiem un kuņģa-zarnu trakta asiņošanu 0,60 gadījumos uz 100 pacientgadiem. Insultu konstatēja 0,65 gadījumos uz 100 pacientgadiem.

Turklāt neintervences pētījumā [Graham DJ et al., *Circulation*. 2015; 131: 157-164] vairāk nekā 134 000 gados vecākiem pacientiem ar NVPM Amerikas Savienotajās Valstīs (sastādot vairāk nekā 37 500 pacientgadu pēc terapijas novērošanas laika) dabigatrāna eteksilāts (84% pacientu saņēma 150 mg divas reizes dienā, 16% pacientu saņēma 75 mg divas reizes dienā) tika saistīts ar samazinātu išēmiskā insulta risku (riska attiecība 0,80; 95% ticamības intervāls [TI] 0,67 – 0,96), intrakraniālu hemorāģiju (risku attiecība 0,34; TI 0,26 – 0,46) un mirstību (risku attiecība 0,86; TI 0,77 – 0,96) un paaugstinātu kuņģa-zarnu trakta asiņošanas risku (risku attiecība 1,28; TI 1,14 – 1,44), salīdzinot ar varfarīnu. Apjomīgas asiņošanas atšķirības netika konstatētas (risku attiecība 0,97; TI 0,88 – 1,07).

Šie novērojumi nestacionāros apstākļos atbilst RE-LY pētījuma dabigatrāna eteksilāta drošuma un efektivitātes profilam šīs indikācijas gadījumā.

Pacienti, kuriem tiek veikta katetra ablācijas procedūra ātriju fibrilācijas ārstēšanai

Prospektīvā, randomizētā, atklātā, daudzcentru izpētes pētījumā, ar maskētu, centralizēti aprēķinātu mērķa kritēriju izvērtēšanu (RE-CIRCUIT), piedalījās 704 pacienti, kuri saņēma pastāvīgu antikoagulantu terapiju. Pētījumā tika salīdzināta nepārtraukta dabigatrāna eteksilāta lietošana 150 mg divas reizes dienā ar nepārtrauktu varfarīna, kura deva koriģēta atbilstoši INR, lietošana pacientiem, kuriem veica katetra ablācijas procedūru paroksismālas vai pastāvīgas ātriju fibrilācijas ārstēšanai. No iekļautajiem 704 pacientiem ātriju fibrilācijas ārstēšana ar ablācijas procedūru tika veikta 317 pacientiem, kuri nepārtraukti lietoja dabigatrānu, un 318 pacientiem, kuri nepārtraukti lietoja varfarīnu. Visiem pacientiem pirms katetra ablācijas procedūras tika veikta transezofageālā ehokardiogrāfija (TEE). Primārais iznākums (aprēķinātā nozīmīgā asiņošana atbilstoši *ISTH* kritērijiem) radās 5 (1,6%) pacientiem dabigatrāna eteksilāta grupā un 22 (6,9%) pacientiem varfarīna grupā (risku atšķirība -5,3 %; 95 % TI -8,4, -2,2; p=0,0009). Ablācijas laikā un 8 nedēļu laika periodā pēc ablācijas procedūras dabigatrāna eteksilāta grupā nenovēroja nevienu insulta/sistēmiskas embolijas/TIL (apvienotais kritērijs) notikumu un varfarīna grupā novēroja vienu notikumu (TIL). Šajā izpētes pētījumā tika konstatēts, ka ablācijas procedūras ietvaros dabigatrāna eteksilāta lietošana ir saistīta ar būtisku apjomīgo asiņošanu biežuma samazināšanos, salīdzinot ar varfarīnu, kura deva koriģēta atbilstoši INR, lietošanu.

Pacienti, kuriem veikta perkutānā koronārā intervence (PKI) ar stentēšanu

2 725 pacienti ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju, kuriem veikta PKI ar stentēšanu, piedalījās prospektīvā, randomizētā, atklātā, maskēta iznākuma (PROBE) pētījumā (IIIb fāze) (RE-DUAL PCI), kurā salīdzināja duālu terapiju, kas sastāvēja no dabigatrāna eteksilāta (110 mg vai 150 mg divas reizes dienā) kombinācijā ar klopidoģrelu vai tikagreloru (P2Y₁₂ antagonists), ar trīskāršu terapiju, kas sastāvēja no varfarīna (INR koriģēts diapazonā 2,0 - 3,0) kombinācijā ar klopidoģrelu vai tikagreloru un ASS. Pacientus nejaušināti iekļāva šādās grupās: dabigatrāna eteksilāta 110 mg divas reizes dienā duālās terapijas grupā, dabigatrāna eteksilāta 150 mg divas reizes dienā duālās terapijas grupā vai varfarīna trīskāršās terapijas grupā. Gados vecāki pacienti ārpus Amerikas Savienotajām Valstīm (≥80 gadus veci visās valstīs, ≥70 gadus veci Japānā) tika pēc nejaušības principa iekļauti dabigatrāna

eteksilāta 110 mg duālās terapijas grupā vai varfarīna trīskāršas terapijas grupā. Primārais iznākums bija salikts iznākums, kas ietvēra smagas asiņošanas atbilstoši *ISTH* definīcijai vai klīniski būtisku nelielu asiņošanu.

Primārā iznākuma sastopamība bija 15,4% (151 pacients) dabigatrāna eteksilāta 110 mg duālās terapijas grupā salīdzinājumā ar 26,9% (264 pacienti) varfarīna trīskāršas terapijas grupā (RA 0,52; 95% TI 0,42, 0,63; $p < 0,0001$ līdzvērtībai un $p < 0,0001$ pārākumam) un 20,2% (154 pacienti) dabigatrāna eteksilāta 150 mg duālās terapijas grupā salīdzinājumā ar 25,7% (196 pacienti) atbilstošā varfarīna trīskāršas terapijas grupā (RA 0,72; 95% TI 0,58, 0,88; $p < 0,0001$ līdzvērtībai un $p = 0,002$ pārākumam). Aprakstošās analīzes ietvaros TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction* - trombolīze miokarda infarkta gadījumā) smagas asiņošanas gadījumi bija retāk sastopami abās dabigatrāna eteksilāta duālās terapijas grupās salīdzinājumā ar varfarīna trīskāršas terapijas grupu: 14 notikumi (1,4 %) dabigatrāna eteksilāta 110 mg duālās terapijas grupā salīdzinājumā ar 37 notikumiem (3,8 %) varfarīna trīskāršas terapijas grupā (RA 0,37; 95 % TI 0,20, 0,68; $p = 0,002$) un 16 notikumi (2,1 %) dabigatrāna eteksilāta 150 mg duālās terapijas grupā salīdzinājumā ar 30 notikumiem (3,9 %) atbilstošā varfarīna trīskāršas terapijas grupā (RA 0,51; 95 % TI 0,28, 0,93; $p = 0,03$). Abās dabigatrāna eteksilāta duālās terapijas grupās bija zemāks intrakraniālo asiņošanu sastopamības biežums nekā atbilstošā varfarīna trīskāršas terapijas grupā: 3 notikumi (0,3 %) dabigatrāna eteksilāta 110 mg duālās terapijas grupā salīdzinājumā ar 10 notikumiem (1,0 %) varfarīna trīskāršas terapijas grupā (RA 0,30; 95 % TI 0,08, 1,07; $p = 0,06$) un 1 notikums (0,1 %) dabigatrāna eteksilāta 150 mg duālās terapijas grupā salīdzinājumā ar 8 notikumiem (1,0 %) atbilstošā varfarīna trīskāršas terapijas grupā (RA 0,12; 95 % TI 0,02, 0,98; $p = 0,047$). Saliktais efektivitātes iznākums, kuru veidoja nāve, trombemboliski notikumi (miokarda infarkts, insults vai sistēmiska embolija) vai neplānota revaskularizācija, abās dabigatrāna eteksilāta duālās terapijas grupās kopā bija līdzvērtīgs varfarīna trīskāršas terapijas grupai (13,7 % salīdzinājumā ar attiecīgi 13,4 %; RA 1,04; 95 % TI: 0,84, 1,29; $p = 0,0047$ līdzvērtībai). Efektivitātes iznākumu atsevišķām sastāvdaļām netika konstatēta statistiska atšķirība, salīdzinot jebkuru dabigatrāna eteksilāta duālās terapijas grupu ar varfarīna trīskāršas terapijas grupu.

Šajā pētījumā tika pierādīts, ka duālā terapija ar dabigatrāna eteksilātu un P2Y12 antagonistu būtiski samazina asiņošanas risku salīdzinājumā ar varfarīna trīskāršo terapiju pacientiem ar ātriju fibrilāciju, kuriem veikta PKI ar stentēšanu, uzrādot līdzvērtīgu salikto trombembolisko notikumu rādītāju.

DzVT un PE ārstēšana pieaugušajiem (DzVT/PE ārstēšana)

Efektivitāti un drošumu pētīja divos daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos, paralēlu grupu, kopijas pētījumos RE-COVER un RE-COVER II. Šajos pētījumos salīdzināja dabigatrāna eteksilātu (150 mg divas reizes dienā) un varfarīnu (mērķa INR 2,0 - 3,0) pacientiem ar akūtu DzVT un/vai PE. Šo pētījumu primārais mērķis bija noteikt, vai dabigatrāna eteksilāts ir līdzvērtīgs varfarīnam, samazinot primārā mērķa kritērija rašanos. Primārais mērķa kritērijs bija salikts un ietvēra recidivējošu simptomātisku DzVT un/vai PE un saistītus nāves gadījumus 6 mēnešu ārstēšanas periodā.

Apvienotos RE-COVER un RE-COVER II pētījumos kopumā bija randomizēti 5 153 pacienti un ārstēti - 5 107 pacienti.

Ārstēšanas ilgums ar fiksētu dabigatrāna devu bija 174,0 dienas bez asinsreces kontroles. Pacientiem, kuri pēc randomizācijas saņēma varfarīnu, mediānais laiks terapeitiskajā diapazonā (INR 2,0 - 3,0) bija 60,6%.

Pētījumos pierādīja, ka ārstēšana ar dabigatrāna eteksilātu pa 150 mg divas reizes dienā bija līdzvērtīga ārstēšanai ar varfarīnu (līdzvērtīgums RE-COVER un RE-COVER II: 3,6 riska atšķirība un 2,75 riska attiecība).

22. tabula. Primāro un sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju (VTE kā salikts DzVT un/vai PE rādītājs) analīze līdz pēcterapijas perioda beigām apvienotos RE-COVER un RE-COVER II pētījumos

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Ārstētie pacienti	2 553	2 554
Recidivējoša simptomātiska VTE un ar VTE saistīta nāve	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Riska attiecība, salīdzinot ar varfarīnu (95 % ticamības intervāls)	1,09 (0,77; 1,54)	
Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji		
Recidivējoša simptomātiska VTE un jebkāda cēloņa nāve	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95 % ticamības intervāls	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Simptomātiska DzVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95 % ticamības intervāls	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Simptomātiska PE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95 % ticamības intervāls	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Ar VTE saistīti nāves gadījumi	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 % ticamības intervāls	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Jebkāda cēloņa nāve	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95 % ticamības intervāls	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Recidivējošas DzVT un PE profilakse pieaugušajiem (DzVT/PE profilakse)

Ar antikoagulantiem iepriekš ārstētiem pacientiem veica divus randomizētus, paralēlu grupu, dubultmaskētus pētījumus. RE-MEDY, ar varfarīnu kontrolētā pētījumā, iekļāva 3 - 12 mēnešus ārstētus pacientus, kuriem nepieciešama turpmāka antikoagulantu terapija, un RE-SONATE, placebo kontrolētā pētījumā, iekļāva jau 6 - 18 mēnešus ar K vitamīna inhibitoriem ārstētus pacientus.

RE-MEDY pētījuma mērķis bija salīdzināt iekšķīgi lietota dabigatrāna eteksilāta (150 mg divas reizes dienā) un varfarīna (mērķa INR 2,0 - 3,0) drošumu un efektivitāti, veicot ilgstošu ārstēšanu un recidivējošas simptomātiskas DzVT un/vai PE profilaksi. Randomizēja kopumā 2 866 pacientus un ārstēja 2 856 pacientus. Dabigatrāna eteksilāta terapijas ilgums bija no 6 līdz 36 mēnešiem (mediāni 534,0 dienas). Varfarīna lietošanai randomizētiem pacientiem mediānais laiks terapeitiskajā diapazonā (INR 2,0 - 3,0) bija 64,9%.

RE-MEDY pētījumā pierādīja, ka ārstēšana ar dabigatrāna eteksilātu pa 150 mg divas reizes dienā bija līdzvērtīga varfarīnam (līdzvērtīguma robeža: 2,85 riska attiecība un 2,8 riska atšķirība).

23. tabula. Primāro un sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju (VTE kā salikts DzVT un/vai PE rādītājs) analīze līdz pēcterapijas perioda beigām RE-MEDY pētījumā

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Ārstētie pacienti	1 430	1 426
Recidivējoša simptomātiska VTE un ar VTE saistīta nāve	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Riska attiecība, salīdzinot ar varfarīnu (95 % ticamības intervāls)	1,44 (0,78; 2,64)	
Līdzvērtīguma robeža	2,85	
Pacienti, kuriem bijis traucējums 18 mēnešu laikā	22	17
Kumulatīvais risks pēc 18 mēnešiem (%)	1,7	1,4
Riska atšķirība, salīdzinot ar varfarīnu (%)	0,4	
95 % ticamības intervāls		
Līdzvērtīguma robeža	2,8	
Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji		
Recidivējoša simptomātiska VTE un jebkāda cēloņa nāve	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95 % ticamības intervāls	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Simptomātiska DzVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95 % ticamības intervāls	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Simptomātiska PE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95 % ticamības intervāls	0,34; 1,28	0,11; 0,82
Ar VTE saistīta nāve	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 % ticamības intervāls	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Jebkāda cēloņa nāve	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95 % ticamības intervāls	0,69; 1,90	0,80; 2,07

RE-SONATE pētījuma mērķis bija novērtēt dabigatrāna eteksilāta pārākumu salīdzinājumā ar placebo, veicot recidivējošas simptomātiskas DzVT un/vai PE profilaksi pacientiem, kuri jau bija pabeiguši 6 - 18 mēnešus ilgu ārstēšanu ar KVA. Paredzētais terapijas ilgums bija 6 mēneši pa 150 mg dabigatrāna eteksilāta divas reizes dienā bez nepieciešamības veikt kontroli.

RE-SONATE pētījumā pierādīja, ka dabigatrāna eteksilāts ir pārāks par placebo, veicot recidivējošas DzVT/PE, tai skaitā neskaidras nāves gadījumu profilaksi, ar riska samazināšanos no 5,6% līdz 0,4% (relatīvā riska samazināšanās 92% balstoties uz riska attiecību) ārstēšanas periodā ($p < 0,0001$). Visas sekundārās un primārās mērķa kritērija un visu sekundāro mērķa kritēriju jutīguma analīzes liecināja par dabigatrāna eteksilāta pārākumu, salīdzinot ar placebo.

Pētījums ietvēra 12 mēnešus ilgu novērošanu pēc ārstēšanas pabeigšanas. Pēc pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšanas ietekme saglabājās līdz novērošanas beigām, kas liecina, ka dabigatrāna eteksilāta sākotnējais terapeitiskais efekts saglabājās. Atsitienu efektu nenovēroja. Novērošanas beigās VTE gadījumi ar dabigatrāna eteksilātu ārstētiem pacientiem bija 6,9%, salīdzinot ar 10,7% placebo grupā (risku attiecība 0,61 (95 % TI 0,42, 0,88), $p = 0,0082$).

24. tabula. Primāro un sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju (VTE kā salikts DzVT un/vai PE rādītājs) analīze līdz pēcterapijas perioda beigām RE-SONATE pētījumā

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Placebo
Ārstētie pacienti	681	662
Recidivējoša simptomātiska VTE un ar to saistītie nāves gadījumi	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Riska attiecība, salīdzinot ar placebo (95 % ticamības intervāls)	0,08 (0,02; 0,25)	
Pārākuma p vērtība	<0,0001	
Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji		
Recidivējoša simptomātiska VTE un jebkāda cēloņa nāve	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95 % ticamības intervāls	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Simptomātiska DzVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95 % ticamības intervāls	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Simptomātiska PE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95 % ticamības intervāls	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Ar VTE saistīti nāves gadījumi	0 (0)	0 (0)
95 % ticamības intervāls	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Neizskaidrojami nāves gadījumi	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % ticamības intervāls	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Jebkāda cēloņa nāve	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % ticamības intervāls	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Klīniskie pētījumi par trombembolijas profilaksi pacientiem ar mākslīgiem sirds vārstuliem

II fāzes pētījumā dabigatrāna eteksilātu un varfarīnu lietoja 252 pacientiem pēc nesenas mākslīgā sirds vārstuļa protezēšanas operācijas (vēl atrodoties slimnīcā pēcoperācijas periodā) un pacientiem, kuriem mākslīgā sirds vārstuļa protezēšanas operācija veikta vairāk nekā pirms 3 mēnešiem. Vairāk trombembolijas gadījumu (galvenokārt insultus un simptomātisku/asimptomātisku mākslīgā sirds vārstuļa trombozi) un vairāk asiņošanas gadījumu novēroja ar dabigatrāna eteksilātu nekā ar varfarīnu. Pacientiem agrīnā pēcoperācijas periodā masīvas asiņošanas izpaudās galvenokārt kā hemorāģiskais izsvīdums perikardā, īpaši pacientiem, kuri dabigatrāna eteksilāta lietošanu uzsāka agri (t.i., 3. dienā) pēc mākslīgā sirds vārstuļa protezēšanas operācijas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar NVPM un vienu vai vairākiem riska faktoriem

Eiropas zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus atsauces zālēm, kas satur dabigatrāna eteksilātu visās pediatriskās populācijas apakšgrupās insulta un sistēmiskas embolijas profilakses indikācijai pacientiem ar NVPM (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

VTE ārstēšana un recidivējošu VTE profilakse pediatriskiem pacientiem

DIVERSITY pētījums tika veikts, lai pierādītu dabigatrāna eteksilāta efektivitāti un drošumu, salīdzinot ar standarta aprūpi (SA), VTE ārstēšanai pediatriem pacientiem vecumā no dzimšanas līdz mazāk nekā 18 gadiem. Pētījums bija izstrādāts kā atklāts, randomizēts, paralēlu grupu, līdzvērtīguma pētījums. Pētījumā iesaistītie pacienti tika randomizēti saskaņā ar 2:1 shēmu, lai saņemtu vai nu dabigatrāna eteksilātu vecumam piemērotā zāļu formā (kapsulas, apvalkotās granulas vai šķīdums iekšķīgai lietošanai) (devas pielāgotas atbilstoši vecumam un ķermeņa masai), vai SA, kas sastāvēja no mazmolekulāriem heparīniem (*low molecular weight heparins* – LMWH) vai K vitamīna antagonistiem (KVA) vai fondaparīnuksa (1 pacients 12 gadus vecs). Primārais mērķa kritērijs bija kombinēts mērķa kritērijs ar pacientiem, kuriem trombs pilnībā izzuda, neradās VTE recidīvs un nebija mirstība saistībā ar VTE. Izslēgšanas kritēriji ietvēra aktīvu meningītu, encefalītu un intrakraniālu abscesu.

Kopumā tika randomizēti 267 pacienti. No tiem 176 pacienti tika ārstēti ar dabigatrāna eteksilātu, un 90 pacienti tika ārstēti saskaņā ar SA (1 randomizētais pacients netika ārstēts). 168 pacienti bija vecumā no 12 līdz mazāk nekā 18 gadiem, 64 pacienti – vecumā no 2 līdz mazāk nekā 12 gadiem, un 35 pacienti bija vecumā līdz 2 gadiem.

No 267 randomizētajiem pacientiem 81 pacients (45,8%) dabigatrāna eteksilāta grupā un 38 pacienti (42,2%) SA grupā atbilda kombinētā primārā mērķa kritērija izvirzītajiem kritērijiem (trombs pilnībā izzuda, neradās VTE recidīvs un nebija mirstība saistībā ar VTE). Atbilstošo sastopamības biežumu starpība pierādīja dabigatrāna eteksilāta līdzvērtīgumu SA. Konsekventi rezultāti kopumā tika novēroti arī starp apakšgrupām: netika novērotas būtiskas ārstnieciskās iedarbības atšķirības vecuma, dzimuma, reģiona un noteiktu riska faktoru apakšgrupās. 3 dažādajos vecuma līmeņos pacientu proporcijas, kas atbilda primārajam efektivitātes mērķa kritērijam attiecīgi dabigatrāna eteksilāta un SA grupās, bija 13/22 (59,1%) un 7/13 (53,8%) pacientiem vecumā no dzimšanas līdz <2 gadiem, 21/43 (48,8%) un 12/21 (57,1%) pacientiem vecumā no 2 līdz <12 gadiem, un 47/112 (42,0%) un 19/56 (33,9%) pacientiem vecumā no 12 līdz <18 gadiem.

Par atzītu smagu asiņošanu tika ziņots 4 pacientiem (2,3%) dabigatrāna eteksilāta grupā un 2 pacientiem (2,2%) SA grupā. Nebija statistiski nozīmīgas atšķirības attiecībā uz laiku līdz pirmajam smagas asiņošanas notikumam. Trīsdesmit astoņiem pacientiem (21,6%) dabigatrāna eteksilāta grupā un 22 pacientiem (24,4%) SA grupā bija atzīti asiņošanas notikumi, kuru lielākā daļa tika klasificēti kā nelieli. Par atzīta smaga asiņošanas gadījuma (*major bleeding event* – MBE) vai klīniski nozīmīgas nelielas (*clinically relevant non-major* – CRNM) asiņošanas (ārstēšanas saņemšanas laikā) kombinētais mērķa kritērijs tika ziņots 6 (3,4%) pacientiem dabigatrāna eteksilāta grupā un 3 pacientiem (3,3%) SA grupā.

Lai novērtētu dabigatrāna eteksilāta drošumu recidivējošu VTE profilaksei pediatriem pacientiem vecumā no dzimšanas līdz mazāk nekā 18 gadiem, tika veikts atklāts, vienas grupas drošuma prospektīva kohorta, daudzcentru III fāzes pētījums (1160.108). Pētījumā bija atļauts iekļaut pacientus, kuriem bija nepieciešama turpmāka antikoagulācijas terapija pastāvoša klīniskā riska faktora dēļ pēc apstiprinātu VTE sākotnējās ārstēšanas pabeigšanas (vismaz 3 mēnešus) vai pēc DIVERSITY pētījuma pabeigšanas.

Pētījumam piemēroti pacienti saņēma vecumam un ķermeņa masai pielāgotas dabigatrāna eteksilāta devas, vecumam piemērotā zāļu formā (kapsulas, apvalkotās granulas vai šķīdums iekšķīgai lietošanai) līdz klīniskais riska faktors izzuda vai līdz maksimāli 12 mēnešiem. Pētījuma primārie mērķa kritēriji bija VTE recidīvs, smagas un nelielas asiņošanas notikumi un mirstība (kopumā un saistībā ar trombotiskiem vai trombemboliskiem notikumiem) pēc 6 un 12 mēnešiem. Iznākuma notikumus par tādiem atzina neatkarīga, maskēta atzišanas komiteja.

Kopumā pētījumā dalību uzsāka 214 pacienti, no tiem 162 pacienti – 1. vecuma līmenī (vecumā no 12 līdz mazāk nekā 18 gadiem), 43 pacienti – 2. vecuma līmenī (vecumā no 2 līdz mazāk nekā 12 gadiem) un 9 pacienti – 3. vecuma līmenī (vecumā no dzimšanas līdz mazāk nekā 2 gadiem). Ārstēšanas saņemšanas periodā 3 pacientiem (1,4%) bija atzišanas komitejas apstiprināts VTE recidīvs pirmajos 12 mēnešos pēc ārstēšanas uzsākšanas. Atzišanas komitejas apstiprināti asiņošanas notikumi ārstēšanas saņemšanas periodā tika ziņoti 48 pacientiem (22,5%) pirmajos 12 mēnešos. Lielākā daļa

asiņošanas notikumu bija nelieli. 3 pacientiem (1,4%) atzīšanas komitejas apstiprināts smagas asiņošanas notikums radās pirmajos 12 mēnešos. 3 pacientiem (1,4%) par atzīšanas komitejas apstiprinātu CRNM asiņošanu tika ziņots pirmajos 12 mēnešos.

Ārstēšanas saņemšanas laikā netika konstatēti nāves gadījumi. Ārstēšanas saņemšanas periodā 3 pacientiem (1,4%) radās pēctrombozes sindroms (*post-thrombotic syndrome* – PTS) vai PTS pasliktinājās pirmajos 12 mēnešos.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc perorālas lietošanas dabigatrāna eteksilāts tiek strauji un pilnīgi pārvērsts par dabigatrānu, kas ir aktīvā forma plazmā. Priekšzāļu dabigatrāna eteksilāta šķelšana esterāžu katalizētā hidrolīzē līdz aktīvajai vielai dabigatrānam ir galvenā metaboliskā reakcija. Dabigatrāna absolūtā bioloģiskā pieejamība pēc perorālas dabigatrāna eteksilāta lietošanas bija aptuveni 6,5%.

Pēc iekšķīgas dabigatrāna eteksilāta lietošanas veseliem brīvprātīgajiem dabigatrāna farmakokinētikai raksturīga strauja koncentrācijas palielināšanās plazmā, C_{max} sasniedzot 0,5 - 2,0 stundas pēc lietošanas.

Uzsūkšanās

Pētījumā, kurā tika vērtēta dabigatrāna eteksilāta uzsūkšanās 1 - 3 stundas pēc operācijas, tika konstatēta salīdzinoši lēna uzsūkšanās, salīdzinot ar uzsūkšanos veseliem brīvprātīgajiem, turklāt raksturīga vienmērīga koncentrācijas un laika līkne bez liela koncentrācijas maksimuma plazmā. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 6 stundas pēc lietošanas pēcoperācijas periodā blakusfaktoru, piemēram, anestēzijas, gastrointestinālas parēzes un ķirurģiskās iejaukšanās, ietekmes dēļ, kas nav atkarīga no perorālās zāļu formas. Turpmākā pētījumā tika pierādīts, ka lēna un aizkavēta uzsūkšanās parasti raksturīga tikai operācijas dienā. Turpmākās dienās dabigatrāna uzsūkšanās ir strauja, un maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 2 stundās pēc zāļu lietošanas.

Pārtika neietekmē dabigatrāna eteksilāta biopieejamību, taču aizkavē laiku līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā par 2 stundām.

C_{max} un AUC bija proporcionāls devai.

Lietojot kapsulas perorāli bez hidroksiropilmetilcelulozes (HPMC) apvalka, biopieejamība var paaugstināties līdz 75% pēc vienreizējas devas lietošanas un 37% - līdzsvara koncentrācijā, salīdzinot ar standarta kapsulu. Tādēļ vienmēr jāaglabā HPMC kapsulu integritāte, lai izvairītos no ārstēšanas laikā netīši paaugstinātas dabigatrāna eteksilāta biopieejamības (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Tika konstatēta zema (34 - 35%), no koncentrācijas neatkarīga dabigatrāna piesaistīšanās pie cilvēka plazmas proteīniem. Dabigatrāna izklijes tilpums ir 60 - 70 l, kas pārsniedz kopējo organisma šķidruma daudzumu un liecina par vidēju dabigatrāna izklijas audos.

Biotransformācija

Dabigatrāna metabolisms un izvadīšana tika pētīta pēc vienas radioaktīvi iezīmēta dabigatrāna devas intravenozas ievadīšanas veseliem vīriešiem. Pēc intravenozas devas ievadīšanas dabigatrāna radītā radioaktivitāte tika izvadīta galvenokārt ar urīnu (85%). Ar izkārnījumiem tika izvadīti 6% lietotās devas. 168 stundas pēc devas ievadīšanas kopējā izvadītā radioaktivitāte bija 88 - 94% ievadītās devas. Dabigatrāns tiek konjugēts, veidojot farmakoloģiski aktīvus acilglikuronīdus. Ir četri izomēri - 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglikuronīdi, un katrs no tiem veido mazāk par 10% kopējā dabigatrāna plazmā. Citu metabolītu zīmju daudzums bija nosakāms tikai ar ļoti jutīgām analīzes metodēm. Dabigatrāns tiek izvadīts galvenokārt nemainītā veidā ar urīnu ar aptuveno ātrumu 100 ml/min, kas atbilst glomerulārās filtrācijas ātrumam.

Eliminācija

Dabigatrāna koncentrācija plazmā bieksponeciāli samazinās ar vidējo terminālo pusperiodu 11 stundas veselīgiem gados vecākiem indivīdiem. Pēc vairāku devu lietošanas novēroja aptuveni 12 - 14 stundas ilgu terminālo pusperiodu. Eliminācijas pusperiods nebija atkarīgs no devas. Eliminācijas pusperiods ir pagarināts nieru darbības traucējumu gadījumā, kā parādīts 25. tabulā.

Īpašas pacientu grupas

Nieru mazspēja

I fāzes pētījumos dabigatrāna kopējā iedarbība (AUC) pēc perorālas dabigatrāna eteksilāta lietošanas pieaugušiem brīvprātīgajiem ar vidēji smagu nieru mazspēju (CrCL starp 30 un 50 ml/min) ir aptuveni 2,7 reizes lielāka nekā brīvprātīgajiem bez nieru mazspējas.

Nelielam pieaugušu brīvprātīgo skaitam ar smagu nieru mazspēju (CrCL 10 - 30 ml/min) dabigatrāna kopējā iedarbība (AUC) bija aptuveni 6 reizes lielāka un eliminācijas pusperiods aptuveni 2 reizes ilgāks nekā tas, kas novērots populācijā bez nieru mazspējas (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

25. tabula. Kopējā dabigatrāna eliminācijas pusperiods veselīgiem cilvēkiem un cilvēkiem ar nieru darbības traucējumiem

Glomerulārās filtrācijas ātrums (CrCL) [ml/min]	g vid. (gCV %; diapazons) eliminācijas pusperiods [h]
≥80	13,4 (25,7 %; 11,0 - 21,6)
≥50 - <80	15,3 (42,7 %; 11,7 - 34,1)
≥30 - <50	18,4 (18,5 %; 13,3 - 23,0)
<30	27,2 (15,3 %; 21,6 - 35,0)

Turklāt, dabigatrāna iedarbība (pie minimālās un maksimālās koncentrācijas) tika vērtēta prospektīvā, atklātā, randomizētā farmakokinētikas pētījumā pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju (NVPM) un smagiem nieru darbības traucējumiem (definēti kā kreatinīna klīrenss [CrCL] 15 - 30 ml/min), kuri saņēma dabigatrāna eteksilātu 75 mg divas reizes dienā.

Lietojot šo shēmu, ģeometriskā vidējā minimālā koncentrācija bija 155 ng/ml (gCV 76,9%), ko noteica tieši pirms nākamās devas lietošanas, un ģeometriskā vidējā maksimālā koncentrācija bija 202 ng/ml (gCV 70,6%), ko noteica divas stundas pēc pēdējās devas lietošanas.

Dabigatrāna izvadīšana hemodialīzē tika pētīta 7 pieaugušiem pacientiem ar terminālu nieru slimību (*end-stage renal disease -ESRD*) un bez priekškambaru mirdzaritmijas. Dialīze tika veikta ar dializāta plūsmu 700 ml/min, četras stundas ar asins plūsmas ātrumu 200 ml/min. vai 350 - 390 ml/min. Tādējādi tika izvadīts attiecīgi 50% līdz 60% dabigatrāna koncentrācijas. Dialīzē izvadītais vielas daudzums ir proporcionāls asins plūsmas ātrumam līdz pat asins plūsmas ātrumam 300 ml/min. Dabigatrāna antikoagulējošā darbība pavājinājās līdz ar koncentrācijas samazināšanos plazmā, un FK/FD attiecību šī procedūra neietekmēja.

Mediānais CrCL RE-LY pētījumā bija 68,4 ml/min. Gandrīz pusei (45,8%) pacientu RE-LY pētījumā CrCL bija >50 - <80 ml/min. Salīdzinājumā ar pacientiem bez nieru darbības traucējumiem (CrCL ≥80 ml/min) pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL starp 30 un 50 ml/min) dabigatrāna koncentrācija plazmā pirms un pēc zāļu lietošanas attiecīgi bija vidēji 2,29 un 1,81 reizi augstāka.

Mediānais kreatinīna klīrenss (CrCL) RE-COVER pētījumā bija 100,3 ml/min. 21,7% pacientu bija viegli nieru darbības traucējumi (CrCL no >50 līdz <80 ml/min) un 4,5% pacientu bija vidēji smagi nieru darbības traucējumi (CrCL no 30 līdz 50 ml/min). Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem līdzsvara koncentrācijā dabigatrāna koncentrācija plazmā pirms devas

lietošanas bija attiecīgi 1,7 un 3,4 reizes augstāka nekā pacientiem ar CrCL >80 ml/min. Līdzīgas CrCL vērtības konstatēja RE-COVER II pētījumā.

Mediānais CrCL RE-MEDY un RE-SONATE pētījumos bija attiecīgi 99,0 ml/min un 99,7 ml/min. 22,9% un 22,5% pacientu RE-MEDY un RE-SONATE pētījumos CrCL bija no >50 līdz <80 ml/min, un 4,1% un 4,8% pacientu CrCL bija no 30 līdz 50 ml/min.

Gados vecāki pacienti

Specifiskos I fāzes farmakokinētikas pētījumos ar gados vecākiem indivīdiem novērota AUC palielināšanās par 40 - 60% un C_{max} palielināšanās par vairāk nekā 25% salīdzinājumā ar jaunākiem indivīdiem.

Vecuma ietekme uz dabigatrāna iedarbības līmeni apstiprināta RE-LY pētījumā, kurā pacientiem, kuru vecums bija ≥75 gadi, zemākā koncentrācija bija aptuveni par 31% augstāka, bet pacientiem, kuru vecums bija <65 gadi, - aptuveni par 22% zemāka nekā pacientiem vecumā no 65 līdz 75 gadiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

12 pieaugušiem indivīdiem ar vidēji smagu aknu mazspēju (*Child Pugh B*) netika konstatētas dabigatrāna kopējās iedarbības pārmaiņas salīdzinājumā ar 12 kontrolgrupas pārstāvjiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Kermeņa masa

Pieaugušiem pacientiem ar ķermeņa masu >100 kg dabigatrāna zemākā koncentrācija bija aptuveni par 20% zemāka nekā pacientiem ar ķermeņa masu 50 - 100 kg robežās. Vairums (80,8%) pacientu bija ≥50 kg un <100 kg kategorijā, un skaidras atšķirības netika konstatētas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Pieejami ierobežoti klīniskie dati par pieaugušiem pacientiem, kuru ķermeņa masa ir <50 kg.

Dzimums

Sievietēm ar priekškambaru mirdzaritmiju zemākā koncentrācija un koncentrācija pēc devas lietošanas bija vidēji par 30% augstāka. Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Etniskā izcelsme

Klīniski nozīmīgas etniskās atšķirības dabigatrāna farmakokinētikā un farmakodinamikā baltās rases pārstāvjiem, afroamerikāņiem, spāņiem, japāņiem vai ķīniešiem nav novērotas.

Pediātriskā populācija

Iekšķīgi lietojot dabigatrāna eteksilātu saskaņā ar protokolā definēto dozēšanas algoritmu, radās iedarbība tādās pašās robežās, kādu novēroja pieaugušajiem ar DzVT/PE. Vadoties pēc DIVERSITY un 1160.108 pētījumu apkopotās farmakokinētikas datu analīzes, novērotās vidējās ģeometriskās zemākās koncentrācijas bija 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml un 99,1 ng/ml attiecīgi no 0 līdz <2 gadus veciem, no 2 līdz <12 gadus veciem un no 12 līdz <18 gadus veciem pediātriskiem VTE pacientiem.

Farmakokinētiska mijiedarbība

In vitro mijiedarbības pētījumos nav konstatēta nekāda galveno citohroma P450 izoenzīmu inhibīcija vai indukcija. Tas ir apstiprināts *in vivo* pētījumos veselīem brīvprātīgajiem, kuriem nekonstatēja nekādu mijiedarbību starp šo terapiju un šādām aktīvām vielām: atorvastatīns (CYP3A4), digoksīns (P-gp transportvielas mijiedarbība) un diklofenaks (CYP2C9).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos novēroto iedarbību radīja dabigatrāna pārmērīga farmakodinamiskā iedarbība.

Ietekme uz mātišu fertilitāti, lietojot zāles pa 70 mg/kg (piecas reizes pārsniedz iedarbību plazmā pacientiem), izpaudās ar implantācijas biežuma mazināšanos un biežāku augļa zaudēšanu pirms implantācijas. Žurkām un trušiem devās, kas bija toksiskas mātītēm (5 - 10 reizes pārsniedza iedarbības apjomu plazmā pacientiem), tika novērota augļa ķermeņa masas un dzīvotspējas mazināšanās, kā arī augļu atšķirību palielināšanās. Prenatālajā un postnatālā pētījumā embriju mirstības palielināšanās tika novērota pēc devām, kas bija toksiskas mātītēm (deva atbilst iedarbības līmenim plazmā, kas ir 4 reizes lielāks par pacientiem novēroto).

Dzīvnieku mazuļu toksicitātes pētījumā, kas tika veikts ar Han Wistar žurkām, mirstība bija saistīta ar asiņošanas notikumiem pie līdzīga iedarbības līmeņa, pie kāda asiņošana tika novērota pieaugušiem dzīvniekiem. Tiek uzskatīts, ka gan pieaugušām žurkām, gan žurku mazuļiem mirstība ir saistīta ar pārmērīgu dabigatrāna farmakoloģisko aktivitāti, kopā ar mehāniska spēka pielietošanu devas ievadīšanas un ar dzīvnieku veikto manipulāciju laikā. Mazuļu toksicitātes pētījuma dati nenorāda ne uz paaugstinātu jutību pret toksicitāti, ne jebkādu toksicitāti, kas ir specifiska dzīvnieku mazuļiem.

Toksikoloģijas pētījumos ar žurkām un pelēm visā to dzīves garumā dabigatrānam netika konstatēta tumorigēna iedarbība, lietojot maksimālās devas līdz 200 mg/kg.

Dabigatrāns, dabigatrāna eteksilāta mesilāta aktīvā daļa, ir noturīgs apkārtējā vidē.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Vīnskābe (E334)
Hipromeloze (E464)
Talks (E553b)
Hidroksipropilceluloze (E463)
Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
Magnija stearāts (E572)

Kapsulas apvalks

Titāna dioksīds (E171)
Hipromeloze (E464)

Melnā apdrukas tinte

Šellaka (E904)
Propilēnglikols (E1520)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Kālija hidroksīds (E525)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Pēc pudeles pirmās atvēršanas zāles jāizlieto 60 dienu laikā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

OPA/Al/desikanta PE-PET/Al/PE blisteri, kas satur 10, 30, 60 un 180 cietās kapsulas, kastītē.

OPA/Al/desikanta PE-PET/Al/PE perforēti dozējamo vienību blisteri kas satur 10×1, 30×1, 60×1 un 180×1 cietās kapsulas, kastītē.

Polipropilēna pudele ar bērniem neatveramu vāciņu, kas satur 60 cietās kapsulas, kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2023. gada 26. maijs.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese:

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Polija

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Nīderlande

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina visus ārstus, kuri plāno izrakstīt/lietot Dabigatran etexilate Accord, ar apmācības materiālu katrai terapeitiskajai indikācijai. Šim apmācības materiālam ir jāpievērš pastiprināta uzmanība iespējamam asiņošanas riskam Dabigatran etexilate Accord lietošanas laikā un ir jāsniedz norādījumi, kā to šo risku pārvaldīt.

Pirms apmācības materiāla izdalīšanas Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāvienojas ar vietējo kompetento iestādi par tā saturu un formātu. Apmācības materiālam ir jābūt pieejamam izplatībai visām terapeitiskām indikācijām pirms ieviešanas tirgū dalībvalstī.

Ārsta izglītojošiem materiāliem jāsaturs:

- zāļu apraksts;
- izrakstīšanas pamācība;
- pacienta brīdinājuma kartītes.

Izrakstīšanas pamācībai jāsaturs sekojoša svarīga drošuma informācija:

- paaugstinātam asiņošanas riskam pakļautās populācijas apraksts;
- informācija par zālēm, kuras ir kontraindicētas vai kuras jālieto piesardzīgi sakarā ar paaugstinātu asiņošanas risku un/vai pastiprinātu dabigatranā iedarbību;
- kontraindikācija pacientiem ar mākslīgām sirds vārstulēm un antikoagulantu terapijas nepieciešamību;
- dozēšanas tabulas dažādām zāļu formām (tikai pediatrikās populācijas VTE pacientiem);
- nieru funkciju novērtēšanas rekomendācija;
- riska grupās esošu pacientu devas samazināšanas rekomendācijas (tikai pieaugušo indikācijām);
- rīkošanās pārdozēšanas gadījumos;
- koagulācijas analīžu veikšana un datu interpretācija;
- visi pacienti jānodrošina ar brīdinājuma kartīti un jākonsultē par:
 - asiņošanas pazīmēm vai simptomiem un situācijām, kad jāmeklē medicīniska palīdzība;
 - atbilstošas ārstēšanas nozīmīgumu;
 - nepieciešamību vienmēr nesāt līdz pacienta brīdinājuma kartīti;
 - nepieciešamību informēt veselības aprūpes speciālistus par visām zālēm, kuras pacients šobrīd lieto;
 - nepieciešamību informēt veselības aprūpes speciālistus par Dabigatran etexilate Accord lietošanu pirms jebkādas ķirurģiskas vai invazīvas procedūras;
- Dabigatran etexilate Accord lietošanas instrukcija.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina Pacienta brīdinājuma kartītes pieejamība katrā zāļu iepakojumā. Kartītes teksts atrodams III pielikumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE 75 mg BLISTERIM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dabigatran etexilate Accord 75 mg cietās kapsulas
dabigatranum etexilatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 75 mg dabigatrāna eteksilāta (mesilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

10 kapsulas

30 kapsulas

60 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Norīt veselu, kapsulu nedrīkst košļāt vai atvērt.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Pievienota pacienta brīdinājuma kartīte.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1665/001-003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dabigatran etexilate Accord 75 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS 75 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dabigatran etexilate Accord 75 mg kapsulas
dabigatranum etexilatum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE 75 mg DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dabigatran etexilate Accord 75 mg cietās kapsulas
dabigatranum etexilatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 75 mg dabigatrāna eteksilāta (mesilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

10 x 1 kapsula

30 x 1 kapsula

60 x 1 kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Norīt veselu, kapsulu nedrīkst košļāt vai atvērt.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Pievienota pacienta brīdinājuma kartīte.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1665/004-006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dabigatran etexilate Accord 75 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS 75 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dabigatran etexilate Accord 75 mg kapsulas
dabigatranum etexilatum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE 75 mg PUDELEI****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dabigatran etexilate Accord 75 mg cietās kapsulas
dabigatranum etexilatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 75 mg dabigatrāna eteksilāta (mesilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

60 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Norīt veselu, kapsulu nedrīkst košļāt vai atvērt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Pievienota pacienta brīdinājuma kartīte.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP
Pēc pudeles pirmās atvēršanas zāles jāizlieto 60 dienu laikā.
Atvēršanas datums:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1665/025

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dabigatran etexilate Accord 75 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

MARKĒJUMS 75 mg PUDELEI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dabigatran etexilate Accord 75 mg kapsulas
dabigatranum etexilatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 75 mg dabigatrāna eteksilāta (mesilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

60 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Norīt veselu, kapsulu nedrīkst košļāt vai atvērt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Pievienota pacienta brīdinājuma kartīte.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Pēc pudeles pirmās atvēršanas zāles jāizlieto 60 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1665/025

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE 110 mg BLISTERIM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dabigatran etexilate Accord 110 mg cietās kapsulas
dabigatranum etexilatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 110 mg dabigatrāna eteksilāta (mesilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

10 kapsulas
30 kapsulas
60 kapsulas
100 kapsulas
180 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Norīt veselu, kapsulu nedrīkst košļāt vai atvērt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Pievienota pacienta brīdinājuma kartīte.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1665/007-011

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dabigatran etexilate Accord 110 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS 110 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dabigatran etexilate Accord 110 mg kapsulas
dabigatranum etexilatum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE 110 mg DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dabigatran etexilate Accord 110 mg cietās kapsulas
dabigatranum etexilatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 110 mg dabigatrāna eteksilāta (mesilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

10x1 kapsula

30x1 kapsula

60x1 kapsula

100x1 kapsula

180x1 kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Norīt veselu, kapsulu nedrīkst košļāt vai atvērt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Pievienota pacienta brīdinājuma kartīte.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1665/012-016

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dabigatran etexilate Accord 110 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS 110 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dabigatran etexilate Accord 110 mg kapsulas
dabigatranum etexilatum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE 110 mg PUDELEI****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dabigatran etexilate Accord 110 mg cietās kapsulas
dabigatranum etexilatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 110 mg dabigatrāna eteksilāta (mesilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

60 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Norīt veselu, kapsulu nedrīkst košļāt vai atvērt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Pievienota pacienta brīdinājuma kartīte.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP
Pēc pudeles pirmās atvēršanas zāles jāizlieto 60 dienu laikā.
Atvēršanas datums:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1665/026

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dabigatran etexilate Accord 110 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

MARKĒJUMS 110 mg PUDELEI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dabigatran etexilate Accord 110 mg kapsulas
dabigatranum etexilatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 110 mg dabigatrāna eteksilāta (mesilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

60 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Norīt veselu, kapsulu nedrīkst košļāt vai atvērt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Pievienota pacienta brīdinājuma kartīte.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Pēc pudeles pirmās atvēršanas zāles jāizlieto 60 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1665/026

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE 150 mg BLISTERIM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dabigatran etexilate Accord 150 mg cietās kapsulas
dabigatranum etexilatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 150 mg dabigatrāna eteksilāta (mesilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

10 kapsulas
30 kapsulas
60 kapsulas
180 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Norīt veselu, kapsulu nedrīkst košļāt vai atvērt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Pievienota pacienta brīdinājuma kartīte.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1665/017-020

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dabigatran etexilate Accord 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS 150 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dabigatran etexilate Accord 150 mg kapsulas
dabigatranum etexilatum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE 150 mg DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dabigatran etexilate Accord 150 mg cietās kapsulas
dabigatranum etexilatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 150 mg dabigatrāna eteksilāta (mesilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

10x1 kapsula

30x1 kapsula

60x1 kapsula

180x1 kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Norīt veselu, kapsulu nedrīkst košļāt vai atvērt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Pievienota pacienta brīdinājuma kartīte.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1665/021-024

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dabigatran etexilate Accord 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS 150 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dabigatran etexilate Accord 150 mg kapsulas
dabigatranum etexilatum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE 150 mg PUDELEI****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dabigatran etexilate Accord 150 mg cietās kapsulas
dabigatranum etexilatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 150 mg dabigatrāna eteksilāta (mesilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

60 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Norīt veselu, kapsulu nedrīkst košļāt vai atvērt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Pievienota pacienta brīdinājuma kartīte.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP
Pēc pudeles pirmās atvēršanas zāles jāizlieto 60 dienu laikā.
Atvēršanas datums:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1665/027

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dabigatran etexilate Accord 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

MARKĒJUMS 150 mg PUDELEI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dabigatran etexilate Accord 150 mg kapsulas
dabigatranum etexilatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 150 mg dabigatrāna eteksilāta (mesilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

60 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Norīt veselu, kapsulu nedrīkst košļāt vai atvērt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Pievienota pacienta brīdinājuma kartīte.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Pēc pudeles pirmās atvēršanas zāles jāizlieto 60 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1665/027

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Dabigatran etexilate Accord 75 mg cietās kapsulas dabigatranum etexilatum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Dabigatran etexilate Accord un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Dabigatran etexilate Accord lietošanas
3. Kā lietot Dabigatran etexilate Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Dabigatran etexilate Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija.

1. Kas ir Dabigatran etexilate Accord un kādam nolūkam tās lieto

Dabigatran etexilate Accord satur aktīvo vielu dabigatrāna eteksilātu un pieder pie zāļu grupas, ko sauc par antikoagulantiem. Tā darbojas, organismā bloķējot vielu, kas ir iesaistīta asins recekļa veidošanā.

Dabigatran etexilate Accord lieto pieaugušajiem, lai:

- novērstu asins recekļu veidošanos vēnās pēc ceļa vai gūžas locītavas protezēšanas;

Dabigatran etexilate Accord lieto bērniem, lai:

- ārstētu asins recekļus un novērstu asins recekļu atkārtotu rašanos.

2. Kas Jums jāzina pirms Dabigatran etexilate Accord lietošanas

Nelietojiet Dabigatran etexilate Accord šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret dabigatrāna eteksilātu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir stipri pavājināta nieru darbība;
- ja Jums pašlaik ir asiņošana;
- ja Jums ir kāda orgāna slimība, kas palielina smagas asiņošanas risku (piem., kuņģa čūla, galvas smadzeņu trauma vai asiņošana, nesen veikta galvas smadzeņu vai acu operācija);
- ja Jums ir pastiprināta nosliece uz asiņošanu. Tā var būt iedzimta, ar nezināmu cēloni vai citu zāļu izraisīta;
- ja Jūs lietojat zāles, kas novērš asins recēšanu (piem., varfarīns, rivaroksabāns, apiksabāns vai heparīns), izņemot antikoagulantu terapijas maiņas gadījumus, kad Jums ir venozs vai arteriāls katetrs un tā caurlaidības nodrošināšanai tiek lietots heparīns, vai kamēr Jūsu sirdsdarbība atjaunojas normālā stāvoklī, izmantojot procedūru, ko sauc par katetra ablācijas procedūru priekškambaru mirdzāritmijas ārstēšanai;
- ja Jums ir nopietni pavājināta aknu darbība vai aknu slimība, kas, iespējams, var izraisīt nāvi;
- ja Jūs lietojat iekšķīgi ketokonazolu vai itraconazolu, zāles, kas ārstē sēnīšu infekcijas;
- ja Jūs lietojat iekšķīgi ciklosporīnu - zāles, kas novērš orgānu atgrūšanu pēc transplantācijas;

- ja Jūs lietojat dronedaronu, zāles, kuras lieto, lai ārstētu sirdsdarbības traucējumus;
- ja Jūs lietojat glekaprevīru un pibrentasvīru, pretvīrusu zāļu, ko lieto C hepatīta ārstēšanai, kombināciju;
- ja Jums ir mākslīgais sirds vārstulis, kuras dēļ nepieciešama pastāvīga asins šķīdināšana.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Dabigatran etexilate Accord lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jums iespējams vajadzēs arī konsultēties ar ārstu šo zāļu terapijas laikā, ja parādās simptomi vai ja Jums nepieciešama operācija.

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai ir bijis medicīnisks stāvoklis vai slimība, īpaši kāda no šajā sarakstā iekļautajām:

- ja Jums ir paaugstināts asiņošanas risks, piemēram:
 - ja Jums nesen ir bijusi asiņošana;
 - ja Jums pēdējā mēneša laikā veikta ķirurģiska audu izņemšana (biopsija);
 - ja Jums bijusi nopietna trauma (piemēram, kaula lūzums, galvas trauma vai jebkāda trauma, kuras gadījumā nepieciešama ķirurģiska ārstēšana);
 - ja Jums ir iekaisums barības vadā vai kuņģī;
 - ja Jums ir problēmas, kas saistītas ar kuņģa sulas atvilti barības vadā;
 - ja Jūs saņemat zāles, kas var palielināt asiņošanas risku. Skatīt turpmāk „Citas zāles un Dabigatran etexilate Accord”;
 - ja Jūs lietojat pretiekaisuma līdzekļus, piemēram, diklofenaku, ibuprofēnu, piroksikāmu;
 - ja Jums ir sirds infekcija (bakteriāls endokardīts);
 - ja Jūs zināt, ka Jums ir pavājināta nieru darbība, vai Jums ir dehidratācijas pazīmes (tādi simptomi kā slāpes un samazināta apjoma, tumšas krāsas (koncentrēts) / putojošs urīns);
 - ja esat vecāks par 75 gadiem;
 - ja Jūs esat pieaudzis pacients un Jūsu ķermeņa masa ir 50 kg vai mazāk;
 - tikai tad, ja lieto bērniem: ja bērnam ir infekcija galvas smadzeņu apvalkos vai galvas smadzenēs;
- ja Jums ir bijusi sirdslēkme vai Jums ir diagnosticēts stāvoklis, kas palielina sirdslēkmes risku;
- ja Jums ir aknu slimība, kas ir saistīta ar asins izmeklējumu rezultātu pārmaiņām. Šādā gadījumā šo zāļu lietošana nav ieteicama.

Īpaša piesardzība, lietojot Dabigatran etexilate Accord, nepieciešama šādos gadījumos:

- ja Jums nepieciešama operācija:
šādā gadījumā palielināta asiņošanas riska dēļ operācijas laikā un neilgi pēc tās Dabigatran etexilate Accord lietošana var būt uz laiku jāpārtrauc. Ļoti svarīgi Dabigatran etexilate Accord ir lietot precīzi tajos laikos pirms un pēc operācijas, kā noteicis ārsts;
- ja operācijas laikā mugurkaula kanālā jāievada katetrs vai jāveic injekcija (piem., lai nodrošinātu epidurālo vai spinālo anestēziju, vai ievadītu pretsāpju līdzekļus):
 - ļoti svarīgi Dabigatran etexilate Accord ir lietot precīzi tajos laikos pirms un pēc operācijas, kā noteicis ārsts;
 - nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pēc anestēzijas izbeigšanās Jums ir nejutīgas vai nespēcīgas kājas, apgrūtināta vēdera izeja vai urinēšana, jo šādā gadījumā nepieciešama neatliekama palīdzība;
- ja Jūs nokrītat vai gūstat traumu terapijas laikā, it īpaši, ja sasiņat galvu. Lūdzu, nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību. Jums būtu jākonsultējas ar ārstu, jo Jums var būt paaugstināts asiņošanas risks;

- ja Jūs zināt, ka Jums ir slimība, ko sauc par antifosfolipīdu sindromu (imūnsistēmas traucējumi, kas izraisa paaugstinātu asins recekļu rašanās risku), izstāstiet to ārstam, kurš izlems, vai varētu būt nepieciešams mainīt ārstēšanu.

Citas zāles un Dabigatran etexilate Accord

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. **Īpaši svarīgi pirms Dabigatran etexilate Accord lietošanas ir pastāstīt ārstam, ja lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm:**

- zāles, kas mazina asinsreci (piemēram, varfarīnu, fenprokoumonu, acenokumarolu, heparīnu, klopidoģrelu, prazugrelu, tikagreloru, rivaroksabānu, acetilsalicilskābi);
- zāles pret sēnīšu infekcijām (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu), izņemot gadījumus, kad tās tiek lietotas tikai uz ādas;
- zāles sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai (piemēram, amiodaronu, dronedaronu, hinidīnu, verapamilu).
Ja lietojat amiodaronu, hinidīnu vai verapamilu saturošas zāles, ārsts Jums var likt samazināt Dabigatran etexilate Accord devu atkarībā no slimības, kuras dēļ Jums tā nozīmēta. Skatīt arī 3. punktu.
- zāles, kas novērš orgānu atgrūšanu pēc transplantācijas (piemēram, takrolimu, ciklosporīnu);
- glekapevīra un pibrentasvīra kombināciju (pretvīrusu zāles, ko lieto C hepatīta ārstēšanai);
- pretiekaisuma un pretsāpju līdzekļus (piemēram, acetilsalicilskābi, ibuprofēnu, diklofenaku);
- asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošus līdzekļus - augu izcelsmes zāles pret depresiju;
- zāles depresijas ārstēšanai - selektīvos serotonīna atpakaļsaistes inhibitorus vai serotonīna-norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitorus;
- rifampicīnu vai klaritromicīnu (antibiotiskus līdzekļus);
- pretvīrusu zāles pret AIDS (piemēram, ritonavīru);
- atsevišķas zāles epilepsijas ārstēšanai (piemēram, karbamazepīnu, fenitoīnu).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Dabigatran etexilate Accord ietekme uz grūtniecību un nedzimušo bērnu nav zināma. Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja Jūs esat grūtniece, ja vien ārsts neieteic, ka tas ir droši. Ja esat sievietē reproduktīvā vecumā, Jums jāizvairās no grūtniecības iestāšanās Dabigatran etexilate Accord lietošanas laikā.

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti Dabigatran etexilate Accord lietošanas laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dabigatran etexilate Accord ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav konstatēta.

Dabigatran etexilate Accord satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Dabigatran etexilate Accord

Dabigatran etexilate Accord kapsulas var lietot pieaugušajiem un bērniem no 8 gadu vecuma, kuri spēj norīt veselas kapsulas. Bērniem līdz 12 gadu vecumam, tiklīdz viņi var norīt mīkstu ēdienu, ir pieejamas citas zāļu formas, tādas kā apvalkotās granulas.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiē ārstam.

Lietojiet Dabigatran etexilate Accord, kā ieteikts, šādos gadījumos:

Asins recekļa veidošanās profilakse pēc ceļa vai gūžas locītavas protezēšanas

Ieteicamā deva ir **220 mg vienu reizi dienā** (2 kapsulas pa 110 mg).

Ja Jūsu **nieru darbība ir kļuvusi** vairāk nekā uz pusi **vājāka** vai Jūsu vecums ir **75 gadi un vairāk**, ieteicamā deva ir 150 mg vienu reizi dienā (2 kapsulas pa 75 mg).

Ja lietojat **amiodaronu, hinidīnu vai verapamilu** saturošas zāles, ieteicamā Dabigatran etexilate Accord deva ir **150 mg vienu reizi dienā** (2 kapsulas pa 75 mg).

Ja lietojat **verapamilu saturošas zāles un Jūsu nieru darbība ir kļuvusi** vairāk nekā uz pusi **vājāka**, Jums nepieciešama samazināta Dabigatran etexilate Accord deva (**75 mg**), jo var būt paaugstināts asiņošanas risks.

Abu veidu operāciju gadījumā: terapiju nedrīkst uzsākt, ja ir asiņošana no operācijas vietas. Ja terapiju nevar sākt līdz nākamai dienai pēc operācijas, ārstēšana jāuzsāk ar 2 kapsulām vienu reizi dienā.

Pēc ceļa locītavas protezēšanas operācijas

Ārstēšana ar Dabigatran etexilate Accord jāsāk 1 - 4 stundu laikā pēc operācijas pabeigšanas, lietojot vienu kapsulu. Vēlāk 2 kapsulas vienu reizi dienā jālieto kopā 10 dienas.

Pēc gūžas locītavas protezēšanas operācijas

Ārstēšana ar Dabigatran etexilate Accord jāsāk 1 - 4 stundu laikā pēc operācijas pabeigšanas, lietojot vienu kapsulu. Vēlāk 2 kapsulas vienu reizi dienā jālieto kopā 28 - 35 dienas.

Asins recekļu ārstēšanai un asins recekļu atkārtotas rašanās novēršanai bērniem

Dabigatran etexilate Accord jālieto divas reizes dienā, viena deva – no rīta un viena deva – vakarā, aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Dozēšanas intervālam jābūt pēc iespējas tuvākam 12 stundām.

Ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas un vecuma. Ārsts noteiks pareizo devu. Ārstēšanai turpinoties, ārsts var pielāgot devu. Turpiniet lietot visas citas zāles, ja vien ārsts nav licis pārtraukt kādu zāļu lietošanu.

1. tabula parāda reizes un kopējās Dabigatran etexilate Accord dienas devas miligramos (mg). Devas ir atkarīgas no pacienta ķermeņa masas kilogramos (kg) un vecuma gados.

1. tabula. Dabigatrāna etexilate Accord kapsulu dozēšanas tabula.

Ķermeņa masas/vecuma kombinācijas		Vienreizēja deva mg	Kopējā dienas deva mg
Ķermeņa masa kg	Vecums gados		
no 11 līdz < 13 gadiem	no 8 līdz < 9 gadiem	75	150
no 13 līdz < 16 gadiem	no 8 līdz < 11 gadiem	110	220
no 16 līdz < 21 gadiem	no 8 līdz < 14 gadiem	110	220
no 21 līdz < 26 gadiem	no 8 līdz < 16 gadiem	150	300
no 26 līdz < 31 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	150	300
no 31 līdz < 41 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	185	370
no 41 līdz < 51 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	220	440
no 51 līdz < 61 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	260	520
no 61 līdz < 71 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	300	600
no 71 līdz < 81 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	300	600
>81	no 10 līdz < 18 gadiem	300	600

Vienreizējas devas, kurām nepieciešamas vairāk nekā vienas kapsulas kombinācijas:

300 mg: divas 150 mg kapsulas vai
četras 75 mg kapsulas

260 mg: viena 110 mg plus viena 150 mg kapsula vai
viena 110 mg plus divas 75 mg kapsulas

220 mg: divas 110 mg kapsulas
185 mg: viena 75 mg plus viena 110 mg kapsula
150 mg: viena 150 mg kapsula vai
divas 75 mg kapsulas

Kā lietot Dabigatran etexilate Accord

Dabigatran etexilate Accord var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Kapsula jānorij vesela, uzdzerot glāzi ūdens, lai nodrošinātu kapsulas nokļūšanu kuņģī. Kapsulu nedrīkst atvērt, košļāt vai izbērt peletes no kapsulas, jo tas var palielināt asiņošanas risku.

Antikoagulanta terapijas maiņa

Nemainiet antikoagulanta terapiju, ja ārsts to nav īpaši teicis.

Ja esat lietojis Dabigatran etexilate Accord vairāk nekā noteikts

Pārāk lielas šo zāļu devas lietošana palielina asiņošanas risku. Ja esat lietojis pārāk daudz kapsulu, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Ir pieejamas īpašas ārstēšanas iespējas.

Ja esat aizmirsis lietot Dabigatran etexilate Accord

Asins recekļa veidošanās profilakse pēc ceļa vai gūžas locītavas protezēšanas

Turpiniet lietot savu Dabigatran etexilate Accord dienas devu tai pašā laikā nākamajā dienā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Asins recekļu ārstēšanai un asins recekļu atkārtotas rašanās novēršanai bērniem

Aizmirsto devu var lietot līdz brīdim, kad līdz nākamās devas lietošanas laikam atlikušas 6 stundas. Ja līdz nākamās devas lietošanas laikam atlicis mazāk par 6 stundām, aizmirstā deva jāizlaiž. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Dabigatran etexilate Accord

Lietojiet Dabigatran etexilate Accord tieši kā, kā ārsts parakstījis. Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, iepriekš to nepārrunājot ar ārstu, jo, ja pārtrauksiet ārstēšanu pārāk ātri, var palielināties asins recekļa veidošanās risks. Ja pēc Dabigatran etexilate Accord lietošanas Jums parādās gremošanas traucējumi, sazinieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dabigatran etexilate Accord ietekmē asinsreci, tāpēc vairums blakusparādību ir saistītas ar tādiem simptomiem, kā zilumu veidošanās vai asiņošana. Var rasties nozīmīga vai smaga asiņošana - tā ir smagākā blakusparādība - un, neatkarīgi no lokalizācijas, novest pie darba nespējas, dzīvībai bīstama vai pat letāla iznākuma. Dažos gadījumos asiņošana var nebūt redzama.

Ja Jums sākas asiņošana, kas pati neapstājas, vai ir stipras asiņošanas pazīmes (neparasts vājums, nogurums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojama tūska), nekavējoties informējiet ārstu. Ārsts var izlemt rūpīgāk novērot Jūs vai mainīt Jūsu zāles.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni.

Zemāk norādītās iespējamās blakusparādības sagrupētas to rašanās biežuma secībā.

Asins recekļa veidošanās profilakse pēc ceļa vai gūžas locītavas protezēšanas

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- hemoglobīna (sarkanajās asins šūnās esošās vielas) daudzuma samazināšanās asinīs;
- neparasti aknu darbības laboratorisko analīžu rezultāti.

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- iespējama deguna asiņošana, asiņošana kuņģī vai zarnās, asiņošana no dzimumlocekļa/maksts vai no urīnceļiem (ieskaitot asinis urīnā, kas iekrāso urīnu sārtā vai sarkanā krāsā), no hemoroīdiem, no taisnās zarnas, zemādā, locītavās, no vai pēc ievainojuma vai pēc operācijas;
- hematomas veidošanās vai asinsizplūdums ķirurģiskā griezuma vietā;
- asinis izkārnījumos, ko konstatē analīzēs;
- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās asinīs;
- asins šūnu īpatsvara samazināšanās;
- alerģiska reakcija;
- vemšana;
- bieža mīksta vai šķidra vēdera izeja;
- slikta dūša;
- izdalījumi no brūces (šķidruma sūkšanās no operācijas brūces);
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis;
- ādas vai acu baltumu dzelte, kuras cēlonis ir aknu darbības traucējumi vai asins sastāva pārmaiņas.

Reti (var skart ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem):

- asiņošana;
- iespējama asiņošana galvas smadzenēs, ķirurģiska griezuma vietā, injekcijas veikšanas vietā vai no katetra ievietošanas vietas vēnā;
- izdalījumi ar asins piejaukumu no katetra ievietošanas vietas vēnā;
- atklepošana ar asinīm vai krēpas ar asins piejaukumu;
- trombocītu skaita samazināšanās asinīs;
- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās asinīs pēc operācijas;
- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni;
- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa sejas vai rīkles pietūkumu;
- ādas izsitumi raksturīgā tumši sarkanā krāsā, piepaccelti, niezoši, kuri rodas alerģiskas reakcijas rezultātā;
- pēkšņas izmaiņas ādā, kas ietekmē tās krāsu un izskatu;
- nieze;
- kuņģa vai zarnu čūla (ieskaitot barības vada čūlu);
- iekaisums barības vadā un kuņģī;
- kuņģa sulas atvilkšana barības vadā;
- sāpes vēderā vai kuņģī;
- gremošanas traucējumi;
- apgrūtināta rīšana;
- izdalījumi no brūces;
- izdalījumi no pēcoperācijas brūces.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- apgrūtināta elpošana vai sēkšana;
- balto asins šūnu (kas palīdz apkarot infekcijas) skaita samazināšanās vai pat trūkums;
- matu izkrišana.

Asins recekļu ārstēšanai un asins recekļu atkārtotas rašanās novēršanai bērniem

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās asinīs;
- trombocītu skaita samazināšanās asinīs;
- ādas izsitumi raksturīgā tumši sarkanā krāsā, piepacelti, niezoši, kuri rodas alerģiskas reakcijas rezultātā;
- pēkšņas izmaiņas ādā, kas ietekmē tās krāsu un izskatu;
- hematomas veidošanās;
- deguna asiņošana;
- kuņģa sulas atvilkšana barības vadā;
- vemšana;
- slikta dūša;
- bieža mīksta vai šķidra vēdera izeja;
- gremošanas traucējumi;
- matu izkrišana;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- balto asins šūnu (kas palīdz apkarot infekcijas) skaita samazināšanās;
- iespējama asiņošana kuņģī vai zarnās, asiņošana no smadzenēm, asiņošana no taisnās zarnas, asiņošana no dzimumlocekļa/maksts vai no urīnceļiem (ieskaitot asinis urīnā, kas iekrāso urīnu sārtā vai sarkanā krāsā), vai zemādā;
- hemoglobīna (sarkanajās asinīs šūnās esošās vielas) daudzuma samazināšanās asinīs;
- asins šūnu īpatsvara samazināšanās;
- nieze;
- atklepošana ar asinīm vai krēpas ar asins piejaukumu;
- sāpes vēderā vai kuņģī;
- iekaisums barības vadā un kuņģī;
- alerģiska reakcija;
- apgrūtināta rīšana;
- ādas vai acu baltumu dzelte, kuras cēlonis ir aknu darbības traucējumi vai asins sastāva pārmaiņas.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- balto asins šūnu (kas palīdz apkarot infekcijas) trūkums;
- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni;
- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa sejas vai rīkles pietūkumu;
- apgrūtināta elpošana vai sēkšana;
- asiņošana;
- iespējama asiņošana locītavās vai pēc ievainojuma, ķirurģiska griezumam vietā, injekcijas veikšanas vietā vai no katetra ievietošanas vietas vēnā;
- iespējama hemoroīdu asiņošana;
- kuņģa vai zarnu čūla (ieskaitot barības vada čūlu);
- neparasti aknu darbības laboratorisko analīžu rezultāti.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Dabigatran etexilate Accord

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, blistera un pudeles pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Pēc pudeles pirmās atvēršanas zāles jāizlieto 60 dienu laikā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Dabigatran etexilate Accord satur

- Aktīvā viela ir dabigatrāns. Katra cietā kapsula satur 75 mg dabigatrāna eteksilāta (mesilāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir vīnskābe (E334), hipromeloze (E464), talks (E553b), hidroksipropilceluloze (E463), kroskarmelozes nātrija sāls (E468) un magnija stearāts (E572) (skatīt 2. punktu “Dabigatran etexilate Accord satur nātriju”).
- Kapsulas apvalks satur titāna dioksīdu (E171) un hipromelozi (E464).
- Melnā apdrukas tinte satur šellaku (E904), propilēnglikolu (E1520), melno dzelzs oksīdu (E172) un kālija hidroksīdu (E525).

Dabigatran etexilate Accord ārējais izskats un iepakojums

Dabigatran etexilate Accord 75 mg ir “2” izmēra cietās kapsulas (aptuveni 18 x 6 mm) ar baltu, necaurspīdīgu vāciņu, ar uzdruku “MD” un baltu, necaurspīdīgu korpusu, uz kura ar melnu tinti uzdrukāts “75”, kas satur baltas līdz gaiši dzeltenas krāsas pelešu un gaiši dzeltenas krāsas granulu maisījumu”.

Dabigatran etexilate Accord 75 mg cietās kapsulas ir pieejamas iepakojumos, kas satur OPA/Al/desikanta PE-PET/Al/PE blisterus, kas satur 10, 30 un 60 kapsulas, kastītē.

Dabigatran etexilate Accord 75 mg cietās kapsulas ir pieejamas iepakojumos, kas satur OPA/Al/desikanta PE-PET/Al/PE perforētus dozējamu vienību blisterus, kas satur 10x1, 30x1 un 60x1 kapsulu, kastītē.

Dabigatran etexilate Accord 75 mg cietās kapsulas ir pieejamas iepakojumos, kas satur polipropilēna pudeli ar bērniem neatveramu vāciņu, kas satur 60 kapsulas, kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Polija

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Dabigatran etexilate Accord 110 mg cietās kapsulas dabigatranum etexilatum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Dabigatran etexilate Accord un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Dabigatran etexilate Accord lietošanas
3. Kā lietot Dabigatran etexilate Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Dabigatran etexilate Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Dabigatran etexilate Accord un kādam nolūkam tās lieto

Dabigatran etexilate Accord satur aktīvo vielu dabigatrāna eteksilātu un pieder pie zāļu grupas, ko sauc par antikoagulantiem. Tā darbojas, organismā bloķējot vielu, kas ir iesaistīta asins recekļa veidošanā.

Dabigatran etexilate Accord lieto pieaugušajiem, lai:

- novērstu asins recekļu veidošanos vēnās pēc ceļa vai gūžas locītavas protezēšanas;
- novērstu asins recekļu veidošanos galvas smadzenēs (insults) un citos ķermeņa asinsvados, ja Jums ir noteikta veida neregulāra sirdsdarbība, ko sauc par nevalvulāru priekškambaru mirdzāritmiju, un vismaz viens papildu riska faktors;
- ārstētu asins recekļus kāju un plaušu vēnās un novērstu atkārtotu asins recekļu veidošanos kāju un plaušu vēnās.

Dabigatran etexilate Accord lieto bērniem, lai:

- ārstētu asins recekļus un novērstu asins recekļu atkārtotu rašanos.

2. Kas Jums jāzina pirms Dabigatran etexilate Accord lietošanas

Nelietojiet Dabigatran etexilate Accord šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret dabigatrāna eteksilātu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir stipri pavājināta nieru darbība;
- ja Jums pašlaik ir asiņošana;
- ja Jums ir kāda orgāna slimība, kas palielina smagas asiņošanas risku (piem., kuņģa čūla, galvas smadzeņu trauma vai asiņošana, nesen veikta galvas smadzeņu vai acu operācija);
- ja Jums ir pastiprināta nosliece uz asiņošanu. Tā var būt iedzimta, ar nezināmu cēloni vai citu zāļu izraisīta;
- ja Jūs lietojat zāles, kas novērš asins recēšanu (piem., varfarīns, rivaroksabāns, apiksabāns vai heparīns), izņemot antikoagulantu terapijas maiņas gadījumus, kad Jums ir venozs vai arteriāls katetrs un tā caurlaidības nodrošināšanai tiek lietots heparīns, vai kamēr Jūsu sirdsdarbība

- atjaunojas normālā stāvoklī, izmantojot procedūru, ko sauc par katetra ablācijas procedūru priekšskambaru mirdzartmijas ārstēšanai;
- ja Jums ir nopietni pavājināta aknu darbība vai aknu slimība, kas, iespējams, var izraisīt nāvi;
- ja Jūs lietojat iekšķīgi ketokonazolu vai itraconazolu, zāles, kas ārstē sēnīšu infekcijas;
- ja Jūs lietojat iekšķīgi ciklosporīnu - zāles, kas novērš orgānu atgrūšanu pēc transplantācijas;
- ja Jūs lietojat dronedaronu, zāles, kuras lieto, lai ārstētu sirdsdarbības traucējumus;
- ja Jūs lietojat glekaprevīra un pibrentasvīra, pretvīrusu zāļu, ko lieto C hepatīta ārstēšanai, kombināciju;
- ja Jums ir mākslīgais sirds vārstulis, kuras dēļ nepieciešama pastāvīga asins šķidrināšana.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Dabigatran etexilate Accord lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jums iespējams vajadzēs arī konsultēties ar ārstu šo zāļu terapijas laikā, ja parādās simptomi vai ja Jums nepieciešama operācija.

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai ir bijis medicīnisks stāvoklis vai slimība, īpaši kāda no šajā sarakstā iekļautajām:

- ja Jums ir paaugstināts asiņošanas risks, piemēram:
 - ja Jums nesen ir bijusi asiņošana;
 - ja Jums pēdējā mēneša laikā veikta ķirurģiska audu izņemšana (biopsija);
 - ja Jums bijusi nopietna trauma (piemēram, kaula lūzums, galvas trauma vai jebkāda trauma, kuras gadījumā nepieciešama ķirurģiska ārstēšana);
 - ja Jums ir iekaisums barības vadā vai kuņģī;
 - ja Jums ir problēmas, kas saistītas ar kuņģa sulas atvilti barības vadā;
 - ja Jūs saņemat zāles, kas var palielināt asiņošanas risku. Skatīt turpmāk „Citas zāles un Dabigatran etexilate Accord”;
 - ja Jūs lietojat pretiekaisuma līdzekļus, piemēram, diklofenaku, ibuprofēnu, piroksikāmu;
 - ja Jums ir sirds infekcija (bakteriāls endokardīts);
 - ja Jūs zināt, ka Jums ir pavājināta nieru darbība, vai Jums ir dehidratācijas pazīmes (tādi simptomi kā slāpes un samazināta apjoma, tumšas krāsas (koncentrēts) / putojošs urīns);
 - ja esat vecāks par 75 gadiem;
 - ja Jūs esat pieaudzis pacients un Jūsu ķermeņa masa ir 50 kg vai mazāk;
 - tikai tad, ja lieto bērniem: ja bērnam ir infekcija galvas smadzeņu apvalkos vai galvas smadzenēs;
- ja Jums ir bijusi sirdslēkme vai Jums ir diagnosticēts stāvoklis, kas palielina sirdslēkmes risku;
- ja Jums ir aknu slimība, kas ir saistīta ar asins izmeklējumu rezultātu pārmaiņām. Šādā gadījumā šo zāļu lietošana nav ieteicama.

Īpaša piesardzība, lietojot Dabigatran etexilate Accord, nepieciešama šādos gadījumos:

- ja Jums nepieciešama operācija:
 - šādā gadījumā palielināta asiņošanas riska dēļ operācijas laikā un neilgi pēc tās Dabigatran etexilate Accord lietošana var būt uz laiku jāpārtrauc. Ļoti svarīgi Dabigatran etexilate Accord ir lietot precīzi tajos laikos pirms un pēc operācijas, kā noteicis ārsts;
- ja operācijas laikā mugurkaula kanālā jāievada katetrs vai jāveic injekcija (piem., lai nodrošinātu epidurālo vai spinālo anestēziju, vai ievadītu pretsāpju līdzekļus):
 - ļoti svarīgi Dabigatran etexilate Accord ir lietot precīzi tajos laikos pirms un pēc operācijas, kā noteicis ārsts;
 - nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pēc anestēzijas izbeigšanās Jums ir nejutīgas vai nespēcīgas kājas, apgrūtināta vēdera izeja vai urinēšana, jo šādā gadījumā nepieciešama neatliekama palīdzība;

- ja Jūs nokrītat vai gūstat traumu terapijas laikā, it īpaši, ja sasiņat galvu. Lūdzu, nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību. Jums būtu jākonsultējas ar ārstu, jo Jums var būt paaugstināts asiņošanas risks;
- ja Jūs zināt, ka Jums ir slimība, ko sauc par antifosfolipīdu sindromu (imūnsistēmas traucējumi, kas izraisa paaugstinātu asins recekļu rašanās risku), izstāstiet to ārstam, kurš izlems, vai varētu būt nepieciešams mainīt ārstēšanu.

Citas zāles un Dabigatran etexilate Accord

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. **Īpaši svarīgi pirms Dabigatran etexilate Accord lietošanas ir pastāstīt ārstam, ja lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm:**

- zāles, kas mazina asinsreci (piemēram, varfarīnu, fenprokoumonu, acenokumarolu, heparīnu, klopidoģrelu, prazugrelu, tikagreloru, rivaroksabānu, acetilsalicilskābi);
- zāles pret sēnīšu infekcijām (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu), izņemot gadījumus, kad tās tiek lietotas tikai uz ādas;
- zāles sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai (piemēram, amiodaronu, dronedaronu, hinidīnu, verapamilu).
Ja lietojat amiodaronu, hinidīnu vai verapamilu saturošas zāles, ārsts Jums var likt samazināt Dabigatran etexilate Accord devu atkarībā no slimības, kuras dēļ Jums tā nozīmēta. Skatīt 3. punktu.
- zāles, kas novērš orgānu atgrūšanu pēc transplantācijas (piemēram, takrolīmu, ciklosporīnu);
- glekapevīra un pibrentasvīra kombināciju (pretvīrusu zāles, ko lieto C hepatīta ārstēšanai);
- pretiekaisuma un pretsāpju līdzekļus (piemēram, acetilsalicilskābi, ibuprofēnu, diklofenaku);
- asinszāli saturošus līdzekļus - augu izcelsmes zāles pret depresiju;
- zāles depresijas ārstēšanai - selektīvos serotonīna atpakaļsaistes inhibitorus vai serotonīna-norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitorus;
- rifampicīnu vai klaritromicīnu (antibiotiskus līdzekļus);
- pretvīrusu zāles pret AIDS (piemēram, ritonavīru);
- atsevišķas zāles epilepsijas ārstēšanai (piemēram, karbamazepīnu, fenitoīnu).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Dabigatran etexilate Accord ietekme uz grūtniecību un nedzimušo bērnu nav zināma. Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja Jūs esat grūtniece, ja vien ārsts neieteic, ka tas ir droši. Ja esat sievietē reproduktīvā vecumā, Jums jāizvairās no grūtniecības iestāšanās Dabigatran etexilate Accord lietošanas laikā.

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti Dabigatran etexilate Accord lietošanas laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dabigatran etexilate Accord ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav konstatēta.

Dabigatran etexilate Accord satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Dabigatran etexilate Accord

Dabigatran etexilate Accord cietās kapsulas var lietot pieaugušajiem un bērniem no 8 gadu vecuma, kuri spēj norīt veselās kapsulas. Bērniem līdz 12 gadu vecumam, tiklīdz viņi var norīt mīkstu ēdienu, ir pieejamas citādas zāļu formas, tādas kā apvalkotās granulas.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Lietojiet Dabigatran etexilate Accord, kā ieteikts, šādos gadījumos

Asins recekļa veidošanās profilakse pēc ceļa vai gūžas locītavas protezēšanas

Ieteicamā deva ir **220 mg vienu reizi dienā** (2 kapsulas pa 110 mg).

Ja Jūsu **nieru darbība ir kļuvusi** vairāk nekā uz pusi **vājāka** vai Jūsu vecums ir **75 gadi un vairāk**, ieteicamā deva ir **150 mg vienu reizi dienā** (2 kapsulas pa 75 mg).

Ja lietojat **amiodaronu, hinidīnu vai verapamilu** saturošas zāles, ieteicamā Dabigatran etexilate Accord deva ir **150 mg vienu reizi dienā** (2 kapsulas pa 75 mg).

Ja lietojat **verapamilu saturošas zāles un Jūsu nieru darbība ir kļuvusi** vairāk nekā uz pusi **vājāka**, Jums nepieciešama samazināta Dabigatran etexilate Accord deva (**75 mg**), jo var būt paaugstināts asiņošanas risks.

Abu veidu operāciju gadījumā: terapiju nedrīkst uzsākt, ja ir asiņošana no operācijas vietas. Ja terapiju nevar sākt līdz nākamai dienai pēc operācijas, ārstēšana jāuzsāk ar 2 kapsulām vienu reizi dienā.

Pēc ceļa locītavas protezēšanas operācijas

Ārstēšana ar Dabigatran etexilate Accord jāsāk 1 - 4 stundu laikā pēc operācijas pabeigšanas, lietojot vienu kapsulu. Vēlāk 2 kapsulas vienu reizi dienā jālieto kopā 10 dienas.

Pēc gūžas locītavas protezēšanas operācijas

Ārstēšana ar Dabigatran etexilate Accord jāsāk 1 - 4 stundu laikā pēc operācijas pabeigšanas, lietojot vienu kapsulu. Vēlāk 2 kapsulas vienu reizi dienā jālieto kopā 28 - 35 dienas.

Smadzenēs vai ķermenī esoša asinsvada nosprostošanās asins recekļa veidošanās dēļ, profilakse pēc sirdsdarbības traucējumiem un kāju un plaušu vēnās esošu asins recekļu ārstēšana, tai skaitā atkārtotas asins recekļu veidošanās kāju un plaušu vēnās novēršana

Ieteicamā deva ir 300 mg, lietojot **pa vienai 150 mg kapsulai divas reizes dienā**.

Ja esat **80 gadus vecs vai vecāks**, ieteicamā deva ir 220 mg, lietojot **pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā**.

Ja lietojat **verapamilu saturošas zāles**, Jums nepieciešama samazināta Dabigatran etexilate Accord deva 220 mg, lietojot **pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā**, jo var būt paaugstināts asiņošanas risks.

Ja Jums **varētu būt paaugstināts asiņošanas risks**, ārsts var izlemt parakstīt Jums 220 mg devā, lietojot **pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā**.

Jūs varat turpināt lietot šīs zāles, ja Jūsu sirdsdarbību nepieciešams atjaunot līdz normālai, izmantojot procedūru, ko sauc par kardioversiju. Lietojiet Dabigatran etexilate Accord, kā ārsts Jums teicis.

Ja asinsvadā ir ievietota medicīnas ierīce (stents), lai to turētu atvērtu procedūrā, ko sauc par perkutānu koronāro intervenci ar stentēšanu, Jūs var ārstēt ar Dabigatran etexilate Accord pēc tam, kad ārsts ir nolēmis, ka tiek sasniegta normāla asins koagulācijas kontrole. Lietojiet Dabigatran etexilate Accord, kā ārsts Jums teicis.

Asins recekļu ārstēšanai un asins recekļu atkārtotas rašanās novēršanai bērniem

Dabigatran etexilate Accord jālieto divas reizes dienā, viena deva – no rīta un viena deva – vakarā, aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Dozēšanas intervālam jābūt pēc iespējas tuvākam 12 stundām.

Ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas un vecuma. Ārsts noteiks pareizo devu. Ārstēšanai turpinoties, ārsts var pielāgot devu. Turpiniet lietot visas citas zāles, ja vien ārsts nav licis pārtraukt kādu zāļu lietošanu.

1. tabula parāda Dabigatran etexilate Accord reizes un kopējā devas miligramos (mg). Devas ir atkarīgas no ķermeņa masas kilogramos (kg) un vecuma gados.

1. tabula. Dabigatrāna etexilate Accord kapsulu dozēšanas tabula.

Ķermeņa masas/vecuma kombinācijas		Vienreizēja deva mg	Kopējā dienas deva mg
Ķermeņa masa kg	Vecums gados		
no 11 līdz < 13 gadiem	no 8 līdz < 9 gadiem	75	150
no 13 līdz < 16 gadiem	no 8 līdz < 11 gadiem	110	220
no 16 līdz < 21 gadiem	no 8 līdz < 14 gadiem	110	220
no 21 līdz < 26 gadiem	no 8 līdz < 16 gadiem	150	300
no 26 līdz < 31 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	150	300
no 31 līdz < 41 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	185	370
no 41 līdz < 51 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	220	440
no 51 līdz < 61 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	260	520
no 61 līdz < 71 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	300	600
no 71 līdz < 81 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	300	600
>81	no 10 līdz < 18 gadiem	300	600

Vienreizējas devas, kurām nepieciešamas vairāk nekā vienas kapsulas kombinācijas:

300 mg: divas 150 mg kapsulas vai
četras 75 mg kapsulas
260 mg: viena 110 mg plus viena 150 mg kapsula vai
vienu 110 mg plus divas 75 mg kapsulas
220 mg: divas 110 mg kapsulas
185 mg: vienu 75 mg plus vienu 110 mg kapsula
150 mg: vienu 150 mg kapsula vai
divas 75 mg kapsulas

Kā lietot Dabigatran etexilate Accord

Dabigatran etexilate Accord var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Kapsula jānorij vesela, uzdzerot glāzi ūdens, lai nodrošinātu kapsulas nokļūšanu kuņģī. Kapsulu nedrīkst atvērt, košļāt vai izbērt peletes no kapsulas, jo tas var palielināt asiņošanas risku.

Antikoagulanta terapijas maiņa

Nemainiet antikoagulanta terapiju, ja ārsts to nav īpaši teicis.

Ja esat lietojis Dabigatran etexilate Accord vairāk nekā noteikts

Pārāk lielas šo zāļu devas lietošana palielina asiņošanas risku. Ja esat lietojis pārāk daudz kapsulu, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Ir pieejamas īpašas ārstēšanas iespējas.

Ja esat aizmirsis lietot Dabigatran etexilate Accord

Asins recekļa veidošanās profilakse pēc ceļa vai gūžas locītavas protezēšanas

Turpiniet lietot savu Dabigatran etexilate Accord dienas devu tai pašā laikā nākamajā dienā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Lietošana pieaugušajiem: smadzenēs vai ķermenī esoša asinsvada nosprostošanās asins recekļa veidošanās dēļ, profilakse pēc sirdsdarbības traucējumiem un kāju un plaušu vēnās esošu asins recekļu ārstēšana, tai skaitā atkārtotas asins recekļu veidošanās kāju un plaušu vēnās novēršana
Lietošana bērniem: asins recekļu ārstēšanai un asins recekļu atkārtotas rašanās novēršanai
Aizmirsto devu var lietot līdz brīdim, kad līdz nākamās devas lietošanas laikam atlikušas 6 stundas. Ja līdz nākamās devas lietošanas laikam atlicis mazāk par 6 stundām, aizmirstā deva jāizlaiž. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Dabigatran etexilate Accord

Lietojiet Dabigatran etexilate Accord tieši kā, kā ārsts parakstījis. Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, iepriekš to nepārrunājot ar ārstu, jo, ja pārtrauksiet ārstēšanu pārāk ātri, var palielināties asins recekļa veidošanās risks. Ja pēc Dabigatran etexilate Accord lietošanas Jums parādās gremošanas traucējumi, sazinieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dabigatran etexilate Accord ietekmē asinsreci, tāpēc vairums blakusparādību ir saistītas ar tādiem simptomiem, kā zilumu veidošanās vai asiņošana. Var rasties nozīmīga vai smaga asiņošana - tā ir smagākā blakusparādība - un, neatkarīgi no lokalizācijas, novest pie darba nespējas, dzīvībai bīstama vai pat letāla iznākuma. Dažos gadījumos asiņošana var nebūt redzama.

Ja Jums sākas asiņošana, kas pati neapstājas, vai ir stipras asiņošanas pazīmes (neparasts vājums, nogurums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojama tūska), nekavējoties informējiet ārstu. Ārsts var izlemt rūpīgāk novērot Jūs vai mainīt Jūsu zāles.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni.

Zemāk norādītās iespējamās blakusparādības sagrupētas to rašanās biežuma secībā.

Asins recekļa veidošanās profilakse pēc ceļa vai gūžas locītavas protezēšanas

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- hemoglobīna (sarkanajās asins šūnās esošās vielas) daudzuma samazināšanās asinīs;
- neparasti aknu darbības laboratorisko analīžu rezultāti.

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- iespējama deguna asiņošana, asiņošana kuņģī vai zarnās, asiņošana no dzimumlocekļa/maksts vai no urīnceļiem (ieskaitot asinis urīnā, kas iekrāso urīnu sārtā vai sarkanā krāsā), no hemoroīdiem, no taisnās zarnas, zemādā, locītavās, no vai pēc ievainojuma vai pēc operācijas;
- hematomas veidošanās vai asinsizplūdums ķirurģiskā griezumā vietā;
- asinis izkārnījumos, ko konstatē analīzēs;
- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās asinīs;
- asins šūnu īpatsvara samazināšanās;
- alerģiska reakcija;
- vemšana;
- bieža mīksta vai šķidra vēdera izeja;
- slikta dūša;
- izdalījumi no brūces (šķidruma sūkšanās no operācijas brūces);
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis;

- ādas vai acu baltumu dzelte, kuras cēlonis ir aknu darbības traucējumi vai asins sastāva pārmaiņas.

Reti (var skart ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem)

- asiņošana;
- iespējama asiņošana galvas smadzenēs, ķirurģiska griezuma vietā, injekcijas veikšanas vietā vai no katetra ievietošanas vietas vēnā;
- izdalījumi ar asins piejaukumu no katetra ievietošanas vietas vēnā;
- atklepošana ar asinīm vai krēpas ar asins piejaukumu;
- trombocītu skaita samazināšanās asinīs;
- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās asinīs pēc operācijas;
- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni;
- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa sejas vai rīkles pietūkumu;
- ādas izsitumi raksturīgā tumši sarkanā krāsā, piepacelti, niezoši, kuri rodas alerģiskas reakcijas rezultātā;
- pēkšņas izmaiņas ādā, kas ietekmē tās krāsu un izskatu;
- nieze;
- kuņģa vai zarnu čūla (ieskaitot barības vada čūlu);
- iekaisums barības vadā un kuņģī;
- kuņģa sulas atvilkšana barības vadā;
- sāpes vēderā vai kuņģī;
- gremošanas traucējumi;
- apgrūtināta rīšana;
- izdalījumi no brūces;
- izdalījumi no pēcoperācijas brūces.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- apgrūtināta elpošana vai sēkšana;
- balto asins šūnu (kas palīdz apkarot infekcijas) skaita samazināšanās vai pat trūkums;
- matu izkrišana.

Smadzenēs vai ķermenī esoša asinsvada nosprostošanās asins recekļa veidošanās dēļ, profilakse pēc sirdsdarbības traucējumiem

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- iespējama deguna asiņošana, asiņošana kuņģī vai zarnās, asiņošana no dzimumlocekļa/maksts vai no urīnceļiem (ieskaitot asinis urīnā, kas iekrāso urīnu sārtā vai sarkanā krāsā), vai zemādā;
- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās asinīs;
- sāpes vēderā vai kuņģī;
- gremošanas traucējumi;
- bieža mīksta vai šķidra vēdera izeja;
- slikta dūša.

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- asiņošana;
- iespējama asiņošana no hemoroīdiem, no taisnās zarnas vai galvas smadzenēs;
- hematomas veidošanās;
- atklepošana ar asinīm vai krēpas ar asins piejaukumu;
- trombocītu skaita samazināšanās asinīs;
- hemoglobīna (sarkanajās asinīs šūnās esošās vielas) daudzuma samazināšanās asinīs;
- alerģiska reakcija;
- pēkšņas izmaiņas ādā, kas ietekmē tās krāsu un izskatu;
- nieze;
- kuņģa vai zarnu čūla (ieskaitot barības vada čūlu);
- iekaisums barības vadā un kuņģī;
- kuņģa sulas atvilkšana barības vadā;
- vemšana;

- apgrūtināta rīšana;
- neparasti aknu darbības laboratorisko analīžu rezultāti.

Reti (var skart ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem)

- iespējama asiņošana locītavās, ķirurģiska griezumā vietā, pēc ievainojuma, injekcijas veikšanas vietā vai no katetra ievietošanas vietas vēnā;
- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni;
- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa sejas vai rīkles pietūkumu;
- ādas izsitumi raksturīgā tumši sarkanā krāsā, piepacelti, niezoši, kuri rodas alerģiskas reakcijas rezultātā;
- asins šūnu īpatsvara samazināšanās;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis;
- ādas vai acu baltumu dzelte, kuras cēlonis ir aknu darbības traucējumi vai asins sastāva pārmaiņas.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- apgrūtināta elpošana vai sēkšana;
- balto asins šūnu (kas palīdz apkarot infekcijas) skaita samazināšanās vai pat trūkums;
- matu izkrišana.

Klīniskajā pētījumā sirdslēkmes skaitliski biežāk novēroja Dabigatran etexilate Accord lietotājiem, salīdzinot ar varfarīnu. Kopējais gadījumu skaits bija zems.

Kāju un plaušu vēnās esošu asins recekļu ārstēšana, tai skaitā atkārtotas asins recekļu veidošanās kāju un/vai plaušu vēnās novēršana

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- iespējama deguna asiņošana, asiņošana kuņģī vai zarnās, asiņošana no taisnās zarnas, asiņošana no dzimumlocekļa/maksts vai no urīnceļiem (ieskaitot asinis urīnā, kas iekrāso urīnu sārtā vai sarkanā krāsā), vai zemādā;
- gremošanas traucējumi.

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- asiņošana;
- iespējama asiņošana locītavās vai traumas vietā;
- iespējama hemoroīdu asiņošana;
- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās asinīs;
- hematomas veidošanās;
- atklepošana ar asinīm vai krēpas ar asins piejaukumu;
- alerģiska reakcija;
- pēkšņas izmaiņas ādā, kas ietekmē tās krāsu un izskatu;
- nieze;
- kuņģa vai zarnu čūla (ieskaitot barības vada čūlu);
- iekaisums barības vadā un kuņģī;
- kuņģa sulas atvilkis barības vadā;
- slikta dūša;
- vemšana;
- sāpes vēderā vai kuņģī;
- bieža mīksta vai šķidra vēdera izeja;
- neparasti aknu darbības laboratorisko analīžu rezultāti;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Reti (var skart ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem)

- iespējama asiņošana ķirurģiska griezumā vietā, injekcijas veikšanas vietā vai no katetra ievietošanas vietas vēnā vai galvas smadzenēs;
- trombocītu skaita samazināšanās asinīs;
- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni;

- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa sejas vai rīkles pietūkumu;
- ādas izsitumi raksturīgā tumši sarkanā krāsā, piepacelti, niezoši, kuri rodas alerģiskas reakcijas rezultātā;
- apgrūtināta rīšana;

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- apgrūtināta elpošana vai sēkšana;
- hemoglobīna (sarkanajās asins šūnās esošās vielas) daudzuma samazināšanās asinīs;
- asins šūnu īpatsvara samazināšanās;
- balto asins šūnu (kas palīdz apkarot infekcijas) skaita samazināšanās vai pat trūkums;
- ādas vai acu baltumu dzelte, kuras cēlonis ir aknu darbības traucējumi vai asins sastāva pārmaiņas;
- matu izkrišana.

Klīnisko pētījumu programmā sirdslēkmju biežums bija lielāks Dabigatran etexilate Accord lietotājiem, salīdzinot ar varfarīnu. Kopējais gadījumu skaits bija zems. Nebija skaitliskas atšķirības sirdslēkmju biežumā starp Dabigatran etexilate Accord lietotājiem un placebo.

Asins recekļu ārstēšanai un asins recekļu atkārtotas rašanās novēršanai bērniem

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās asinīs;
- trombocītu skaita samazināšanās asinīs;
- ādas izsitumi raksturīgā tumši sarkanā krāsā, piepacelti, niezoši, kuri rodas alerģiskas reakcijas rezultātā;
- pēkšņas izmaiņas ādā, kas ietekmē tās krāsu un izskatu;
- hematomas veidošanās;
- deguna asiņošana;
- kuņģa sulas atvilkšanas barības vadā;
- vemšana;
- slikta dūša;
- bieža mīksta vai šķidra vēdera izeja;
- gremošanas traucējumi;
- matu izkrišana;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- balto asins šūnu (kas palīdz apkarot infekcijas) skaita samazināšanās;
- iespējama asiņošana kuņģī vai zarnās, asiņošana no smadzenēm, asiņošana no taisnās zarnas, asiņošana no dzimumlocekļa/maksts vai no urīnceļiem (ieskaitot asinis urīnā, kas iekrāso urīnu sārtā vai sarkanā krāsā), vai zemādā;
- hemoglobīna (sarkanajās asins šūnās esošās vielas) daudzuma samazināšanās asinīs;
- asins šūnu īpatsvara samazināšanās;
- nieze;
- atklepošana ar asinīm vai krēpas ar asins piejaukumu;
- sāpes vēderā vai kuņģī;
- iekaisums barības vadā un kuņģī;
- alerģiska reakcija;
- apgrūtināta rīšana;
- ādas vai acu baltumu dzelte, kuras cēlonis ir aknu darbības traucējumi vai asins sastāva pārmaiņas.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- balto asins šūnu (kas palīdz apkarot infekcijas) trūkums;
- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni;
- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa sejas vai rīkles pietūkumu;
- apgrūtināta elpošana vai sēkšana;

- asiņošana;
- iespējama asiņošana locītavās vai pēc ievainojuma, ķirurģiska griezuma vietā, injekcijas veikšanas vietā vai no katetra ievietošanas vietas vēnā;
- iespējama hemoroīdu asiņošana;
- kuņģa vai zarnu čūla (ieskaitot barības vada čūlu);
- neparasti aknu darbības laboratorisko analīžu rezultāti.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Dabigatran etexilate Accord

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, blistera un pudeles pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Pēc pudeles pirmās atvēršanas zāles jāizlieto 60 dienu laikā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Dabigatran etexilate Accord satur

- Aktīvā viela ir dabigatrāns. Katra cietā kapsula satur 110 mg dabigatrāna eteksilāta (mesilāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir vīnskābe (E334), hipromeloze, (E464), talks (E553b), hidroksipropilceluloze (E463), kroskarmelozes nātrija sāls (E468) un magnija stearāts (E572) (skatīt 2. punktu "Dabigatran etexilate Accord satur nātriju").
- Kapsulas apvalks satur titāna dioksīdu (E171) un hipromelozi (E464).
- Melnā apdrukas tinte satur šellaku (E904), propilēnglikolu (E1520), melno dzelzs oksīdu (E172) un kālija hidroksīdu (E525).

Dabigatran etexilate Accord ārējais izskats un iepakojums

Dabigatran etexilate Accord 110 mg ir "1" izmēra cietās kapsulas (aptuveni 19 x 7 mm) ar baltu, necaurspīdīgu vāciņu, ar uzdruku "MD" un baltu, necaurspīdīgu korpusu, uz kura ar melnu tinti uzdrukāts "110", kas satur baltas līdz gaiši dzeltenas krāsas peļešu un gaiši dzeltenas krāsas granulu maisījumu".

Dabigatran etexilate Accord 110 mg cietās kapsulas ir pieejamas iepakojumos, kas satur OPA/Al/desikanta PE-PET/Al/PE blisterus, kas satur 10, 30, 60, 100 un 180 kapsulas, kastītē.

Dabigatran etexilate Accord 110 mg cietās kapsulas ir pieejamas iepakojumos, kas satur OPA/Al/desikanta PE-PET/Al/PE perforētus dozējamu vienību blisterus, kas satur 10x1, 30x1, 60x1, 100x1 un 180x1 kapsulu, kastītē.

Dabigatran etexilate Accord 110 mg cietās kapsulas ir pieejamas iepakojumos, kas satur polipropilēna pudeli ar bērniem neatveramu vāciņu, kas satur 60 kapsulas, kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Polija

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Dabigatran etexilate Accord 150 mg cietās kapsulas dabigatranum etexilatum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Dabigatran etexilate Accord un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Dabigatran etexilate Accord lietošanas
3. Kā lietot Dabigatran etexilate Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Dabigatran etexilate Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Dabigatran etexilate Accord un kādam nolūkam tās lieto

Dabigatran etexilate Accord satur aktīvo vielu dabigatrāna eteksilātu un pieder pie zāļu grupas, ko sauc par antikoagulantiem. Tā darbojas, organismā bloķējot vielu, kas ir iesaistīta asins recekļa veidošanā.

Dabigatran etexilate Accord lieto pieaugušajiem, lai:

- novērstu asins recekļu veidošanos galvas smadzenēs (insults) un citos ķermeņa asinsvados, ja Jums ir noteikta veida neregulāra sirdsdarbība, ko sauc par nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju, un vismaz viens papildu riska faktors;
- ārstētu asins recekļus kāju un plaušu vēnās un novērstu atkārtotu asins recekļu veidošanos kāju un plaušu vēnās.

Dabigatran etexilate Accord lieto bērniem, lai:

- ārstētu asins recekļus un novērstu asins recekļu atkārtotu rašanos.

2. Kas Jums jāzina pirms Dabigatran etexilate Accord lietošanas

Nelietojiet Dabigatran etexilate Accord šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret dabigatrāna eteksilātu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir stipri pavājināta nieru darbība;
- ja Jums pašlaik ir asiņošana;
- ja Jums ir kāda orgāna slimība, kas palielina smagas asiņošanas risku (piem., kuņģa čūla, galvas smadzeņu trauma vai asiņošana, nesen veikta galvas smadzeņu vai acu operācija);
- ja Jums ir pastiprināta nosliece uz asiņošanu. Tā var būt iedzimta, ar nezināmu cēloni vai citu zāļu izraisīta;
- ja Jūs lietojat zāles, kas novērš asins recēšanu (piem., varfarīns, rivaroksabāns, apiksabāns vai heparīns), izņemot antikoagulantu terapijas maiņas gadījumus, kad Jums ir venozs vai arteriāls katetrs un tā caurlaidības nodrošināšanai tiek lietots heparīns, vai kamēr Jūsu sirdsdarbība

- atjaunojas normālā stāvoklī, izmantojot procedūru, ko sauc par katetra ablācijas procedūru priekšskambaru mirdzāritmijas ārstēšanai;
- ja Jums ir nopietni pavājināta aknu darbība vai aknu slimība, kas, iespējams, var izraisīt nāvi;
- ja Jūs lietojat iekšķīgi ketokonazolu vai itraconazolu, zāles, kas ārstē sēnīšu infekcijas;
- ja Jūs lietojat iekšķīgi ciklosporīnu - zāles, kas novērš orgānu atgrūšanu pēc transplantācijas;
- ja Jūs lietojat dronedaronu, zāles, kuras lieto, lai ārstētu sirdsdarbības traucējumus;
- ja Jūs lietojat glekaprevīra un pibrentasvīra, pretvīrusu zāļu, ko lieto C hepatīta ārstēšanai, kombināciju;
- ja Jums ir mākslīgais sirds vārstulis, kuras dēļ nepieciešama pastāvīga asins šķidrināšana.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Dabigatran etexilate Accord lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jums iespējams vajadzēs arī konsultēties ar ārstu šo zāļu terapijas laikā, ja parādās simptomi vai ja Jums nepieciešama operācija.

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai ir bijis medicīnisks stāvoklis vai slimība, īpaši kāda no šajā sarakstā iekļautajām:

- ja Jums ir paaugstināts asiņošanas risks, piemēram:
 - ja Jums nesen ir bijusi asiņošana;
 - ja Jums pēdējā mēneša laikā veikta ķirurģiska audu izņemšana (biopsija);
 - ja Jums bijusi nopietna trauma (piemēram, kaula lūzums, galvas trauma vai jebkāda trauma, kuras gadījumā nepieciešama ķirurģiska ārstēšana);
 - ja Jums ir iekaisums barības vadā vai kuņģī;
 - ja Jums ir problēmas, kas saistītas ar kuņģa sulas atvilti barības vadā;
 - ja Jūs saņemat zāles, kas var palielināt asiņošanas risku. Skatīt turpmāk „Citas zāles un Dabigatran etexilate Accord”;
 - ja Jūs lietojat pretiekaisuma līdzekļus, piemēram, diklofenaku, ibuprofēnu, piroksikāmu;
 - ja Jums ir sirds infekcija (bakteriāls endokardīts);
 - ja Jūs zināt, ka Jums ir pavājināta nieru darbība, vai Jums ir dehidratācijas pazīmes (tādi simptomi kā slāpes un samazināta apjoma, tumšas krāsas (koncentrēts) / putojošs urīns);
 - ja esat vecāks par 75 gadiem;
 - ja Jūs esat pieaudzis pacients un Jūsu ķermeņa masa ir 50 kg vai mazāk;
 - tikai tad, ja lieto bērniem: ja bērnam ir infekcija galvas smadzeņu apvalkos vai galvas smadzenēs;
- ja Jums ir bijusi sirdslēkme vai Jums ir diagnosticēts stāvoklis, kas palielina sirdslēkmes risku;
- ja Jums ir aknu slimība, kas ir saistīta ar asins izmeklējumu rezultātu pārmaiņām. Šādā gadījumā šo zāļu lietošana nav ieteicama.

Īpaša piesardzība, lietojot Dabigatran etexilate Accord, nepieciešama šādos gadījumos:

- ja Jums nepieciešama operācija:
 - šādā gadījumā palielināta asiņošanas riska dēļ operācijas laikā un neilgi pēc tās Dabigatran etexilate Accord lietošana var būt uz laiku jāpārtrauc. Ļoti svarīgi Dabigatran etexilate Accord ir lietot precīzi tajos laikos pirms un pēc operācijas, kā noteicis ārsts;
- ja operācijas laikā mugurkaula kanālā jāievada katetrs vai jāveic injekcija (piem., lai nodrošinātu epidurālo vai spinālo anestēziju, vai ievadītu pretsāpju līdzekļus):
 - ļoti svarīgi Dabigatran etexilate Accord ir lietot precīzi tajos laikos pirms un pēc operācijas, kā noteicis ārsts;
 - nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pēc anestēzijas izbeigšanās Jums ir nejutīgas vai nespēcīgas kājas, apgrūtināta vēdera izeja vai urinēšana, jo šādā gadījumā nepieciešama neatliekama palīdzība;

- ja Jūs nokrītat vai gūstat traumu terapijas laikā, it īpaši, ja sasiņat galvu. Lūdzu, nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību. Jums būtu jākonsultējas ar ārstu, jo Jums var būt paaugstināts asiņošanas risks;
- ja Jūs zināt, ka Jums ir slimība, ko sauc par antifosfolipīdu sindromu (imūnsistēmas traucējumi, kas izraisa paaugstinātu asins recekļu rašanās risku), izstāstiet to ārstam, kurš izlems, vai varētu būt nepieciešams mainīt ārstēšanu.

Citas zāles un Dabigatran etexilate Accord

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. **Īpaši svarīgi pirms Dabigatran etexilate Accord lietošanas ir pastāstīt ārstam, ja lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm:**

- zāles, kas mazina asinsreci (piemēram, varfarīnu, fenprokoumonu, acenokumarolu, heparīnu, klopidoģrelu, prazugrelu, tikagreloru, rivaroksabānu, acetilsalicilskābi);
- zāles pret sēnīšu infekcijām (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu), izņemot gadījumus, kad tās tiek lietotas tikai uz ādas;
- zāles sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai (piemēram, amiodaronu, dronedaronu, hinidīnu, verapamilu).
Ja lietojat verapamilu saturošas zāles, ārsts Jums var likt samazināt Dabigatran etexilate Accord devu atkarībā no slimības, kuras dēļ Jums tā nozīmēta. Skatīt 3. punktu.
- zāles, kas novērš orgānu atgrūšanu pēc transplantācijas (piemēram, takrolīmu, ciklosporīnu);
- glekapirovīra un pibrentasvīra kombināciju (pretvīrusu zāles, ko lieto C hepatīta ārstēšanai);
- pretiekaisuma un pretspāpju līdzekļus (piemēram, acetilsalicilskābi, ibuprofēnu, diklofenaku);
- asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošus līdzekļus - augu izcelsmes zāles pret depresiju;
- zāles depresijas ārstēšanai - selektīvos serotonīna atpakaļsaistes inhibitorus vai serotonīna-norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitorus;
- rifampicīnu vai klaritromicīnu (antibiotiskus līdzekļus);
- pretvīrusu zāles pret AIDS (piemēram, ritonavīru);
- atsevišķas zāles epilepsijas ārstēšanai (piemēram, karbamazepīnu, fenitoīnu).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Dabigatran etexilate Accord ietekme uz grūtniecību un nedzimušo bērnu nav zināma. Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja Jūs esat grūtniece, ja vien ārsts neieteic, ka tas ir droši. Ja esat sievietē reproduktīvā vecumā, Jums jāizvairās no grūtniecības iestāšanās Dabigatran etexilate Accord lietošanas laikā.

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti Dabigatran etexilate Accord lietošanas laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dabigatran etexilate Accord ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav konstatēta.

Dabigatran etexilate Accord satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Dabigatran etexilate Accord

Dabigatran etexilate Accord cietās kapsulas var lietot pieaugušajiem un bērniem no 8 gadu vecuma, kuri spēj norīt veselās kapsulas. Bērniem līdz 12 gadu vecumam, tiklīdz viņi var norīt mīkstu ēdienu, ir pieejamas citas zāļu formas, tādas kā apvalkotās granulas.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Lietojiat Dabigatran etexilate Accord, kā ieteikts, šādos gadījumos:

Smadzenēs vai ķermenī esoša asinsvada nosprostošanās asins recekļa veidošanās dēļ, profilakse pēc sirdsdarbības traucējumiem un kāju un plaušu vēnās esošu asins recekļu ārstēšana, tai skaitā atkārtotas asins recekļu veidošanās kāju un plaušu vēnās novēršana

Ieteicamā deva ir 300 mg, lietojot pa vienai **150 mg kapsulai divas reizes dienā**.

Ja esat **80 gadus vecs vai vecāks**, ieteicamā deva ir 220 mg, lietojot **pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā**.

Ja lietojat **verapamilu saturošas zāles**, Jums nepieciešama samazināta Dabigatran etexilate Accord deva 220 mg, lietojot **pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā**, jo var būt paaugstināts asiņošanas risks.

Ja Jums **varētu būt paaugstināts asiņošanas risks**, ārsts var izlemt parakstīt Jums 220 mg devā, lietojot **pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā**.

Jūs varat turpināt lietot šīs zāles, ja Jūsu sirdsdarbību nepieciešams atjaunot līdz normālai, izmantojot procedūru, ko sauc par kardioversiju, vai procedūru, ko sauc par katetra ablācijas procedūru priekškambaru mirdzāritmijas ārstēšanai. Lietojiet Dabigatran etexilate Accord, kā ārsts Jums teicis.

Ja asinsvadā ir ievietota medicīnas ierīce (stents), lai to turētu atvērtu procedūrā, ko sauc par perkutānu koronāro intervenci ar stentēšanu, Jūs var ārstēt ar Dabigatran etexilate Accord pēc tam, kad ārsts ir nolēmis, ka tiek sasniegta normāla asins koagulācijas kontrole. Lietojiet Dabigatran etexilate Accord, kā ārsts Jums teicis.

Asins recekļu ārstēšanai un asins recekļu atkārtotas rašanās novēršanai bērniem

Dabigatran etexilate Accord jālieto divas reizes dienā, viena deva – no rīta un viena deva – vakarā, aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Dozēšanas intervālam jābūt pēc iespējas tuvākam 12 stundām.

Ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas un vecuma. Ārsts noteiks pareizo devu. Ārstēšanai turpinoties ārsts var pielāgot devu. Turpiniet lietot visas citas zāles, ja vien ārsts nav licis pārtraukt kādu zāļu lietošanu.

1. tabula parāda reizes un kopējo Dabigatran etexilate Accord dienas deva miligramos (mg). Devas ir atkarīgas no pacienta ķermeņa masas kilogramos (kg) un vecuma gados.

1. tabula. Dabigatrāna etexilate Accord kapsulu dozēšanas tabula.

Ķermeņa masas/vecuma kombinācijas		Vienreizēja deva mg	Kopējā dienas deva mg
Ķermeņa masa kg	Vecums gados		
no 11 līdz < 13 gadiem	no 8 līdz < 9 gadiem	75	150
no 13 līdz < 16 gadiem	no 8 līdz < 11 gadiem	110	220
no 16 līdz < 21 gadiem	no 8 līdz < 14 gadiem	110	220
no 21 līdz < 26 gadiem	no 8 līdz < 16 gadiem	150	300
no 26 līdz < 31 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	150	300
no 31 līdz < 41 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	185	370
no 41 līdz < 51 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	220	440
no 51 līdz < 61 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	260	520
no 61 līdz < 71 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	300	600
no 71 līdz < 81 gadiem	no 8 līdz < 18 gadiem	300	600
>81	no 10 līdz < 18 gadiem	300	600

Vienreizējas devas, kurām nepieciešamas vairāk nekā vienas kapsulas kombinācijas:

300 mg: divas 150 mg kapsulas vai
četras 75 mg kapsulas

260 mg:	viena 110 mg plus viena 150 mg kapsula vai viena 110 mg plus divas 75 mg kapsulas
220 mg:	divas 110 mg kapsulas
185 mg:	viena 75 mg plus viena 110 mg kapsula
150 mg:	viena 150 mg kapsula vai divas 75 mg kapsulas

Kā lietot Dabigatran etexilate Accord

Dabigatran etexilate Accord var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Kapsula jānorij vesela, uzdzerot glāzi ūdens, lai nodrošinātu kapsulas nokļūšanu kuņģī. Kapsulu nedrīkst atvērt, košļāt vai izbērt peletes no kapsulas, jo tas var palielināt asiņošanas risku.

Antikoagulanta terapijas maiņa

Nemainiet antikoagulanta terapiju, ja ārsts to nav īpaši teicis.

Ja esat lietojis Dabigatran etexilate Accord vairāk nekā noteikts

Pārāk lielas šo zāļu devas lietošana palielina asiņošanas risku. Ja esat lietojis pārāk daudz kapsulu, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Ir pieejamas īpašas ārstēšanas iespējas.

Ja esat aizmirsis lietot Dabigatran etexilate Accord

Aizmirsto devu var lietot līdz brīdim, kad līdz nākamās devas lietošanas laikam atlikušas 6 stundas. Ja līdz nākamās devas lietošanas laikam atlicis mazāk par 6 stundām, aizmirstā deva jāizlaiž. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Dabigatran etexilate Accord

Lietojiet Dabigatran etexilate Accord tieši kā, kā ārsts parakstījis. Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, iepriekš to nepārrunājot ar ārstu, jo, ja pārtrauksiet ārstēšanu pārāk ātri, var palielināties asins recekļa veidošanās risks. Ja pēc Dabigatran etexilate Accord lietošanas Jums parādās gremošanas traucējumi, sazinieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dabigatran etexilate Accord ietekmē asinsreci, tāpēc vairums blakusparādību ir saistītas ar tādiem simptomiem, kā zilumu veidošanās vai asiņošana. Var rasties apjomīga vai smaga asiņošana - tā ir smagākā blakusparādība - un, neatkarīgi no lokalizācijas, novest pie darba nespējas, dzīvībai bīstama vai pat letāla iznākuma. Dažos gadījumos asiņošana var nebūt redzama.

Ja Jums sākas asiņošana, kas pati neapstājas, vai ir stipras asiņošanas pazīmes (neparasts vājums, nogurums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojama tūska), nekavējoties informējiet ārstu. ārsts var izlemt rūpīgāk novērot Jūs vai mainīt Jūsu zāles.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni.

Zemāk norādītās iespējamās blakusparādības sagrupētas to rašanās biežuma secībā.

Smadzenēs vai ķermenī esoša asinsvada nosprostošanās asins recekļa veidošanās dēļ, profilakse pēc sirdsdarbības traucējumiem

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- iespējama deguna asiņošana, asiņošana kuņģī vai zarnās, asiņošana no dzimumlocekļa/maksts vai no urīnceļiem (ieskaitot asinis urīnā, kas iekrāso urīnu sārtā vai sarkanā krāsā), vai zemādā;
- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās asinīs;
- sāpes vēderā vai kuņģī;
- gremošanas traucējumi;
- bieža mīksta vai šķidra vēdera izeja;
- slikta dūša.

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- asiņošana;
- iespējama asiņošana no hemoroīdiem, no taisnās zarnas vai galvas smadzenēs;
- hematomas veidošanās;
- atklepošana ar asinīm vai krēpas ar asins piejaukumu;
- trombocītu skaita samazināšanās asinīs;
- hemoglobīna (sarkanajās asins šūnās esošās vielas) daudzuma samazināšanās asinīs;
- alerģiska reakcija;
- pēkšņas izmaiņas ādā, kas ietekmē tās krāsu un izskatu;
- nieze;
- kuņģa vai zarnu čūla (ieskaitot barības vada čūlu);
- iekaisums barības vadā un kuņģī;
- kuņģa sulas atvilkšana barības vadā;
- vemšana;
- apgrūtināta rīšana;
- neparasti aknu darbības laboratorisko analīžu rezultāti.

Reti (var skart ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem)

- iespējama asiņošana locītavās, ķirurģiska griezuma vietā, pēc ievainojuma, injekcijas veikšanas vietā vai no katetra ievietošanas vietas vēnā;
- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni;
- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa sejas vai rīkles pietūkumu;
- ādas izsitumi raksturīgā tumši sarkanā krāsā, piepacelti, niezoši, kuri rodas alerģiskas reakcijas rezultātā;
- asins šūnu īpatsvara samazināšanās;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis;
- ādas vai acu baltumu dzelte, kuras cēlonis ir aknu darbības traucējumi vai asins sastāva pārmaiņa.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- apgrūtināta elpošana vai sēkšana;
- balto asins šūnu (kas palīdz apkarot infekcijas) skaita samazināšanās vai pat trūkums;
- matu izkrišana.

Klīniskajā pētījumā sirdslēkmes skaitliski biežāk novēroja Dabigatran etexilate Accord lietotājiem, salīdzinot ar varfarīnu. Kopējais gadījumu skaits bija zems.

Kāju un plaušu vēnās esošu asins recekļu ārstēšana, tai skaitā atkārtotas asins recekļu veidošanās kāju un/vai plaušu vēnās novēršana

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- iespējama deguna asiņošana, asiņošana kuņģī vai zarnās, asiņošana no taisnās zarnas, asiņošana no dzimumlocekļa/maksts vai no urīnceļiem (ieskaitot asinis urīnā, kas iekrāso urīnu sārtā vai sarkanā krāsā), vai zemādā;
- gremošanas traucējumi.

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- asiņošana;
- iespējama asiņošana locītavās vai traumas vietā;
- iespējama hemoroīdu asiņošana;
- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās asinīs;
- hematomas veidošanās;
- atklepošana ar asinīm vai krēpas ar asins piejaukumu;
- alerģiska reakcija;
- pēkšņas izmaiņas ādā, kas ietekmē tās krāsu un izskatu;
- nieze;
- kuņģa vai zarnu čūla (ieskaitot barības vada čūlu);
- iekaisums barības vadā un kuņģī;
- kuņģa sulas atvilkis barības vadā;
- slikta dūša;
- vemšana;
- sāpes vēderā vai kuņģī;
- bieža mīksta vai šķidra vēdera izeja;
- neparasti aknu darbības laboratorisko analīžu rezultāti;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Reti (var skart ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem)

- iespējama asiņošana ķirurģiska griezuma vietā, injekcijas veikšanas vietā vai no katetra ievietošanas vietas vēnā vai galvas smadzenēs;
- trombocītu skaita samazināšanās asinīs;
- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni;
- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa sejas vai rīkles pietūkumu;
- ādas izsitumi raksturīgā tumši sarkanā krāsā, piepacelti, niezoši, kuri rodas alerģiskas reakcijas rezultātā;
- apgrūtināta rīšana;

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- apgrūtināta elpošana vai sēkšana;
- hemoglobīna (sarkanajās asinīs šūnās esošās vielas) daudzuma samazināšanās asinīs;
- asins šūnu īpatsvara samazināšanās;
- balto asins šūnu (kas palīdz apkarot infekcijas) skaita samazināšanās vai pat trūkums;
- ādas vai acu baltumu dzelte, kuras cēlonis ir aknu darbības traucējumi vai asins sastāva pārmaiņas;
- matu izkrišana.

Klīnisko pētījumu programmā sirdslēkmju biežums bija lielāks Dabigatran etexilate Accord lietotājiem, salīdzinot ar varfarīnu. Kopējais gadījumu skaits bija zems. Nebija skaitliskas atšķirības sirdslēkmju biežumā starp Dabigatran etexilate Accord lietotājiem un placebo.

Asins recekļu ārstēšanai un asins recekļu atkārtotas rašanās novēršanai bērniem**Bieži** (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās asinīs;
- trombocītu skaita samazināšanās asinīs;
- ādas izsitumi raksturīgā tumši sarkanā krāsā, piepacelti, niezoši, kuri rodas alerģiskas reakcijas rezultātā;
- pēkšņas izmaiņas ādā, kas ietekmē tās krāsu un izskatu;
- hematomas veidošanās;
- deguna asiņošana;
- kuņģa sulas atvilkis barības vadā;
- vemšana;
- slikta dūša;
- bieža mīksta vai šķidra vēdera izeja;

- gremošanas traucējumi;
- matu izkrišana;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- balto asins šūnu (kas palīdz apkarot infekcijas) skaita samazināšanās;
- iespējama asiņošana kuņģī vai zarnās, asiņošana no smadzenēm, asiņošana no taisnās zarnas, asiņošana no dzimumlocekļa/maksts vai no urīnceļiem (ieskaitot asinis urīnā, kas iekrāso urīnu sārtā vai sarkanā krāsā), vai zemādā;
- hemoglobīna (sarkanajās asinīs esošās vielas) daudzuma samazināšanās asinīs;
- asins šūnu īpatsvara samazināšanās;
- nieze;
- atklepošana ar asinīm vai krēpas ar asins piejaukumu;
- sāpes vēderā vai kuņģī;
- iekaisums barības vadā un kuņģī;
- alerģiska reakcija;
- apgrūtināta rīšana;
- ādas vai acu baltumu dzelte, kuras cēlonis ir aknu darbības traucējumi vai asins sastāva pārmaiņas.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- balto asins šūnu (kas palīdz apkarot infekcijas) trūkums;
- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni;
- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa sejas vai rīkles pietūkumu;
- apgrūtināta elpošana vai sēkšana;
- asiņošana;
- iespējama asiņošana locītavās vai pēc ievainojuma, ķirurģiska griezuma vietā, injekcijas veikšanas vietā vai no katetra ievietošanas vietas vēnā;
- iespējama hemoroīdu asiņošana;
- kuņģa vai zarnu čūla (ieskaitot barības vada čūlu);
- neparasti aknu darbības laboratorisko analīžu rezultāti.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Dabigatran etexilate Accord

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, blistera un pudeles pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Pēc pudeles pirmās atvēršanas zāles jāizlieto 60 dienu laikā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Dabigatran etexilate Accord satur

- Aktīvā viela ir dabigatrāns. Katra cietā kapsula satur 150 mg dabigatrāna eteksilāta (mesilāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir vīnskābe, (E334), hipromeloze (E464), talks (E553b), hidroksipropilceluloze (E463), kroskarmelozes nātrija sāls (E468) un magnija stearāts (E572) (skatīt 2. punktu “Dabigatran etexilate Accord satur nātriju”).
- Kapsulas apvalks satur titāna dioksīdu (E171) un hipromelozi (E464).
- Melnā apdrukas tinte satur šellaku (E904), propilēnglikolu (E1520), melno dzelzs oksīdu (E172) un kālija hidroksīdu (E525).

Dabigatran etexilate Accord ārējais izskats un iepakojums

Dabigatran etexilate Accord 150 mg ir “0” izmēra cietās kapsulas (aptuveni 22 x 8 mm) ar baltu, necaurspīdīgu vāciņu, ar uzdruku “MD” un baltu, necaurspīdīgu korpusu, uz kura ar melnu tinti uzdrukāts “150”, kas satur baltas līdz gaiši dzeltenas krāsas pelešu un gaiši dzeltenas krāsas granulu maisījumu”.

Dabigatran etexilate Accord 150 mg cietās kapsulas ir pieejamas iepakojumos, kas satur OPA/Al/desikanta PE-PET/Al/PE blisterus, kas satur 10, 30, 60 un 180 kapsulas, kastītē.

Dabigatran etexilate Accord 150 mg cietās kapsulas ir pieejamas iepakojumos, kas satur OPA/Al/desikanta PE-PET/Al/PE perforētus dozējamu vienību blisterus, kas satur 10x1, 30x1, 60x1 un 180x1 kapsulu, kastītē.

Dabigatran etexilate Accord 150 mg cietās kapsulas ir pieejamas iepakojumos, kas satur polipropilēna pudeli ar bērniem neatveramu vāciņu, kas satur 60 kapsulas, kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Polija

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>

PACIENTA BRĪDINĀJUMA KARTĪTE

(Accord logo)

Dabigatran etexilate Accord
dabigatranum etexilatam

- Šai kartītei vienmēr jābūt pie Jums/aprūpētāja
- Pārliecinieties, ka lietojat jaunāko versiju (xxxx 202x)

Cienijamais pacient/pediātriskā pacienta aprūpētāj,

Ārsts ir uzsācis ārstēt Jūs/Jūsu bērnu ar Dabigatran etexilate Accord. Lai Dabigatran etexilate Accord lietošana noritētu droši, lūdzam ņemt vērā lietošanas instrukcijā sniegto svarīgo informāciju. Tā kā šī pacienta brīdinājuma kartīte satur svarīgu informāciju par Jums/ Jūsu bērna ārstēšanu, šai kartītei vienmēr jābūt pie Jums/Jūsu bērna, lai vajadzības gadījumā informētu veselības aprūpes speciālistus par Dabigatran etexilate Accord lietošanu.

Informācija pacientiem/ pediātriskā pacienta aprūpētājiem par Dabigatran etexilate Accord

Par Jūsu/Jūsu bērna ārstēšanu

- Dabigatran etexilate Accord sašķidrina asinis. To lieto, lai ārstētu jau esošus asins recekļus vai lai novērstu bīstamu asins recekļu veidošanos.
- Lietojot Dabigatran etexilate Accord, ievērojiet sava/sava bērna ārsta norādījumus. Nekad neizlaidiet devu vai nepārtrauciet lietot Dabigatran etexilate Accord bez konsultēšanās ar ārstu.
- Pastāstiet savam/sava bērna ārstam par visām zālēm, kuras Jūs/Jūsu bērns šobrīd lieto.
- Pirms jebkādas ķirurģiskas vai invazīvas procedūras pastāstiet savam/sava bērna ārstam par savu/sava bērna Dabigatran etexilate Accord lietošanu.
- Dabigatran etexilate Accord var lietot kopā ar pārtiku vai bez tās. Kapsula jānorij vesela, uzdzerot glāzi ūdens. Kapsulu nedrīkst lauzt vai košļāt, un granulas nedrīkst iztukšot no kapsulas.

Kad jāmeklē medicīniskā palīdzība

- Dabigatran etexilate Accord lietošana var palielināt asiņošanas risku. Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja Jums/Jūsu bērnam rodas asiņošanas pazīmes un simptomi, piemēram: uztūkums, diskomforts, neparastas sāpes vai galvassāpes, reibonis, bālums, vājums, neparasta zilumu veidošanās, deguna asiņošana, smaganu asiņošana, neparasti ilga asiņošana pēc iegriezumiem, neparasta menstruālā asiņošana vai asiņošana no maksts, asinis urīnā, kas var būt sārtā vai brūnā krāsā, sarkanas/melnas krāsas izkārnījumi, atklepošana ar asinīm, asins vai kafijas biežumiem līdzīgu masu atvemšana.
- Ja Jūs/Jūsu bērns nokrīt vai gūst traumu, it īpaši, ja saskrāp galvu, nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību.
- Nepārtrauciet Dabigatran etexilate Accord došanu, iepriekš to nepārrunājot ar ārstu, ja Jums/Jūsu bērnam rodas dedzināšana aiz krūšu kaula, slikta dūša, vemšana, diskomforts vēderā, vēdera uzpūšanās vai sāpes vēdera augšdaļā.

Informācija veselības aprūpes speciālistiem par Dabigatran etexilate Accord

- Dabigatran etexilate Accord ir iekšķīgi lietojams antikoagulants (tiešais trombīna inhibitors).
- Dabigatran etexilate Accord lietošana var būt jāpārtrauc pirms ķirurģiskām vai citām invazīvām procedūrām.
- Ja rodas smaga asiņošana, Dabigatran etexilate Accord lietošana nekavējoties jāpārtrauc.
- Pieaugušiem pacientiem ir pieejams īpašs atcelšanas līdzeklis (idarucizumabs). Specifiskā atcelšanas līdzekļa idarucizumaba efektivitāte un drošums pediātriskajiem pacientiem nav noteikta. Lai iegūtu sīkāku informāciju un papildu ieteikumus, kā antagonizēt Dabigatran etexilate Accord antikoagulantu iedarbību, lūdzu, skatiet Dabigatran etexilate Accord un idarucizuma zāļu aprakstā.

- Dabigatran etexilate Accord no organisma galvenokārt izvadās caur nierēm; jā saglabā atbilstoša diurēze. Dabigatran etexilate Accord var izvadīt dialīzes ceļā. Skatīt zāļu aprakstu.

Lūdzu izpildiet šo sadaļu vai jautā jiet savam/sava bērna ārstam to izdarīt.

Informācija par pacientu

Pacienta vārds

Dzimšanas datums

Indikācija antikoagulācijai

Dabigatran etexilate Accord deva