

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dabigatran etexilate Teva 75 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 75 mg dabigatrāna eteksilāta (*dabigatran etexilate*) (mesilāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula

2. izmēra (aptuveni 18 mm), balts necaurspīdīgs vāciņš un balts necaurspīdīgs korpuss, cietā kapsula, pildīta ar baltām līdz dzeltenīgām peletēm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Venozo trombembolisko notikumu (VTE) primārā profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem veikta plānveida gūžas locītavas vai ceļa locītavas totālās endoprotezēšanas operācija.

VTE ārstēšana un atkārtotas VTE profilakse pediatriskiem pacientiem no brīža, kad bērns spēj norīt mīkstu ēdienu līdz vecumam, kas mazāks par 18 gadiem.

Vecumam atbilstošas zāļu formas skatīt 4.2. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Dabigatran etexilate Teva kapsulas var lietot pieaugušie un pediatriskie pacienti vecumā no 8 gadiem, kuri spēj norīt kapsulas veselas. Attiecīgajā dozēšanas tabulā norādītā zāļu deva jānozīmē, ņemot vērā bērna ķermeņa masu un vecumu.

Tirgū ir pieejamas arī citas, vecumam atbilstošas zāļu formas, kas paredzētas bērnu līdz 8 gadu vecumam ārstēšanai:

- citas zāļu formas var būt piemērotākas lietošanai šai populācijai, piemēram, apvalkotās granulas, kuras var lietot bērniem, kas jaunāki par 12 gadiem, tiklīdz bērns spēj norīt mīkstu pārtiku;
- citas zāļu formas, piemēram, pulveri un šķīdinātāju iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai drīkst lietot tikai bērniem līdz 1 gada vecumam.

Primārā VTE profilakse ortopēdiskajā ķirurģijā

Ieteicamās dabigatrāna eteksilāta devas un terapijas ilgums VTE primārajai profilaksei ortopēdiskajā ķirurģijā ir norādīts 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamās devas un terapijas ilgums VTE primārajai profilaksei ortopēdiskajā ķirurģijā.

	Ārstēšanas uzsākšana operācijas dienā 1- 4 stundas pēc operācijas pabeigšanas	Uzturošā deva, sākot ar pirmo dienu pēc operācijas	Uzturošās devas ilgums
Pacienti pēc ceļa locītavas plānveida protezēšanas	viena 110 mg dabigatrāna eteksilāta kapsula	220 mg dabigatrāna eteksilāta vienu reizi dienā divu 110 mg kapsulu veidā	10 dienas
Pacienti pēc gūžas locītavas plānveida protezēšanas			28 - 35 dienas
Ieteicama devas samazināšana			
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 divu 75 mg kapsulu veidā	10 dienas (ceļa locītavasprotezēšana) vai 28-35 dienas (gūžas locītavas protezēšana)
Pacienti, kuri vienlaikus saņem verapamilu*, amiodaronu, hinidīnu			
Pacienti vecumā no 75 gadiem			

*Informāciju par pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar verapamilu, skatīt "Īpašas pacientu grupas".

Ja hemostāze nav nodrošināta, abu operāciju gadījumā ārstēšanas uzsākšana jāatliek. Ja ārstēšana netiek uzsākta operācijas dienā, tad ārstēšana jāuzsāk ar 2 kapsulām vienu reizi dienā.

Nieru darbības novērtējums pirms ārstēšanas ar dabigatrāna eteksilātu un tās laikā

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

- Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar dabigatrāna eteksilātu jānovērtē nieru funkcija, aprēķinot kreatinīna klīrensu (CrCL), lai izslēgtu pacientus ar smagiem nieru darbības traucējumiem (t. i., CrCL < 30 ml/min) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).
- Nieru funkcija jānovērtē arī tad, ja ir aizdomas par nieru funkcijas pasliktināšanos ārstēšanas laikā (piemēram, hipovolēmija, dehidratācija un dažu zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumā).

Metode, kas jāizmanto, lai novērtētu nieru funkciju (CrCL ml/min), ir Kokrofta-Golta (*Cockcroft-Gault*) metode.

Izlaista deva

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

Nedrīkst lietot dubultu devu, lai kompensētu izlaistas atsevišķas devas.

Dabigatrāna eteksilāta lietošanas pārtraukšana

Ārstēšanu ar dabigatrāna eteksilātu nedrīkst pārtraukt bez ārsta konsultācijas. Pacienti jāinformē sazināties ar ārstējošo ārstu, ja viņiem rodas kuņģa-zarnu trakta simptomi, piemēram, dispepsija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pāreja

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

No parenterāliem antikoagulantiem uz dabigatrāna eteksilātu:
parenterālā antikoagulanta lietošana jāpārtrauc un dabigatrāna eteksilāta lietošana jāuzsāk 0- 2 stundas pirms laika, kad būtu jāsaņem nākamā alternatīvās terapijas deva, vai nepārtrauktas terapijas (piemēram, intravenoza nefrakcionēta heparīna (NFH) pārtraukšanas brīdī (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

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

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL 30- 50 ml/min) ieteicams samazināt devu (skatīt 1. tabulu un 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Vienlaicīga dabigatrāna eteksilāta lietošana ar viegliem vai vidēji spēcīgiem P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoriem, t.i., amiodaronu, hinidīnu vai verapamilu

Devas jāsamazina, kā norādīts 1. tabulā (skatīt arī 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Šādā situācijā dabigatrāna eteksilāts un šīs zāles jālieto vienlaicīgi.

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kuri vienlaikus tiek ārstēti ar verapamilu, jāapsver iespēja samazināt dabigatrāna eteksilāta devu līdz 75 mg dienā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem > 75 gadu vecumā ieteicams samazināt devu (skatīt 1. tabulu un 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Ķermeņa masa

Klīniskā pieredze pacientiem ar ķermeņa masu < 50 kg vai > 110 kg, lietojot ieteicamo devu, ir ļoti ierobežota. Ņemot vērā pieejamos klīniskos un kinētikas datus, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu), bet ir ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzimums

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Dabigatrāna eteksilāts nav piemērots lietošanai pediātriskajā populācijā VTE primārās profilakses indikācijai pacientiem, kuriem veikta plānveida pilnīga gūžas locītavas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija.

VTE ārstēšana un recidivējošas VTE profilakse pediātriskiem pacientiem

Lai ārstētu VTE pediātriskiem pacientiem, ārstēšana jāuzsāk pēc vismaz 5 dienas ilgas ārstēšanas ar parenterālu antikoagulantu. Recidivējošas VTE profilaksei ārstēšana jāuzsāk pēc iepriekšējās ārstēšanas beigām.

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

Ieteicamā dabigatrāna eteksilāta kapsulu deva ir atkarīga no pacienta ķermeņa masas un vecuma, kā norādīts 2. tabulā. Ārstēšanas gaitā deva jāpielāgo atbilstoši vecumam un ķermeņa masai.

Par ķermeņa masas un vecuma kombinācijām, kas nav uzskaitītas dozēšanas tabulā, nevar sniegt ieteikumus par dozēšanu.

2. tabula. Reizes deva un kopējā dabigatrāna eteksilāta dienas deva miligramos (mg) atkarībā no pacienta ķermeņa masas kilogramos (kg) un vecuma gados.

Ķermeņa masas/vecuma kombinācijas		Reizes deva mg	Kopējā dienas deva mg
Ķermeņa masa kg	Vecums gados		
11 līdz < 13	8 līdz < 9	75	150
13 līdz < 16	8 līdz < 11	110	220
16 līdz < 21	8 līdz < 14	110	220
21 līdz < 26	8 līdz < 16	150	300
26 līdz < 31	8 līdz < 18	150	300
31 līdz < 41	8 līdz < 18	185	370
41 līdz < 51	8 līdz < 18	220	440
51 līdz < 61	8 līdz < 18	260	520
61 līdz < 71	8 līdz < 18	300	600
71 līdz < 81	8 līdz < 18	300	600
> 81	10 līdz < 18	300	600

Reizes devas, kam nepieciešamas kombinācijas no vairāk nekā vienas kapsulas:

- 300 mg: divas 150 mg kapsulas
vai četras 75 mg kapsulas
- 260 mg: viena 110 mg un viena 150 mg kapsula vai
viena 110 mg un divas 75 mg kapsulas
- 220 mg: divas 110 mg kapsulas
- 185 mg: viena 75 mg un viena 110 mg kapsula
- 150 mg: viena 150 mg kapsula vai
divas 75 mg kapsulas.

Nieru darbības novērtēšana pirms ārstēšanas un ārstēšanas laikā

Pirms ārstēšanas uzsākšanas jāaprēķina glomerulārās filtrācijas ātrums (eGFR), izmantojot Švarca (*Schwartz*) formulu (jāprecizē, kura metode tiek izmantota kreatinīna novērtēšanai vietējā laboratorijā).

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

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

Ārstēšanas laikā nieru funkcija jānovērtē noteiktās klīniskās situācijās, ja ir aizdomas, ka nieru funkcija varētu pavājināties vai pasliktināties (piemēram, hipovolēmija, dehidratācija, kā arī vienlaicīgi lietojot dažus medikamentus u. c.).

Lietošanas ilgums

Terapijas ilgums jānosaka individuāli, pamatojoties uz ieguvuma un riska novērtējumu.

Izlaista deva

Aizmirsto dabigatrāna eteksilāta devu var lietot līdz 6 stundām pirms nākamās plānotās devas. Sākot no 6 stundām pirms nākamās plānotās devas, aizmirstā deva ir jāizlaiž.

Nekādā gadījumā nedrīkst lietot dubultu devu, lai kompensētu izlaistas atsevišķas devas.

Dabigatrāna eteksilāta lietošanas pārtraukšana

Ārstēšanu ar dabigatrāna eteksilātu nedrīkst pārtraukt bez ārsta konsultācijas. 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 ārstēšanas ar dabigatrāna eteksilātu uz parenterālu antikoagulantu:
pirms pāriet no dabigatrāna eteksilāta uz parenterālu antikoagulantu, ieteicams nogaidīt 12 stundas pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

No parenterāliem antikoagulantiem uz dabigatrāna eteksilātu:
parenterālā antikoagulanta lietošana jāpārtrauc un dabigatrāna eteksilāta lietošana jāuzsāk 0-2 stundas pirms laika, kad būtu jāsaņem nākamā alternatīvās terapijas deva, vai nepārtrauktas terapijas (piemēram, intravenoza nefrakcionēta heparīna (NFH) pārtraukšanas brīdī (skatīt 4.5. apakšpunktu).

No ārstēšanas ar dabigatrāna eteksilātu uz K vitamīna antagonistiem (KVA):
pacientiem jāsaņem lietot KVA 3 dienas pirms dabigatrāna eteksilāta lietošanas pārtraukšanas.
Tā kā dabigatrāna eteksilāts var ietekmēt starptautisko normalizēto attiecību (*International Normalised Ratio - INR*), INR labāk atspoguļos KVA iedarbību tikai pēc tam, kad dabigatrāna eteksilāta lietošana būs pārtraukta vismaz uz 2 dienām. Līdz tam INR vērtības jāinterpretē piesardzīgi.

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

Lietošanas veids

Šīs zāles ir paredzētas iekšķīgai lietošanai.

Kapsulas var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā. Kapsulas jānorij veselas, uzdzerot glāzi ūdens, lai atvieglotu to norīšanu kuņģī.

Pacienti jāinstruē kapsulas neatvērt, jo tas var palielināt asiņošanas risku (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 ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) pieaugušiem pacientiem.
- $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$ pediatriem pacientiem.
- Aktīva klīniski nozīmīga asiņošana.
- Bojājums vai stāvoklis, ja tas tiek uzskatīts par nozīmīgu smagas asiņošanas riska faktoru. Tas var ietvert esošu vai nesen radušos kuņģa un zarnu trakta čūlu, ļaundabīgu audzēju ar augstu asiņošanas risku, nesen gūtu galvas vai muguras smadzeņu traumu, nesen veiktu galvas smadzeņu, mugurkaula vai acu operāciju, nesen notikušu intrakraniālu asiņošanu, zināmas vai iespējamās barības vada varikozes, arteriovenozas malformācijas, asinsvadu aneirismas vai lielas intraspinalas vai intracerebrālas asinsvadu anomālijas.
- Vienlaicīga ārstēšana ar citiem antikoagulantiem, piemēram, nefrakcionētu heparīnu (NFH), zemas molekulas heparīniem (enoksaparīnu, dalteparīnu u. c.), heparīna atvasinājumiem (fondaparīnu u. c.), perorāliem antikoagulantiem (varfarīnu, rivaroksabānu, apiksabānu u. c.), izņemot specifiskus gadījumus. Tie ir antikoagulantu terapijas maiņa (skatīt 4.2. apakšpunktu), ja NFH tiek lietots devās, kas nepieciešamas atvērta centrālā venozā vai arteriālā katetra uzturēšanai, vai ja NFH tiek lietots katetru ablācijas laikā pie ātriju fibrilācijas (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Aknu darbības traucējumi vai aknu slimība, kas varētu ietekmēt dzīvildzi.
- Vienlaicīga ārstēšana ar šādiem spēcīgiem P-gp inhibitoriem: sistēmisku ketokonazolu, ciklosporīnu, itakonazolu, dronedaronu un fiksēto devu kombināciju glecaprevīrs/pibrentasvīrs (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Sirds vārstuļu protēzes, kam nepieciešama antikoagulanta terapija (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hemorāģijas risks

Dabigatrāna eteksilāts jālieto piesardzīgi apstākļos ar paaugstinātu asiņošanas risku vai vienlaikus lietojot zāles, kas ietekmē hemostāzi, kavējot trombocītu agregāciju. Terapijas laikā var rasties asiņošana jebkurā vietā. Neizskaidrojama hemoglobīna un/vai hematokrīta vai asinsspiediena pazemināšanās gadījumā jāmeklē asiņošanas vieta.

Pieaugušiem pacientiem dzīvībai bīstamos vai nekontrolētas asiņošanas gadījumos, kad nepieciešama ātra dabigatrāna antikoagulācijas efekta atcelšana, ir pieejams specifisks reversais līdzeklis idarucizumabs. Idarucizumaba efektivitāte un drošums pediatriem pacientiem nav noteikts. Hemodialīze var izvadīt dabigatrānu. Pieaugušiem pacientiem citas iespējamās alternatīvas ir svaigas nesadalītas asinis vai svaigi saldēta plazma, koagulācijas faktora koncentrāts (aktivēts vai neaktivēts), rekombinanto VIIa faktoru vai trombocītu koncentrāti (skatīt arī 4.9. apakšpunktu).

Trombocītu agregācijas inhibitoru, piemēram, klopidoģrela un acetilsalicilskābes (ASA) vai nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) lietošana, kā arī ezofagīta, gastrīta vai gastroezofageālā refluksa klātbūtne palielina gremošanas trakta asiņošanas risku.

Riska faktori

3. tabulā apkopoti faktori, kas var palielināt hemorāģijas risku.

3. tabula: Faktori, kas var palielināt hemorāģijas risku.

	Riska faktors
Farmakodinamiskie un kinētiskie faktori	Vecums ≥ 75 gadi
Faktori, kas palielina dabigatrāna līmeni plazmā	<u>Nozīmīgākie:</u> ✓ Vidēji smagi nieru darbības traucējumi pieaugušiem pacientiem (CrCL 30- 50 ml/min) ✓ Spēcīgi P-gp inhibitori (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu). ✓ Vienlaicīga vieglu līdz vidēji spēcīgu P-gp inhibitoru lietošana (piemēram, amiodarons, verapamils, hinidīns un ticagrelors; skatīt 4.5. apakšpunktu). <u>Mazāk nozīmīgi:</u> ✓ Maza ķermeņa masa (< 50 kg) pieaugušiem pacientiem
Farmakodinamiskā mijiedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu)	✓ ASA un citi trombocītu agregācijas inhibitori, piemēram, klopidoģrels. ✓ NPL ✓ SSAI vai SNRI ✓ Citas zāles, kas var kavēt hemostāzi

Slimības / procedūras ar īpašu hemorāģijas risku	✓ Iedzimti vai iegūti koagulācijas traucējumi ✓ Trombocitopēnija vai funkcionāli trombocītu defekti ✓ Nesena biopsija, smaga trauma ✓ Bakteriāls endokardīts ✓ Ezofagīts, gastrīts vai gastroezofageālais reflukss
--	--

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 var palielināt asiņošanas risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Piesardzības pasākumi un hemorāģijas riska pārvaldība

Par asiņošanas komplikāciju ārstēšanu skatīt arī 4.9. apakšpunktu.

Ieguvuma-riska novērtējums

Bojājumu, stāvokļu, procedūru un/vai farmakoloģiska ārstēšana (piemēram, NPL, pretsalīpes līdzekļi, SSAI un SNRI, skatīt 4.5. apakšpunktu) gadījumā, kas ievērojami palielina lielas asiņošanas risku, rūpīgi jāizvērtē ieguvums un risks. Dabigatrāna eteksilātu drīkst lietot tikai tad, ja ieguvums ir lielāks par asiņošanas risku.

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 eteksilātu drīkst lietot tikai tad, ja paredzamais ieguvums atsver asiņošanas risku.

Rūpīga klīniskā uzraudzība

Visā ārstēšanas periodā ir ieteicama rūpīga novērošana, lai konstatētu asiņošanas vai anēmijas pazīmes, jo īpaši, ja ir kombinēti riska faktori (skatīt 3. tabulu). Īpaša piesardzība jāievēro, ja dabigatrāna eteksilātu lieto vienlaikus ar verapamilu, amiodaronu, hinidīnu vai klaritromicīnu (P-gp inhibitori), un īpaši asiņošanas gadījumā, īpaši pacientiem ar pavājinātu nieru darbību (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientiem, kuri vienlaikus tiek ārstēti ar NPL, ir 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 smagas asiņošanas, ārstēšana jāpārtrauc, jāizpēta asiņošanas avots un var apsvērt specifiska reversā līdzekļa (idarucizumaba) lietošanu pieaugušajiem pacientiem. Idarucizumaba efektivitāte un drošums pediatriem pacientiem nav noteikts. Hemodialīze var izvadīt dabigatrānu.

Protonu sūkņa inhibitoru lietošana

Lai novērstu asiņošanu no gremošanas trakta, var apsvērt protonu sūkņa inhibitoru (PSI) lietošanu. Pediatriem pacientu gadījumā jāievēro ieteikumi, kuri norādīti uz protonu sūkņa inhibitoru vietējā marķējuma.

Laboratoriskie koagulācijas parametri

Lai gan šīm zālēm parasti nav nepieciešama standarta antikoagulējošās darbības uzraudzība, ar dabigatrānu saistītās antikoagulācijas mērījumi var būt noderīgi, lai noteiktu pārmērīgi augstu dabigatrāna iedarbību papildu riska faktoru klātbūtnē.

Atšķaidītais trombīna laiks (*Diluted thrombin time-dTT*), ekarīna recēšanas laiks (*ecarin clotting time - ECT*) un aktivētais daļējais tromboplastīna laiks (*activated partial thromboplastin time - aPTT*) var sniegt noderīgu informāciju, bet rezultāti jāinterpretē piesardzīgi, jo testa rezultāti ir mainīgi (skatīt 5.1. apakšpunktu). Starptautiskās normalizētās attiecības (*International Normalised Ratio - INR*) tests nav interpretējams pacientiem, kuri lieto dabigatrāna eteksilātu, un ir ziņots par viltus pozitīvu INR paaugstināšanos. Tādēļ INR testus nevajadzētu veikt.

4. tabulā ir norādītas koagulācijas testu robežvērtības pieaugušajiem pacientiem, kas var būt saistītas ar paaugstinātu asiņošanas risku. Attiecīgās robežvērtības pediatriem pacientiem nav zināmas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4. tabula: Koagulācijas testu zemākās robežvērtības pieaugušiem pacientiem, kas var būt saistītas ar paaugstinātu asiņošanas risku.

Tests (zemākā vērtība)	Robežvērtības
dTT [ng/ml]	> 67
ECT [x-kārtīga normas augšējā robeža]	Nav datu
aPTT [x-kārtīga normas augšējā]	> 1.3
INR	Nevajadzētu veikt

Fibrinolītisko zāļu lietošana akūta išēmiska insulta ārstēšanai

Fibrinolītisku zāļu lietošanu akūta išēmiska insulta ārstēšanai var apsvērt, ja pacientam dTT, ECT vai aPTT nepārsniedz normas augšējo robežu (NAR) saskaņā ar vietējo references diapazonu.

Operācijas un ķirurģiskas manipulācijas

Pacientiem, kuri lieto dabigatrāna eteksilātu un kuriem veic operācijas vai invazīvas procedūras, ir paaugstināts asiņošanas risks. Tādēļ ķirurģiskas iejaukšanās gadījumā var būt nepieciešams uz laiku pārtraukt dabigatrāna eteksilāta lietošanu.

Jāievēro piesardzība, ja ārstēšana uz laiku tiek pārtraukta un ir nepieciešama antikoagulantu monitorēšana. Dabigatrāna klīrenss pacientiem ar nieru mazspēju var būt ilgāks (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tas jāapsver pirms jebkuras procedūras. Šādos gadījumos koagulācijas tests (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu) var palīdzēt noteikt, vai hemostāze joprojām ir traucēta.

Neatliekamās operācijas vai steidzamas procedūras

Dabigatrāna eteksilāta lietošana uz laiku jāpārtrauc. Ja nepieciešama ātra antikoagulācijas efekta pārtraukšana, pieaugušiem pacientiem ir pieejams specifisks dabigatrāna darbību neitralizējošs līdzeklis (idarucizumabs). Idarucizumaba efektivitāte un drošums pediatriem pacientiem nav noteikts. Hemodialīze var izvadīt dabigatrānu.

Dabigatrāna terapijas atcelšana pakļauj pacientus trombozes riskam, kas saistīts ar viņu pamatslimību. Ārstēšanu ar dabigatrāna eteksilātu var atsākt 24 stundas pēc idarucizumaba ievadīšanas, ja pacients ir klīniski stabils un ir sasniegta atbilstoša hemostāze.

Subakūtas operācijas/iejaukšanās

Dabigatrāna eteksilāta lietošana uz laiku jāpārtrauc. Ja iespējams, operācija/iejaukšanās jāatliek vismaz 12 stundas pēc pēdējās devas lietošanas. Ja operāciju nav iespējams atlikt, var palielināties asiņošanas risks. Šis asiņošanas risks jāizvērtē, ņemot vērā iejaukšanās steidzamību.

Plānveida operācijas

Ja iespējams, dabigatrāna eteksilāta lietošana jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām. Pacientiem ar paaugstinātu asiņošanas risku vai smagu operāciju gadījumā, kad var būt nepieciešama pilnīga hemostāze, jāapsver iespēja pārtraukt dabigatrāna eteksilāta lietošanu 2-4 dienas pirms operācijas.

5. tabulā ir apkopoti zāļu lietošanas pārtraukšanas noteikumi pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām pieaugušiem pacientiem.

5.tabula. Noteikumi par zāļu lietošanas pārtraukšanu pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām pieaugušiem pacientiem

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

Noteikumi par zāļu lietošanas pārtraukšanu pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām pediatriem ir apkopoti 6. tabulā.

6.tabula. Noteikumi par zāļu lietošanas pārtraukšanu pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām pediatriem

Nieru darbība (eGFR ml/min/1,73m2)	Pārtraukt dabigatrāna lietošanu pirms plānveida operācijas
> 80	24 stundas pirms
50- 80	2 dienas pirms
< 50	Šie pacienti nav pētīti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Spinālā anestēzija/epidurālā anestēzija/lumbālā punkcija

Procedūrām, piemēram, spinālajai anestēzijai, var būt nepieciešama pilnīga hemostāzes funkcija.

Spinālās vai epidurālās hematomas risks var palielināties traumatisku vai atkārtotu punkciju gadījumos un ilgstošas epidurālo katetru lietošanas gadījumā. Pēc katetra izņemšanas pirms pirmās dabigatrāna eteksilāta devas ievadīšanas jāpaiet vismaz 2 stundām. Šiem pacientiem nepieciešama bieža novērošana, lai konstatētu muguras smadzeņu vai epidurālās hematomas neiroloģiskās pazīmes un simptomus.

Pēcoperācijas fāze

Pēc invazīvas procedūras vai ķirurģiskas iejaukšanās pēc iespējas drīzāk jāsāk lietot dabigatrāna eteksilāts, ja vien klīniskā situācija to atļauj un ir nodrošināta atbilstoša hemostāze.

Pacientiem ar asiņošanas risku vai pacientiem, kuriem ir pārmērīgas iedarbības risks, īpaši pacientiem ar samazinātu nieru funkciju (skatīt arī 3. tabulu), jārikojas piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pacienti ar augstu ķirurģiskās mirstības risku un ar raksturīgiem trombembolisku notikumu riska faktoriem

Dati par dabigatrāna eteksilāta efektivitāti un drošumu šiem pacientiem ir ierobežoti, tāpēc viņi jāārstē piesardzīgi.

Gūžas lūzuma operācija

Nav datu par dabigatrāna eteksilāta lietošanu pacientiem pēc gūžas lūzuma operācijas. Tādēļ ārstēšana nav ieteicama.

Aknu darbības traucējumi

No galvenajiem pētījumiem tika izslēgti pacienti ar paaugstinātu aknu enzīmu līmeni > 2 NAR (normas

augšējā robeža). Šai pacientu subpopulācijai nav pieejama ārstēšanas pieredze, tāpēc dabigatrāna eteksilāta lietošana šajā populācijā 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 vienlaicīga P-gp induktoru lietošana samazinās 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), tostarp dabigatrāna eteksilāts, nav ieteicami pacientiem ar trombozi anamnēzē, kuriem diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms. Jo īpaši pacienti, kuri ir trīskārši pozitīvi (attiecībā uz vilkēdes antikoagulantu, antikardiolipīna antivielām un anti-beta 2- glikoproteīna I antivielām), ārstēšana ar DOAC varētu būt saistīta ar palielinātu atkārtotu trombotisku notikumu biežumu salīdzinājumā ar K vitamīna antagonistu terapiju.

Pacienti ar aktīvu vēzi (bērnu VTE)

Dati par efektivitāti un drošumu pediatriskiem pacientiem ar aktīvu vēzi ir ierobežoti.

Pediatriskā populācija

Dažiem ļoti specifiskiem pediatriskiem pacientiem, piemēram, pacientiem ar tievās zarnas slimībām, kur var būt traucēta uzsūkšanās, jāapsver antikoagulanta lietošana parenterālā ceļā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbība ar transporta proteīniem

Dabigatrāna eteksilāts ir izplūdes transporta proteīna P-gp substrāts. Paredzams, ka, vienlaikus lietojot P-gp inhibitorus (skatīt 7. tabulu), palielinās dabigatrāna koncentrācija plazmā.

Ja nav īpaši aprakstīts citādi, tad, lietojot dabigatrānu vienlaikus ar spēcīgiem P-gp inhibitoriem, nepieciešama rūpīga klīniska uzraudzība (meklējot asiņošanas vai anēmijas pazīmes). Kombinācijā ar dažiem P-gp inhibitoriem var būt nepieciešama devas samazināšana (skatīt 4.2., 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

7. tabula. Mijiedarbība ar transporta proteīniem

<u>P-gp inhibitori</u>	
<i>Vienlaicīga lietošana kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu)</i>	
Ketokonazols	Ketokonazols palielināja kopējās dabigatrāna AUC _{0-∞} un C _{max} vērtības attiecīgi 2,38 reizes un 2,35 reizes pēc vienreizējas perorālas 400 mg devas lietošanas un attiecīgi 2,53 reizes un 2,49 reizes pēc vairākkārtējas perorālas 400 mg ketokonazola devas lietošanas vienu reizi dienā.
Dronedarons	Ja dabigatrāna eteksilātu un dronedaronu lietoja vienlaikus, kopējā dabigatrāna AUC _{0-∞} un C _{max} vērtības palielinājās attiecīgi aptuveni 2,4 reizes un 2,3 reizes pēc vairākkārtējas 400 mg dronedarona devas lietošanas un aptuveni 2,1 reizes un 1,9 reizes pēc vienreizējas 400 mg devas lietošanas.
Itrakonazols, ciklosporīns	Pamatojoties uz <i>in vitro</i> rezultātiem, var sagaidīt līdzīgu iedarbību kā ketokonazola gadījumā.

Glekaprevīrs / pibrentasvīrs	Ir pierādīts, ka vienlaicīga dabigatrāna eteksilāta lietošana ar P-gp inhibitoru glekaprevīra/pibrentasvīra fiksēto devu kombināciju palielina dabigatrāna iedarbību un var palielināt asiņošanas risku.
<i>Vienlaicīga lietošana nav ieteicama</i>	
Takrolims	<i>In vitro</i> ir konstatēts, ka takrolima inhibējošā iedarbība uz P-gp ir līdzīga kā itrakonazola un ciklosporīna gadījumā. Dabigatrāna eteksilāts nav klīniski pētīts kopā ar takrolimu. Tomēr ierobežoti klīniskie dati ar citu P-gp substrātu (everolimu) liecina, ka P-gp inhibīcija ar takrolimu ir vājāka nekā tā, kas novērota ar spēcīgiem P-gp inhibitoriem.
<i>Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).</i>	
Verapamils	Lietojot dabigatrāna eteksilātu (150 mg) vienlaikus ar perorāli lietojamu verapamilu, dabigatrāna C_{max} un AUC palielinājās, bet šo izmaiņu lielums atšķīrās atkarībā no lietošanas laika un verapamila zāļu formas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Vislielākais dabigatrāna iedarbības pieaugums tika novērots, lietojot pirmo verapamila tūlītējas darbības zāļu formas devu vienu stundu pirms dabigatrāna eteksilāta lietošanas (C_{max} palielinājums aptuveni 2,8 reizes un AUC - aptuveni 2,5 reizes). Šis efekts pakāpeniski samazinājās, lietojot pagarinātas darbības zāļu formu (C_{max} palielinājums aptuveni 1,9 reizes un AUC aptuveni 1,7 reizes) vai lietojot vairākas verapamila devas (C_{max} palielinājums aptuveni 1,6 reizes un AUC aptuveni 1,5 reizes). Ja verapamilu ievadīja 2 stundas pēc dabigatrāna eteksilāta, nozīmīga mijiedarbība netika novērota (C_{max} palielinājās aptuveni 1,1 reizi un AUC - aptuveni 1,2 reizes). Tas izskaidrojams ar pabeigtu dabigatrāna uzsūkšanos pēc 2 stundām.
Amiodarons	Ja dabigatrāna eteksilātu lietoja vienlaikus ar vienreizēju perorālu 600 mg amiodarona devu, amiodarona un tā aktīvā metabolīta DEA absorbcijas apjoms un ātrums būtībā nemainījās. Dabigatrāna AUC un C_{max} palielinājās aptuveni attiecīgi 1,6 reizes un 1,5 reizes. Ņemot vērā amiodarona garo eliminācijas periodu, mijiedarbības iespējamība var pastāvēt vairākas nedēļas pēc amiodarona lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).
Hinidīns	Hinidīnu ievadīja 200 mg devā ik pēc 2 stundām līdz kopējai devai 1000 mg. Dabigatrāna eteksilātu lietoja divas reizes dienā 3 dienas pēc kārtas, 3. dienā - ar vai bez hinidīna. Dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ palielinājās vidēji attiecīgi 1,53 reizes un 1,56 reizes, vienlaikus lietojot hinidīnu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).
Klaritromicīns	Lietojot klaritromicīnu (500 mg divas reizes dienā) kopā ar dabigatrāna eteksilātu veseliem brīvprātīgajiem, AUC palielinājās aptuveni 1,19 reizes un C_{max} - aptuveni 1,15 reizes.

Tikagrelors	Ja vienreizēju 75 mg dabigatrāna eteksilāta devu lietoja vienlaikus ar 180 mg tikagrelora piesātinošo devu, dabigatrāna AUC un C_{max} palielinājās attiecīgi 1,73 reizes un 1,95 reizes. Pēc vairākkārtējas tikagrelora 90 mg b.i.d. devas ievadīšanas dabigatrāna iedarbība (C_{max} un AUC) palielinājās attiecīgi 1,56 reizes un 1,46 reizes. 180 mg tikagrelora piesātinošās devas un 110 mg dabigatrāna eteksilāta devas (līdzsvara stāvoklī) vienlaicīga lietošana palielināja dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ attiecīgi 1,49 reizes un 1,65 reizes, salīdzinot ar atsevišķi lietotu dabigatrāna eteksilātu. Ja 180 mg tikagrelora piesātinošo devu lietoja 2 stundas pēc 110 mg dabigatrāna eteksilāta (līdzsvara stāvoklī), dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ pieaugums bija mazāks - attiecīgi 1,27 reizes un 1,23 reizes, salīdzinot ar atsevišķi lietotu dabigatrāna eteksilātu. Šāda pakāpeniska uzņemšana ir ieteicamā lietošana, uzsākot tikagrelora lietošanu ar piesātinošo devu. 90 mg tikagrelora (uzturošā deva) un 110 mg dabigatrāna eteksilāta vienlaicīga lietošana palielināja koriģēto dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ attiecīgi 1,26 reizes un 1,29 reizes, salīdzinot ar dabigatrāna eteksilātu, kas lietots atsevišķi.
Posakonazols	Arī posakonazols zināmā mērā inhibē P-gp, bet nav klīniski pētīts. Jāievēro piesardzība, ja dabigatrāna eteksilātu lieto vienlaikus ar posakonazolu.
<u>P-gp induktori</u>	
<i>Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas.</i>	
Piemēram, rifampicīns, asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepīns vai fenitoīns.	Paredzams, ka vienlaicīgas lietošanas rezultātā samazinās dabigatrāna koncentrācija. Kontroles induktora rifampicīna iepriekšēja ievadīšana 600 mg devā vienu reizi dienā 7 dienas samazināja kopējo dabigatrāna maksimālo un kopējo iedarbību attiecīgi par 65,5 % un 67 %. Inducējošā iedarbība mazinājās, kā rezultātā 7. dienā pēc rifampicīna lietošanas pārtraukšanas dabigatrāna iedarbība bija tuvu references iedarbībai. Pēc vēl 7 dienām bioloģiskās pieejamības palielināšanās vairs netika novērota.
<u>Proteāzes inhibitori, piemēram, ritonavīrs</u>	
<i>Vienlaicīga lietošana nav ieteicama</i>	
Piemēram, ritonavīrs un tā kombinācijas ar citiem proteāzes	Tie ietekmē P-gp (vai nu kā inhibitori, vai kā induktori). Tie nav pētīti, tāpēc tos nav ieteicams lietot vienlaikus ar dabigatrāna eteksilātu.
<u>P-gp substrāts</u>	
Digoksīns	Pētījumā 24 veseliem cilvēkiem, kad vienlaikus tika lietots dabigatrāna eteksilāts ar digoksīnu, nav novērotas nekādas izmaiņas digoksīna un klīniski nozīmīgas izmaiņas dabigatrāna iedarbībā.

Antikoagulanti un antiagreganti

Nav pieredzes vai ir tikai ierobežota pieredze ar šādām zālēm, kas var palielināt asiņošanas risku, lietojot vienlaikus ar dabigatrāna eteksilātu: antikoagulanti, piemēram, nefrakcionēts heparīns (NFH), mazmolekulārie heparīni (*low molecular weight heparins* -LMWH) un heparīna atvasinājumi (fondaparīnukss, desirudīns), trombolītiskie līdzekļi un K vitamīna antagonisti, rivaroksabāns vai citiem perorālie antikoagulanti (skatīt 4.3. apakšpunktu), un antiagreganti, piemēram, GPIIb/IIIa receptoru antagonisti, tiklopidīns, presugrels, tikagrelors, dekstrāns un sulfīnpirazons (skatīt 4.4. apakšpunktu).

NFH var ievadīt devās, kas nepieciešamas, lai uzturētu caurlaidīgu centrālo venozo vai arteriālo katetru

vai katetra ablācijas laikā ātriju fibrilācijas gadījumā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

8. tabula. Mijiedarbība ar antikoagulantiem un antiagregantiem

NPL	Ir pierādīts, ka NPL, ko lieto īslaicīgas analgēzijas nolūkā, nav saistīti ar palielinātu asiņošanas risku, ja tos lieto kopā ar dabigatrāna eteksilātu. Lietojot NPL ilgstoši III fāzes klīniskajā pētījumā, kurā salīdzināja dabigatrānu ar varfarīnu insulta profilaksei pacientiem ar ātriju fibrilāciju (RE-LY), gan dabigatrāna eteksilāta, gan varfarīna gadījumā, lietojot NPL, asiņošanas risks palielinājās aptuveni par 50 %.
Klopidogrels	Jauniem veseliem vīriešu dzimuma brīvprātīgajiem, vienlaikus lietojot dabigatrāna eteksilātu un klopidogrelu, salīdzinot ar klopidogrela monoterapiju, vairs nepagarinājās kapilārās asiņošanas laiks. Turklāt dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$, kā arī koagulācijas rādītāji, kas raksturo dabigatrāna iedarbību vai trombocītu agregācijas inhibīciju kā klopidogrela iedarbības rādītāju, būtībā nemainījās, salīdzinot kombinēto ārstēšanu un attiecīgo monoterapiju. Lietojot 300 mg vai 600 mg klopidogrela piesātinājošo devu, dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ palielinājās par aptuveni 30- 40 % (skatīt 4.4. apakšpunktu).
ASA	Vienlaicīga ASA un 150 mg dabigatrāna eteksilāta lietošana divas reizes dienā var palielināt jebkādas asiņošanas risku no 12 % līdz 18 % un 24 %, lietojot attiecīgi 81 mg un 325 mg ASA (skatīt 4.4. apakšpunktu).
LMWH	LMWH, piemēram, enoksaparīna, un dabigatrāna eteksilāta, vienlaicīga lietošana nav īpaši pētīta. Pēc pārejas no 3 dienu ārstēšanas ar 40 mg enoksaparīna s.c. vienu reizi dienā 24 stundas pēc pēdējās enoksaparīna devas lietošanas dabigatrāna kopējā iedarbība bija nedaudz mazāka nekā pēc tikai dabigatrāna eteksilāta (vienreizējas 220 mg devas) lietošanas. Pēc dabigatrāna eteksilāta lietošanas ja iepriekš bija lietots enoksaparīns, novērota lielāka anti-FXa/FIIa aktivitāte, salīdzinot ar aktivitāti pēc tikai dabigatrāna eteksilāta lietošanas. To uzskata par saistītu ar enoksaparīna terapijas pārneses efektu, un tas netiek uzskatīts par klīniski nozīmīgu. Citi ar dabigatrānu saistītie antikoagulācijas testi pēc pirmstirpināšanas ar enoksaparīnu būtiski nemainījās.

Citas mijiedarbības

9. tabula. Citas mijiedarbības.

<u>Selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (SSAI) vai selektīvie serotonīna un noradrenālīna atpakaļsaistes inhibitori (SNRI)</u>	
SSAI, SNRI	SSAI un SNRI palielināja asiņošanas risku visas ārstēšanas grupās III fāzes klīniskajā pētījumā, kurā salīdzināja dabigatrānu un varfarīnu insulta profilaksei pacientiem ar ātriju fibrilāciju (RE-LY).
<u>Vielas, kas ietekmē kuņģa pH</u>	
Pantoprazols	Ja dabigatrāna eteksilātu lietoja vienlaikus ar pantoprazolu, dabigatrāna AUC samazinājās par aptuveni 30 %. Klīniskajos pētījumos pantoprazolu un citus protonu sūkņa inhibitorus (PSI) lietoja vienlaikus ar dabigatrāna eteksilātu, un vienlaicīga PSI lietošana, šķiet, nesamazināja dabigatrāna eteksilāta efektivitāti.
Ranitidīns	Ranitidīna lietošanai kopā ar dabigatrāna eteksilātu nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz dabigatrāna uzsūkšanās ajomu.

Mijiedarbība, kas saistīta ar dabigatrāna eteksilāta un dabigatrāna metabolisko profilu

Dabigatrāna eteksilātu un dabigatrānu nemetabolizē citohroma P450 sistēma, un *in vitro* tiem nav ietekmes uz cilvēka citohroma P450 enzīmiem. Tāpēc ar to saistītām zālēm nav paredzama mijiedarbība ar dabigatrānu.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi ir veikti tikai ar pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar dabigatrāna eteksilātu jāizsargājas no grūtniecības.

Grūtniecība

Dati par dabigatrāna eteksilāta lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti.

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par toksisku ietekmi uz reproduktivitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Dabigatrāna eteksilātu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

Barošana ar krūti

Nav klīnisko datu par dabigatrāna ietekmi uz zīdaiņiem zīdīšanas laikā. Ārstēšanas laikā ar dabigatrāna eteksilātu zīdīšana jāpārtrauc.

Fertilitāte

Dati par cilvēkiem nav pieejami.

Pētījumos ar dzīvniekiem tika novērota ietekme uz mātīšu auglību, kas izpaudās kā implantāciju skaita samazināšanās un pirmsimplantācijas zudumu skaita palielināšanās, lietojot 70 mg/kg (kas ir 5 reizes augstāks plazmas iedarbības līmenis salīdzinājumā ar pacientiem). Cita ietekme uz sieviešu auglību netika novērota. Vīriešu auglība netika ietekmēta. Pie devām, kas bija toksiskas mātēm (kas atbilst 5 līdz 10 reizes lielākam plazmas iedarbības līmenim salīdzinājumā ar pacientiem), žurkām un truši novēroja augļa ķermeņa masas un embriofoetālās dzīvotspējas samazināšanos, kā arī augļa variāciju palielināšanos. Pirmsdzemdību un pēcdzemdību pētījumā tika novērota augļa mirstības palielināšanās pie devām, kas bija toksiskas mātītēm (deva, kas atbilda plazmas ekspozīcijas līmenim, kas 4 reizes pārsniedz pacientiem novēroto).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekli 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 vērtēts klīniskajos pētījumos kopumā aptuveni 64 000 pacientu; no tiem 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 eteksilātu dienā.

Visbiežāk ziņotās blakusparādības ir asiņošana, kas rodas aptuveni 14 % pacientu; apjomīgas asiņošanas (tostarp asiņošanas brūces vietā) biežums ir mazāks par 2 %.

Lai gan klīniskajos pētījumos tā novērota reti, var rasties apjomīga vai smaga asiņošana, kas

neatkarīgi no lokalizācijas var izraisīt invaliditāti, apdraudēt dzīvību vai pat izraisīt nāvi.

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

10. tabulā ir norādītas nevēlamās blakusparādības, kas sakārtotas pēc sistēmas orgānu klases (SOC) un biežuma, izmantojot šādu iedalījumu: 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 zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

10. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK) / Ieteiktais termins	Biežums
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Pazemināts hemoglobīna līmenis	Bieži
Anēmija	Retāk
Pazemināts hematokrīta līmenis	Retāk
Trombocitopēnija	Reti
Neitropēnija	Nav zināms
Agranulocitoze	Nav zināms
Imūnās sistēmas traucējumi	
Paaugstināta jutība pret zālēm	Retāk
Anafilaktiska reakcija	Reti
Angioedēma	Reti
Nātrene	Reti
Izsitumi	Reti
Nieze	Reti
Bronhospazmas	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	
Intrakraniāla asiņošana	Reti
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Hematoma	Retāk
Asiņošana no brūces	Retāk
Asinsizplūdums	Reti
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	

Deguna asiņošana	Retāk
Hemoptīze	Reti
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	
Kuņģa un zarnu trakta asiņošana	Retāk
Taisnās zarnas asiņošana	Retāk
Hemoroidāla asiņošana	Retāk
Caureja	Retāk
Slikta dūša	Retāk
Vemšana	Retāk
Kuņģa un zarnu trakta čūla, tostarp barības vada čūlas	Reti
Gastroezofagīts	Reti
Gastroezofageālā refluksa slimība	Reti
Sāpes vēderā	Reti
Dispepsija	Reti
Disfāģija	Reti
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	
Aknu darbības traucējumi/ izmainīti aknu darbības rādītāji	Bieži
Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	Retāk
Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	Retāk
Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	Retāk
Hiperbilirubīnēmija	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Hemorāģijas ādā	Retāk
Alopēcija	Nav zināms
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Hemartroze	Retāk
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Genitouroloģiska asiņošana, tai skaitā Hematūrija	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	

Asiņošana injekcijas vietā	Reti
Asiņošana katetra ievietošanas vietā	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 griezuma vietā	Reti
Pēcoperācijas anēmija	Reti
Ķirurģiskas un medicīniskas manipulācijas	
Brūces drenēšana	Reti
Drenēšana pēc manipulācijas	Reti

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asiņošanas reakcijas

Farmakoloģiskā darbības mehānisma dēļ dabigatrāna eteksilāta lietošana var būt saistīta ar palielinātu slēptas vai atklātas asiņošanas risku no jebkuriem audiem vai orgāniem. Pazīmes, simptomi un smagums (tostarp letāls iznākums) var atšķirties atkarībā no asiņošanas vietas vai apjoma un/vai anēmijas. Klīniskajos pētījumos ilgstošas ārstēšanas ar dabigatrāna eteksilātu laikā, salīdzinot ar ārstēšanu ar KVA, biežāk tika novērota gļotādas (piemēram, kuņģa-zarnu trakta, dzimumorgānu) asiņošana. Tādējādi papildus atbilstošai klīniskajai uzraudzībai ir lietderīgi veikt hemoglobīna/hematokrīta laboratoriskos izmeklējumus, lai atklātu slēptu asiņošanu. Asiņošanas risks var būt paaugstināts noteiktās pacientu grupās, piemēram, pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un/vai pacientiem, kuri vienlaikus saņem hemostāzi ietekmējošu ārstēšanu vai spēcīgus P-gp inhibitorus (skatīt 4.4. apakšpunktu, Hemorāģijas risks). Hemorāģiskas komplikācijas var izpausties kā vājums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojams pietūkums, aizdusa un neizskaidrojams šoks.

Pacientiem ar predisponējošiem riska faktoriem saistībā ar dabigatrāna eteksilātu ir ziņots par tādām zināmām asiņošanas komplikācijām kā nospieduma sindroms (*compartment syndrome*) un akūta nieru mazspēja hipoperfūzijas un ar antikoagulantu saistītas nefropātijas dēļ. Tādēļ, novērtējot jebkura pacienta, kurš saņem antikoagulantus, stāvokli, jāņem vērā asiņošanas iespējamība. Pieaugušiem pacientiem nekontrolējamas asiņošanas gadījumā ir pieejams īpašs dabigatrāna reversijas līdzeklis - idarucizumabs (skatīt 4.9. apakšpunktu).

11. tabulā ir norādīts to pacientu skaits (%), kuriem divos pivotālajos klīniskajos pētījumos VTE primārās profilakses indikācijai pēc gūžas vai ceļa protezēšanas ārstēšanas periodā atkarībā no devas radās nevēlama blakusparādība asiņošana.

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

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg N (%)	Dabigatrāna eteksilāts 220 mg N (%)	Enoksaparīns N (%)
Ārstēti 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 apstiprināšanas, ļoti reti ziņots par agranulocitozi un neitropēniju. Tā kā par blakusparādībām ziņots pēcreģistrācijas uzraudzības ietvaros no nezināma lieluma populācijas, nav iespējams ticami noteikt to biežumu. Ziņošanas biežums agranulocitozes gadījumā tika novērtēts kā 7 gadījumi uz 1 miljonu pacientgadu, bet neitropēnijas gadījumā - kā 5 gadījumi uz 1 miljonu pacientgadu.

Pediatriskā populācija

Divos III fāzes pētījumos (DIVERSITY un 1160.108) tika pētīts dabigatrāna eteksilāta drošums VTE ārstēšanā un recidivējošas VTE profilaksē pediatriskiem pacientiem. Kopumā ar dabigatrāna eteksilātu tika ārstēti 328 pediatriskie pacienti. Pacienti saņēma vecumam un svaram pielāgotas dabigatrāna eteksilāta devas.

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

Kopumā 26 % pediatrijas pacientu, kuri lietoja dabigatrāna eteksilātu VTE ārstēšanai un recidivējošas VTE profilaksei, novērotas blakusparādības.

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

12. tabulā norādītas VTE ārstēšanas un recidivējošas VTE profilakses pētījumos pediatriskajiem pacientiem novērotās nevēlamās blakusparādības. Tās ir minētas atbilstoši orgānu sistēmu klasēm (OSK) un biežumam, izmantojot šādu iedalījumu: 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 zināms (nevar novērtēt pēc pieejamajiem datiem).

12. tabula. Nevēlamās blakusparādības

	Biežums
Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK) Ieteiktais termins	VTE ārstēšana un atkārtotas 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 zināms
Imūnās sistēmas traucējumi	
Paaugstināta jutība pret zālēm	Retāk
Izsitumi	Bieži
Nieze	Retāk
Anafilaktiska reakcija	Nav zināms
Angioneirotiskā tūska	Nav zināms
Nātrene	Bieži
Bronhospazmas	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	
Intrakraniāla asiņošana	Retāk
Asinsvadu darbības traucējumi	
Hematoma	Bieži
Asinsizplūdums	Nav zināms
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Deguna asiņošana	Bieži
Hemoptīze	Retāk
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	
Kuņģa un zarnu trakta asiņošana	Retāk
Sāpes vēderā	Retāk
Caureja	Bieži
Dispepsija	Bieži
Slikta dūša	Bieži
Taisnās zarnas asiņošana	Retāk
Hemoroidāla asiņošana	Nav zināms
Kuņģa un zarnu trakta čūla, ieskaitot barības vada čūlas	Nav zināms
Gastroezofagīts	Retāk
Gastroezofageālā refluksa slimība	Bieži
Vemšana	Bieži

Disfāgija	Retāk
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	
Aknu darbības traucējumi/ izmainīti aknu funkcionālie rādītāji	Nav zināms
Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	Retāk
Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	Retāk
Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	Bieži
Hiperbilirubinēmija	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ādas asiņošana	Retāk
Alopēcija	Bieži
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Hemartroze	Nav zināms
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Genitouroloģiska asiņošana, tai skaitā hematūrija	Retāk
Vispārīgi traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	
Injekcijas vietas asiņošana	Nav zināms
Asiņošana katetra ievietošanas vietā	Nav zināms
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām sastītas komplikācijas	
Traumatiska asiņošana	Retāk
Asiņošana griezuma vietā	Nav zināms

Asiņošanas reakcijas

Divos III fāzes pētījumos VTE ārstēšanas un recidivējošas VTE profilakses indikācijām pediatriskiem pacientiem kopumā 7 pacientiem (2,1 %) bija apjomīgas asiņošanas gadījums, 5 pacientiem (1,5 %) - klīniski nozīmīgs neapjomīgas asiņošanas gadījums un 75 pacientiem (22,9 %) - viegls asiņošanas gadījums. Asiņošanas gadījumu biežums kopumā bija lielāks vecākajā vecuma grupā (no 12 līdz < 18 gadiem: 28,6 %) nekā jaunākajās vecuma grupās (no dzimšanas līdz < 2 gadiem: 23,3 %; no 2 līdz < 12 gadiem: 16,2 %). Apjomīga vai smaga asiņošana neatkarīgi no tās lokalizācijas var izraisīt invaliditāti, apdraudēt dzīvību vai pat izraisīt letālu iznākumu.

Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrēšanas. Tas ļauj nepārtraukti uzraudzīt zāļu ieguvumu/riska attiecību. Veselības aprūpes speciālisti tiek aicināti ziņot par jebkādam iespējamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Dabigatrāna eteksilāta devas, kas pārsniedz ieteiktās, pakļauj pacientu paaugstinātam asiņošanas riskam.

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, koagulācijas testi var palīdzēt noteikt asiņošanas risku (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Kalibrēts kvantitatīvs dTT tests vai atkārtoti dTT mērījumi ļauj prognozēt laiku, kad tiks sasniegts noteikts dabigatrāna līmenis (skatīt 5.1. apakšpunktu), arī tad, ja ir uzsākti papildu pasākumi, piemēram, dialīze.

Pārmērīgas antikoagulācijas gadījumā var būt nepieciešams pārtraukt ārstēšanu ar dabigatrāna eteksilātu. Tā kā dabigatrāns galvenokārt izdalās caur nierēm, jāuztur atbilstoša diurēze. Tā kā saistīšanās ar olbaltumvielām ir zema, dabigatrānu var dializēt; klīniskajos pētījumos ir ierobežota klīniskā pieredze, lai pierādītu šīs pieejas lietderību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Asiņošanas komplikāciju ārstēšana

Hemorāģisku komplikāciju gadījumā ārstēšana ar dabigatrāna eteksilātu jāpārtrauc un jāizpēta asiņošanas avots. Atkarībā no klīniskās situācijas pēc ārsta ieskatiem jāveic atbilstoša atbalstoša ārstēšana, piemēram, ķirurģiska hemostāze un asins tilpuma aizstāšana.

Pieaugušiem pacientiem situācijās, kad nepieciešama ātra dabigatrāna antikoagulanta efekta atcelšana, ir pieejams specifisks dabigatrāna darbību neitralizējošas zāles (idarucizumabs), kas antagonizē dabigatrāna farmakodinamisko iedarbību. Idarucizumaba efektivitāte un drošība pediatrikajiem pacientiem nav pierādīta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Var ņemt vērā koagulācijas faktoru koncentrātus (aktivētus vai neaktivētus) vai rekombinantu VIIa faktoru. Ir daži eksperimentāli pierādījumi, kas apstiprina šo zāļu nozīmi dabigatrāna antikoagulanta efekta maiņā, taču dati par to lietderību klīniskos apstākļos un arī par iespējamo atkārtotas trombembolijas risku ir ļoti ierobežoti. Pēc piedāvāto koagulācijas faktoru koncentrātu lietošanas koagulācijas testi var kļūt neuzticami. Interpretējot šos testus, jāievēro piesardzība. Jāapsver arī trombocītu koncentrātu ievadīšana gadījumos, kad ir trombocitopēnija vai ir lietoti ilgstošas darbības antiagreganti. Jebkāda simptomātiskā ārstēšana jāveic saskaņā ar ārsta vērtējumu.

Atkarībā no vietējās pieejamības apjomīgas asiņošanas gadījumā jāapsver koagulācijas speciālista konsultācija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

Dabigatrāna eteksilāts ir mazmolekulāras priekšzāles, kurām nav nekādas farmakoloģiskas aktivitātes. Pēc perorālas lietošanas dabigatrāna eteksilāts strauji uzsūcas un plazmā un aknās esterāžu katalizētas hidrolīzes rezultātā pārvēršas par dabigatrānu. Dabigatrāns ir spēcīgs, konkurējošs, atgriezenisks tiešais trombīna inhibitors un ir galvenā aktīvā viela plazmā.

Tā kā trombīns (serīna proteāze) koagulācijas kaskādes laikā nodrošina fibrinogēna pārvēršanos fibrīnā, tā inhibīcija novērš trombu veidošanos. Dabigatrāns inhibē brīvo trombīnu, ar fibrīnu saistīto trombīnu un trombīna ierosināto trombocītu agregāciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

In vivo un *ex vivo* pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīta dabigatrāna antitrombotiskā efektivitāte un antikoagulanta aktivitāte pēc intravenozas ievadīšanas un dabigatrāna eteksilāta antikoagulanta aktivitāte pēc perorālas ievadīšanas dažādos trombozes dzīvnieku modeļos.

Pamatojoties uz II fāzes pētījumiem, pastāv skaidra korelācija starp dabigatrāna koncentrāciju plazmā un antikoagulanta iedarbības pakāpi. Dabigatrāns paildzina trombīna laiku (*thrombin time* - TT), ECT un

aPTT.

Kalibrētais kvantitatīvais atšķaidītā TT (dTT) tests ļauj novērtēt dabigatrāna koncentrāciju plazmā, ko var salīdzināt ar paredzamo dabigatrāna koncentrāciju plazmā. Ja kalibrētā dTT testa rezultāts ir dabigatrāna koncentrācija plazmā, kas ir uz vai zem kvantitatīvās noteikšanas robežas, jāapsver papildu koagulācijas tests, piemēram, TT, ECT vai aPTT.

ECT var nodrošināt tiešu trombīna tiešo inhibitoru aktivitātes tiešu mērījumu.

APTT tests ir plaši pieejams un sniedz aptuvenu norādi par antikoagulācijas intensitāti, kas sasniegta ar dabigatrānu. Tomēr aPTT testam ir ierobežota jutība, un tas nav piemērots precīzai antikoagulanta iedarbības kvantitatīvai noteikšanai, īpaši, ja ir augsta dabigatrāna koncentrācija plazmā. Lai gan augstas aPTT vērtības jāinterpretē piesardzīgi, augsta aPTT vērtība norāda, ka pacientam ir antikoagulācija.

Kopumā var pieņemt, ka šie antikoagulanta aktivitātes rādītāji var atspoguļot dabigatrāna līmeni un var sniegt norādes asiņošanas riska novērtēšanai, t. i., ja tiek pārsniegta 90. procentīle dabigatrāna minimālām līmenim vai koagulācijas testam, piemēram, aPTT, kas mērīts minimālā līmenī (aPTT robežvērtības skatīt 4.4. apakšpunkta 4. tabulas 4. punktā), tiek uzskatīts, ka tas ir saistīts ar paaugstinātu asiņošanas risku.

VTE primārā profilakse ortopēdiskajā ķirurģijā

Līdzsvara stāvoklī (pēc 3. dienas) dabigatrāna ģeometriskā vidējā maksimālās koncentrācija plazmā, izmērīta aptuveni 2 stundas pēc 220 mg dabigatrāna eteksilāta lietošanas, bija 70,8 ng/ml, ar diapazonu 35,2- 162 ng/ml (25th - 75. procentiles diapazons). Dabigatrāna ģeometriskā vidējā zemākā koncentrācija, izmērīta dozēšanas intervāla beigās (t. i., 24 stundas pēc 220 mg dabigatrāna devas lietošanas), vidēji bija 22,0 ng/ml, ar diapazonu 13,0- 35,7 ng/ml (25th - 75. procentiles diapazons).

Īpašā pētījumā, kas tika veikts tikai pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss, CrCL, 30- 50 ml/min), kuri tika ārstēti ar dabigatrāna eteksilātu 150 mg QD, dabigatrāna vidējā ģeometriskā koncentrācija, kas tika izmērīta devu intervāla beigās, bija vidēji 47,5 ng/ml, ar diapazonu 29,6- 72,2 ng/ml (25.- 75. procentiles diapazons).

Pacientiem, kuri VTE profilaksei pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas tiek ārstēti ar 220 mg dabigatrāna eteksilātu vienu reizi dienā,

- 90. procentīle dabigatrāna koncentrācijai plazmā bija 67 ng/ml, nosakot minimālajā līmenī (20- 28 stundas pēc iepriekšējās devas) (skatīt 4.4. un 4.9. apakšpunktu),
- aPTT 90. procentīle minimālajā līmenī (20- 28 stundas pēc iepriekšējās devas) bija 51 sekunde, kas ir 1,3 reizes lielāka par normas augšējo robežu.

Pacientiem, kuri tika ārstēti VTE profilaksei pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas ar 220 mg dabigatrāna eteksilātu vienu reizi dienā, ECT netika mērīta.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Etniskā izcelsme

Netika novērotas klīniski nozīmīgas etniskās atšķirības starp baltās rases parstāvjiem, afroamerikāņiem, latīņamerikāņiem, japāņiem un ķīniešiem.

VTE profilakses klīniskie pētījumi pēc lielo locītavu protezēšanas operācijām

Divos lielos randomizētos, paralēlu grupu, dubultmaskētos, devas apstiprinošos pētījumos pacientiem, kuriem tika veikta plānveida liela apjoma ortopēdiska operācija (vienā - ceļa locītavas protezēšanas operācija, otrā - gūžas locītavas protezēšanas operācija), tika ievadīts 75 mg vai 110 mg dabigatrāna eteksilāta 1- 4 stundu laikā pēc operācijas, pēc tam 150 mg vai 220 mg vienu reizi dienā, ja ir nodrošināta hemostāze, vai arī 40 mg enoksaparīna dienu pirms operācijas un pēc tam katru dienu. RE-MODEL pētījumā (ceļa locītavas protezēšana) ārstēšana ilga 6- 10 dienas, bet RE-NOVATE pētījumā (gūžas locītavas protezēšana) - 28- 35 dienas. Kopumā tika ārstēti attiecīgi 2 076 pacienti (ceļa locītava)

un 3 494 pacienti (gūžas locītava).

Primārais mērķa kritērijs abos pētījumos bija kopējais VTE rādītājs (ieskaitot plaušu emboliju (PE), proksimālo un distālo dziļo vēnu trombozi (DVT), neatkarīgi no tā, vai tā bija simptomātiska vai asimptomātiska, kas konstatēta ar rutīnas venogrāfijas metodi) un jebkāda cēloņa izraisīta mirstība. Sekundārais mērķa kritērijs, ko uzskata par klīniski nozīmīgāku, bija masīvas VTE (iekļauj PE un proksimālo DVT, neatkarīgi no tā, vai tā bija simptomātiska vai asimptomātiska, kas konstatēta ar rutīnas venogrāfijas metodi) un ar VTE saistītas mirstības kombinācija.

Abu pētījumu rezultāti parādīja, ka 220 mg un 150 mg dabigatrāna eteksilāta antitrombotiskā iedarbība statistiski nav zemāka par enoksaparīna antitrombotisko iedarbību attiecībā uz kopējo VTE un jebkāda cēloņa izraisītu mirstību. Nozīmīgas VTE biežuma un ar VTE saistītas mirstības punktu aplēses 150 mg devas gadījumā bija nedaudz sliktākas nekā enoksaparīna gadījumā (13. tabula). Labāki rezultāti tika novēroti, lietojot 220 mg devu, kur masīvas VTE gadījuma punktveida novērtējums bija nedaudz labāks nekā enoksaparīna (13. tabula).

Klīniskie pētījumi veikti pacientu populācijā ar vidējo vecumu > 65 gadi.

3. fāzes klīniskajos pētījumos nekonstatēja efektivitātes un drošuma atšķirības starp vīriešiem un sievietēm.

RE-MODEL un RE-NOVATE pētītajā pacientu populācijā (5 539 ārstēti pacienti) 51 % pacientu vienlaikus bija hipertensija, 9 % - diabēts, 9 % - koronāro artēriju slimība un 20 % - vēnu mazspēja. Neviena no šīm slimībām neietekmēja dabigatrāna ietekmi uz VTE profilaksi vai asiņošanas biežumu.

Dati par masīvas VTE un ar VTE saistītas mirstības mērķa kritēriju bija viendabīgi attiecībā uz primāro efektivitātes mērķa kritēriju un ir parādīti 13. tabulā.

Dati par kopējā VTE rādītāja un mirstības jebkāda cēloņa dēļ mērķa kritēriju ir

parādīti 14. tabulā. Koriģētie dati par apjomīgas asiņošanas mērķa kritēriju ir

parādīti 15. tabulā.

13. tabula. Analīze par nozīmīgu VTE un ar VTE saistītu mirstību 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. Analīze par kopējo VTE rādītāju un mirstību jebkāda cēloņa dēļ ārstēšanas periodā RE-NOVATE un RE-MODEL 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. Nozīmīgi asiņošanas gadījumi atkarībā no ārstēšanas atsevišķi RE-MODEL un RE-NOVATE pētījumā

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
Lielas asiņošanas gadījumu skaits	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (ceļa locītava)			
Ārstētie pacienti N	679	703	694
Lielas asiņošanas gadījumu skaits	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Klīniskie pētījumi trombembolijas profilaksei pacientiem ar sirds vārstuļu protēzēm

II fāzes pētījumā tika pētīts dabigatrāna eteksilāts un varfarīns 252 pacientiem, kuriem nesen veikta mehāniskā sirds vārstuļa protezēšanas operācija (t. i., pašreizējās hospitalizācijas laikā), un pacientiem, kuriem mehāniskā sirds vārstuļa protezēšana veikta pirms vairāk nekā trim mēnešiem. Lietojot dabigatrāna eteksilātu, novēroja vairāk trombembolisku notikumu (galvenokārt insulta un simptomātiskas/asimptomātiskas vārstuļa protēzes trombozes gadījumi) un vairāk asiņošanas gadījumu, nekā lietojot varfarīnu. Pacientiem agrīnā pēcoperācijas periodā liela asiņošana izpaudās galvenokārt kā hemorāģiski perikarda izsvīdumi, īpaši pacientiem, kuri agri (t.i., 3. dienā) pēc sirds vārstuļa protezēšanas operācijas sāka lietot dabigatrāna eteksilātu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Klīniskie pētījumi par VTE profilaksi pēc lielo locītavu protezēšanas operācijām

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar dabigatrāna eteksilātu visās pediatriskās populācijas apakšgrupās trombembolisku notikumu profilaksei attiecībā uz VTE primāras profilakses indikāciju pacientiem, kuriem veikta plānveida pilnīga gūžas locītavas vai ceļa locītavas protezēšanas operācija (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

VTE ārstēšana un recidivējošas VTE profilakse pediatriskajiem pacientiem

DIVERSITY pētījums tika veikts, lai pierādītu dabigatrāna eteksilāta efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar standarta aprūpi (SA) VTE ārstēšanai pediatriem pacientiem no dzimšanas līdz 18 gadu vecumam. Pētījums tika plānots kā atklāts, randomizēts, paralēlu grupu pētījums vismaz līdzvērtīgas iedarbības novērtēšanai. Pacienti tika attiecībā 2:1 shēmas, lai saņemtu vai nu dabigatrāna eteksilātu vecumam atbilstošā zāļu formā (kapsulas, apvalkotās granulas vai šķīdumu iekšķīgai lietošanai) (devas pielāgotas vecumam un svaram), vai arī SA, ko veidoja mazmolekulārie heparīni (*low molecular weight heparins*- LMWH) vai K vitamīna antagonisti (KVA), vai fondaparīnukss (1 pacients 12 gadu vecumā). Primārais mērķa kritērijs bija salikts mērķa kritērijs- bija kombinēts un ietvēra pacientus ar pilnīgu tromba izzušanu, VTE recidīva neesamību un ar VTE saistītas mirstības neesamību. Neiekļaušanas kritēriji ietvēra aktīvu meningītu, encefalītu un intrakraniālu abscesu.

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

No 267 randomizētajiem pacientiem 81 pacients (45,8 %) dabigatrāna eteksilāta grupā un 38 pacienti (42,2 %) SA grupā atbilda saliktā primārā mērķa kritērijiem (pilnīga tromba izzušana, VTE recidīva neesamība un ar VTE saistītas mirstības neesamība). Attiecīgā rādītāja atšķirības liecināja, ka dabigatrāna eteksilāts ir vismaz līdzvērtīgs SA. Konsekventi rezultāti kopumā tika novēroti arī dažādās apakšgrupās: ārstēšanas efekts būtiski neatšķīrās starp apakšgrupām pēc vecuma, dzimuma, reģiona un noteiktu riska faktoru klātbūtnes. Attiecībā uz 3 dažādiem vecuma slāņiem to pacientu īpatsvars, kuri sasniegta primāro efektivitātes mērķa kritēriju, dabigatrāna eteksilāta un SA grupā bija attiecīgi 13/22 (59,1 %) un 7/13 (53,8 %) pacientiem 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.

Pēc korekcijas masīva asiņošana tika konstatēta 4 pacientiem (2,3 %) dabigatrāna eteksilāta grupā un 2 pacientiem (2,2 %) SA grupā. Laikā līdz pirmajai masīvajai asiņošanai nebija statistiski nozīmīgas atšķirības. Trīsdesmit astoņiem pacientiem (21,6 %) dabigatrāna eteksilāta grupā un 22 pacientiem (24,4 %) SA grupā tika konstatēts jebkāds apstiprināts asiņošanas gadījums, no kuriem lielākā daļa tika klasificēti kā maznozīmīgi. Kombinētais mērķa kritērijs, kas ietvēra konstatētas masīvas asiņošanas koriģēto rādītāju un klīniski nozīmīgu nelielu asiņošanu (*clinically relevant non-major* - CRNM) (ārstēšanas laikā) - tika ziņots 6 (3,4%) pacientiem dabigatrāna eteksilāta grupā un 3 (3,3%) pacientiem SA grupā.

Lai novērtētu dabigatrāna eteksilāta drošumu recidivējošas VTE profilaksei pediatriem pacientiem vecumā no dzimšanas līdz 18 gadiem, tika veikts atklāts, vienas grupas, daudzcentru, prospektīvs kohortu III fāzes drošuma pētījums (1160.108). Pētījumā drīkstēja iekļaut pacientus, kuriem pēc sākotnējās ārstēšanas pabeigšanas apstiprinātas VTE gadījumā (vismaz 3 mēnešus) vai pēc DIVERSITY pētījuma pabeigšanas bija nepieciešama turpmāka antikoagulācija klīniska riska faktora klātbūtnes dēļ. Atbilstošie pacienti saņēma vecumam un ķermeņa masai pielāgotas dabigatrāna eteksilāta devas, lietojot vecumam atbilstošu zāļu formu (kapsulas, apvalkotās granulas vai šķīdumu iekšķīgai lietošanai), līdz klīniskais riska faktors izzuda vai ne ilgāk kā 12 mēnešus. Pētījuma primārie mērķa kritēriji ietvēra VTE recidīvu, masīvu un nelielu asiņošanu un mirstību (kopējo un ar trombotiskiem vai trombemboliskiem notikumiem saistīto) pēc 6 un 12 mēnešiem. Iznākuma notikumus koriģēja neatkarīga maskēta vērtēšanas komiteja.

Kopumā pētījumā iesaistījās 214 pacienti; no tiem 162 pacienti 1. vecuma grupā (no 12 līdz mazāk nekā 18 gadu vecumam), 43 pacienti 2. vecuma grupā (no 2 līdz mazāk nekā 12 gadu vecumam) un 9 pacienti 3. vecuma grupā (no dzimšanas līdz mazāk nekā 2 gadu vecumam). Ārstēšanas periodā 3 pacientiem (1,4 %) pirmo 12 mēnešu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas bija ar slēdzienu apstiprināta atkārtota VTE. Par apstiprinātu asiņošanu ārstēšanas perioda laikā tika ziņots 48 pacientiem (22,5 %) pirmajos 12 mēnešos. Lielākā daļa asiņošanas gadījumu bija maznozīmīgi. Pirmajos 12 mēnešos 3 pacientiem (1,4 %) bija novēroti masīvas asiņošanas gadījumi, kas apstiprināti ar slēdzienu. Pirmajos 12 mēnešos 3 pacientiem (1,4 %) tika ziņots par apstiprinātu CRNM asiņošanu. Neviena nāves gadījums ārstēšanas laikā nenotika. Ārstēšanas perioda laikā 3 pacientiem (1,4 %) pirmo 12 mēnešu laikā attīstījās posttrombotiskais sindroms (PTS) vai PTS pasliktinājās.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc perorālas lietošanas dabigatrāna eteksilāts ātri un pilnībā pārvēršas par dabigatrānu, kas ir aktīvā forma plazmā. Dabigatrāna eteksilāta priekšzāļu šķelšanās esterāžu katalizētas hidrolīzes ceļā līdz aktīvajam dabigatrānam ir dominējošā metabolisma reakcija. Dabigatrāna absolūtā biopieejamība pēc

perorālas dabigatrāna eteksilāta lietošanas bija aptuveni 6,5 %. Pēc dabigatrāna eteksilāta perorālas lietošanas veseliem brīvprātīgajiem dabigatrāna farmakokinētiskajam profilam plazmā ir raksturīga koncentrācijas plazmā strauja palielināšanās, $C_{\max}$ sasniedzot 0,5 līdz 2,0 stundu laikā pēc lietošanas.

Uzsūkšanās

Pētījumā, kurā tika vērtēta dabigatrāna eteksilāta uzsūkšanās pēc operācijas, 1- 3 stundas pēc operācijas tika konstatēta salīdzinoši lēna uzsūkšanās salīdzinājumā ar veseliem brīvprātīgajiem, ar vienmērīgu koncentrācijas plazmā-laika profilu bez augstas maksimālās koncentrācijas plazmā. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 6 stundas pēc zāļu lietošanas pēcoperācijas periodā tādu veicinošu faktoru dēļ kā anestēzija, kuņģa un zarnu trakta parēze un ķirurģiska iedarbība, kas nav atkarīgi no perorālo zāļu sastāva. Turpmākā pētījumā tika pierādīts, ka lēna un aizkavēta uzsūkšanās parasti ir tikai operācijas dienā. Turpmākajās dienās dabigatrāna uzsūkšanās ir ātra, un maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 2 stundas pēc zāļu lietošanas.

Ēdiens neietekmē dabigatrāna eteksilāta biopieejamību, bet par 2 stundām aizkavē maksimālās koncentrācijas plazmā sasniegšanas laiku.

$C_{\max}$ un AUC bija proporcionāli devai.

Perorālā biopieejamība var palielināties par 75 % pēc vienreizējas devas lietošanas un par 37 % līdzsvara stāvoklī, salīdzinot ar standarta kapsulas sastāvu, ja granulas tiek lietotas bez hidroksipropilmetilcelulozes (HPMC) kapsulas apvalka. Tādēļ HPMC kapsulu integritāte klīniskajā lietošanā vienmēr jāsaglabā, lai izvairītos no nejauši palielinātas dabigatrāna eteksilāta biopieejamības (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Tika novērota zema (34- 35 %) no koncentrācijas neatkarīga dabigatrāna saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām. Dabigatrāna izklijas tilpums 60 - 70 l pārsniedza kopējo ūdens tilpumu organismā, kas norāda uz mērenu dabigatrāna izklijas audos.

Biotransformācija

Dabigatrāna metabolisms un izdalīšanās tika pētīta pēc vienreizējas intravenozas radioaktīvi iezīmētas dabigatrāna devas lietošanas veseliem vīriešiem. Pēc intravenozas devas ievadīšanas dabigatrāna radioaktivitāte galvenokārt izdalījās ar urīnu (85 %). Ar fēcēm izdalījās 6 % no ievadītās devas. Kopējās radioaktivitātes atgūšana bija 88- 94 % no ievadītās devas līdz 168 stundām pēc devas ievadīšanas.

Dabigatrāns ir pakļauts konjugācijai, veidojot farmakoloģiski aktīvus acilglikuronīdus. Pastāv četri pozicionālie izomēri, 1-O, 2-O, 3-O, 3-O, 4-O-aceilglikuronīdi, katrs veido mazāk nekā 10 % no kopējā dabigatrāna daudzuma plazmā. Citu metabolītu zīmes bija nosakāmas tikai ar ļoti jutīgām analītiskajām metodēm. Dabigatrāns galvenokārt neizmainītā veidā izdalās ar urīnu ar ātrumu aptuveni 100 ml/min, kas atbilst glomerulārās filtrācijas ātrumam.

Eliminācija

Dabigatrāna koncentrācija plazmā veseliem gados vecākiem cilvēkiem uzrādīja bieksponenciālu samazināšanos ar vidējo terminālo pusperiodu 11 stundas. Pēc vairāku devu lietošanas tika novērots aptuveni 12- 14 stundu terminālais pusperiods. Pusperiods bija neatkarīgs no devas. Pusperiods pagarinās, ja ir traucēta nieru darbība, kā norādīts 16. tabulā.

Īpašas pacientu grupas

Nieru mazspēja

I fāzes pētījumos dabigatrāna iedarbība (AUC) pēc dabigatrāna eteksilāta perorālas lietošanas pieaugušiem brīvprātīgajiem ar vidēji smagu nieru mazspēju (CrCL no 30 līdz 50 ml/min) ir aptuveni 2,7 reizes lielāka nekā tiem, kam nav nieru mazspējas.

Nelielam skaitam pieaugušo brīvprātīgo ar smagu nieru mazspēju (CrCL 10- 30 ml/min) dabigatrāna

iedarbība (AUC) bija aptuveni 6 reizes lielāka un pusperiods aptuveni 2 reizes ilgāks nekā populācijā bez nieru mazspējas (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

16. tabula, Kopējais dabigatrāna eliminācijas pusperiods veseliem cilvēkiem un cilvēkiem ar nieru darbības traucējumiem

Glomerulu filtrācijas ātrums (CrCL _{cr}) [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 ekspozīcija (pie minimālās un maksimālās koncentrācijas) tika novērtēta prospektīvā atklātā randomizētā farmakokinētikas pētījumā NVAF pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (definēti kā kreatinīna klīrenss [CrCl] 15- 30 ml/min), kuri saņēma dabigatrāna eteksilātu 75 mg divas reizes dienā. Lietojot šādu shēmu, vidējā ģeometriskā minimālā koncentrācija bija 155 ng/ml (gCV 76,9 %), kas bija nosakāma tieši pirms nākamās devas lietošanas, un vidējā ģeometriskā maksimālā koncentrācija bija 202 ng/ml (gCV 70,6 %), kas bija nosakāma divas stundas pēc pēdējās devas lietošanas.

Dabigatrāna klīrenss ar hemodialīzes palīdzību tika pētīts 7 pieaugušiem pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (ESRD) bez priekškambaru fibrilācijas. Dialīze tika veikta ar 700 ml/min dialīzes plūsmas ātrumu, četru stundu ilgumu un asins plūsmas ātrumu 200 ml/min vai 350- 390 ml/min. Tādējādi tika izvadīti attiecīgi 50 % līdz 60 % dabigatrāna koncentrācijas. Dializējot izvadītās vielas daudzums ir proporcionāls asins plūsmas ātrumam līdz asins plūsmas ātrumam 300 ml/min. Dabigatrāna antikoagulējošā aktivitāte samazinājās, samazinoties koncentrācijai plazmā, un procedūra neietekmēja PK/PD attiecību.

Gados vecāki pacienti

Īpašos I fāzes farmakokinētikas pētījumos gados vecākiem cilvēkiem novēroja, ka AUC palielinās par 40- 60 % un C_{max} - par vairāk nekā 25 %, salīdzinot ar gados jauniem cilvēkiem.

RE-LY pētījumā tika apstiprināta vecuma ietekme uz dabigatrāna iedarbību - aptuveni par 31 % augstāka minimālā koncentrācija ≥ 75 gadus veciem cilvēkiem un par aptuveni 22 % zemāka minimālā koncentrācija < 65 gadus veciem cilvēkiem, salīdzinot ar personām vecumā no 65 līdz 75 gadiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

12 pieaugušiem cilvēkiem ar vidēji smagu aknu mazspēju (*Child Pugh B*) salīdzinājumā ar 12 personām kontroles grupā dabigatrāna iedarbība nemainījās (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ķermeņa masa

Pieaugušiem pacientiem ar ķermeņa masu > 100 kg, salīdzinot ar 50- 100 kg, dabigatrāna zemākā koncentrācija bija par aptuveni 20 % zemāka. Lielākā daļa (80,8 %) pētāmo personu bija ķermeņa masas kategorijā no ≥ 50 kg līdz < 100 kg, un izteiktas atšķirības netika konstatētas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Ir pieejami ierobežoti klīniskie dati par pieaugušiem pacientiem, kuru ķermeņa masa ir < 50 kg.

Dzimums

Aktīvās vielas iedarbība VTE primārās profilakses pētījumos sievietēm bija aptuveni par 40-50 % lielāka, un devas pielāgošana nav ieteicama.

Etniskā izcelsme

Dabigatrāna farmakokinētikā un farmakodinamikā netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības starp baltās rases, afroamerikāņu, spāņu, japāņu un ķīniešu pacientiem.

Pediatriskā popuācija

Perorāli lietojot dabigatrāna eteksilātu saskaņā ar protokolā noteikto dozēšanas algoritmu, iedarbība bija tādā diapazonā, kāds novērots pieaugušajiem ar DVT/ PE. Pamatojoties uz pētījumu DIVERSITY un 1160.108 farmakokinētikas datu apkopoto analīzi, novērotā vidējā ģeometriskā ekspozīcija 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 pediatriskajiem VTE pacientiem.

Farmakokinētiskā mijiedarbība

In vitro mijiedarbības pētījumi neuzrādīja citohroma P450 galveno izoenzīmu inhibīciju vai indukciju. To apstiprināja *in vivo* pētījumi ar veselīgiem brīvprātīgajiem, kuros netika konstatēta mijiedarbība starp šo terapiju un šādām aktīvajām vielām: atorvastatīnu (CYP3A4), digoksīnu (P-gp transportiera mijiedarbība) un diklofenaku (CYP2C9).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskie dati neliecina par īpašu risku cilvēkiem, pamatojoties uz parastajiem farmakoloģiskās drošības, atkārtotu devu toksicitātes un genotoksicitātes pētījumiem.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos novēroto ietekmi izraisīja dabigatrāna pastiprinātā farmakodinamiskā iedarbība.

Lietojojot 70 mg/kg (5 reizes pārsniedza iedarbību plazmā pacientiem), tika novērota ietekme uz mātīšu auglību, kas izpaudās kā implantāciju skaita samazināšanās un pirmsimplantācijas zudumu skaita palielināšanās. Lietojot mātītēm toksiskas devas (5 līdz 10 reizes pārsniedza iedarbības līmeni plazmā pacientiem), žurkām un trušiem novēroja augļa ķermeņa masas un dzīvotspējas samazināšanos, kā arī augļa variāciju palielināšanos. Pre- un postnatālajā pētījumā lietojot mātītēm toksiskas devas (atbilst plazmas ekspozīcijas līmenim, kas 4 reizes pārsniedz pacientiem novēroto), tika novērota augļu mirstības palielināšanās.

Ar Han Wistar žurkām veiktajā juvenilās toksicitātes pētījumā mirstība bija saistīta ar asiņošanas gadījumiem pie līdzīgas iedarbības, ar kādu asiņošana tika novērota pieaugušiem dzīvniekiem. Uzska, ka gan pieaugušām, gan jaunām žurkām mirstība ir saistīta ar dabigatrāna pastiprināto farmakoloģisko aktivitāti saistībā ar mehāniskā spēka iedarbību devas lietošanas un pārvietošanas laikā. Juvenilās toksicitātes pētījuma dati neliecināja ne par paaugstinātu toksicitātes jutīgumu, ne arī par juveniliem dzīvniekiem specifisku toksicitāti.

Toksikoloģijas pētījumos ar žurkām un pelēm visā to dzīves garumā netika iegūti pierādījumi par dabigatrāna tumorigenitātes potenciālu līdz maksimālajām devām 200 mg/kg.

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Vīnskābe
Hidroksipropilceluloze
Talks
Hipromeloze

Kapsulas apvalks

Kālija hlorīds
Karagināns
Titāna dioksīds (E171)
Hipromeloze

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Blisteris

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blisteris

OPA-Al-PVH/Al blisteris, kas satur 10, 30 vai 60 cietās kapsulas.

OPA-Al-PVH/Al perforēti dozējamu devu blisteru iepakojumi, kas satur 10 x 1, 30 x 1 un 60 x 1 cietās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Visas neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Vācija

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 19 februāris 2024
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

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 Teva 110 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 110 mg dabigatrāna eteksilāta (*dabigatran etexilate*) (mesilāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula

1. izmēra (aptuveni 19 mm), gaiši zils necaurspīdīgs vāciņš un gaiši zils necaurspīdīgs korpuss, cietā kapsula, pildīta ar baltām līdz dzeltenīgām peletēm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Venozo trombembolisko notikumu (VTE) primārā profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem veikta plānveida gūžas locītavas vai ceļa locītavas totālā protezēšanas operācija.

Insulta un sistēmiskās embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju (NVAF), kuriem ir viens vai vairāki riska faktori, piemēram, iepriekšējs insults vai pārejoša išēmiska lēkme (TIA); vecums ≥ 75 gadi; sirds mazspēja (NYHA $\geq$ II klase); cukura diabēts; hipertensija.

Dziļo vēnu trombozes (dziļo vēnu trombozes) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana un atkārtotu saslimšanu profilakse.

DVT un PE pieaugušajiem.

VTE ārstēšana un atkārtotas VTE profilakse pediatriem pacientiem no brīža, kad bērns spēj norīt mīkstu ēdienu, līdz vecumam, kas mazāks par 18 gadiem.

Vecumam atbilstošas zāļu formas skatīt 4.2. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Dabigatran etexilate Teva kapsulas var lietot pieaugušie un pediatriem pacienti vecumā no 8 gadiem, kuri spēj norīt kapsulas veselas. Attiecīgajā dozēšanas tabulā norādītā zāļu deva jānozīmē, ņemot vērā bērna ķermeņa masu un vecumu.

Tīrgū ir pieejamas arī citas, vecumam atbilstošas zāļu formas, kas paredzētas bērnu līdz 8 gadu vecumam ārstēšanai:

- Šai populācijai var būt piemērotākas citas zāļu formas, piemēram, apvalkotās granulas, kuras var lietot bērniem, kas jaunāki par 12 gadiem, tiklīdz bērns spēj norīt mīkstu pārtiku;
- citas zāļu formas, piemēram, pulveri un šķīdinātāju iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai, drīkst lietot tikai bērniem līdz 1 gada vecumam.

Primārā VTE profilakse ortopēdiskajā ķirurģijā

Ieteicamās dabigatrāna eteksilāta devas un terapijas ilgums VTE primārajai profilaksei ortopēdiskās ķirurģijas gadījumā ir norādīts 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamās devas un terapijas ilgums VTE primārajai profilaksei ortopēdiskajā ķirurģijā.

	Ārstēšanas uzsākšana operācijas dienā 1- 4 stundas pēc operācijas	Uzturošā deva, sākot ar pirmo dienu pēc operācijas	Uzturošās devas ilgums
Pacienti pēc ceļa locītavas plānveida protezēšanas	viena 110 mg dabigatrāna eteksilāta kapsula	220 mg dabigatrāna eteksilāta vienu reizi dienā divu 110 mg kapsulu veidā. 110 mg	10 dienas
Pacienti pēc gūžas locītavas plānveida protezēšanas			28 - 35 dienas
<u>Ieteicama devas samazināšanai</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 divu 75 mg kapsulu veidā	10 dienas (ceļa locītavas protezēšana) vai 28 - 35 dienas (gūžas locītavas protezēšana)
Pacienti, kuri vienlaikus saņem verapamilu*, amiodaronu, hinidīnu			
Pacienti vecumā no 75 gadiem			

* Informāciju par pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar verapamilu, skatīt "Īpašas populācijas".

Ja hemostāze nav nodrošināta, abu operāciju gadījumā ārstēšanas uzsākšana jāatliek. Ja ārstēšana netiek uzsākta operācijas dienā, tad ārstēšana jāuzsāk ar 2 kapsulām vienu reizi dienā.

Nieru darbības novērtējums pirms ārstēšanas ar dabigatrāna eteksilātu un tās laikā

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

- Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar dabigatrāna eteksilātu jānovērtē nieru funkcija, aprēķinot kreatinīna klīrensu (CrCL), lai izslēgtu pacientus ar smagiem nieru darbības traucējumiem (t. i., CrCL < 30 ml/min) (skatīt 4.3., 4.4 un 5.2. apakšpunktu).
- Nieru funkcija jānovērtē arī tad, ja ir aizdomas par nieru funkcijas pasliktināšanos ārstēšanas laikā (piemēram, hipovolēmija, dehidratācija un dažu zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumā).

Metode, kas jāizmanto, lai novērtētu nieru funkciju (CrCL ml/min), ir Kokrofta-Golta (*Cockcroft-Gault*) metode.

Izlaista deva

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

Nedrīkst lietot dubultu devu, lai kompensētu izlaistas atsevišķas devas.

Dabigatrāna eteksilāta lietošanas pārtraukšana

Ārstēšanu ar dabigatrāna eteksilātu nedrīkst pārtraukt bez ārsta konsultācijas. Pacienti jāinformē sazināties ar ārstējošo ārstu, ja viņiem rodas kuņģa-zarnu trakta simptomi, piemēram, dispepsija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pāreja

No ārstēšanas ar dabigatrāna eteksilātu uz parenterālu antikoagulantu:

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

Parenterālie antikoagulanti dabigatrāna eteksilātam:

Parenterālā antikoagulanta lietošana jāpārtrauc un dabigatrāna eteksilāta lietošana jāuzsāk 0- 2 stundas pirms laika, kad būtu jāsaņem nākamā alternatīvās terapijas deva, vai nepārtrauktas terapijas (piemēram, intravenoza nefrakcionēta heparīna (NFH) lietošanas pārtraukšanas gadījumā (skatīt apakšpunktu 4.5).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Ārstēšana ar dabigatrāna eteksilātu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ($\text{CrCL} 30\text{--}50 \text{ ml/min}$) ieteicams samazināt devu. (skatīt 1. tabulu un 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Vienlaicīga dabigatrāna eteksilāta lietošana ar viegliem vai vidēji spēcīgiem P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoriem, t.i., amiodaronu, hinidīnu vai verapamilu.

Devas jāsamazina, kā norādīts 1. tabulā (skatīt arī 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Šādā situācijā dabigatrāna eteksilāts un šīs zāles jālieto vienlaicīgi.

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kuri vienlaikus tiek ārstēti ar verapamilu, jāapsver iespēja samazināt dabigatrāna eteksilāta devu līdz 75 mg dienā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem > 75 gadu vecumā ieteicams samazināt devu (skatīt 1. tabulu un 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Ķermeņa masa

Klīniskā pieredze pacientiem ar ķermeņa masu $< 50 \text{ kg}$ vai $> 110 \text{ kg}$, lietojot ieteiktās devas, ir ļoti ierobežota. Ņemot vērā pieejamos klīniskos un kinētikas datus, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu), bet ir ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzimums

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Dabigatrāna eteksilāts nav piemērots lietošanai pediatriskajā populācijā VTE primārās profilakses indikācijai pacientiem, kuriem veikta plānveida pilnīga gūžas locītavas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija.

Insulta un sistēmiskās embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar NVAF ar vienu vai vairākiem riska faktoriem (SPAF) Dziļās trombozes un PE ārstēšana un atkārtotas dziļās trombozes un PE profilakse pieaugušajiem (DVT/PE).

Ieteicamās dabigatrāna eteksilāta devas SPAF, DVT un PE indikācijām ir norādītas 2. tabulā.

2. tabula. Ieteicamās devas SPAF, DVT un PE gadījumā.

	Ieteicamās devas
Insulta un sistēmiskās embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar NVAF ar vienu vai vairākiem riska faktoriem (SPAF).	300 mg dabigatrāna eteksilāta vienā 150 mg kapsulā divas reizes dienā.
Dziļās trombu trombozes ārstēšana un PE, kā arī atkārtotas DVT un PE profilakse. pieaugušajiem (DVT/PE)	300 mg dabigatrāna eteksilāta, ko lieto kā vienu 150 mg kapsulu divas reizes dienā pēc ārstēšanas ar parenterālu antikoagulantu vismaz 5 dienas.
<i><u>Ieteicams samazināt devu</u></i>	
Pacienti vecumā ≥ 80 gadi	220 mg dabigatrāna eteksilāta dienas deva, ko lieto kā vienu 110 mg kapsulu divas reizes dienā.
Pacienti, kuri vienlaikus saņem verapamilu	
<i>Apsveramais devas samazinājums</i>	
Pacienti vecumā no 75 līdz 80 gadiem-	dabigatrāna eteksilāta 300 mg vai 220 mg dienas deva jāizvēlas, pamatojoties uz individuālu trombembolijas riska un asiņošanas riska novērtējumu.
Pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL 30- 50 ml/min)	
Pacienti ar gastrītu, ezofagītu vai gastroezofageālais reflukss	
Citi pacienti ar paaugstinātu asiņošanas risku	

DVT/PE gadījumā ieteikums lietot 220 mg dabigatrāna eteksilāta, lietojot vienu 110 mg kapsulu divas reizes dienā, ir balstīts uz farmakokinētisko un farmakodinamisko analīzi un nav pētīts šajā klīniskajā vidē. Skatīt tālāk un 4.4., 4.5., 5.1. un 5.2. apakšpunktu.

Dabigatrāna eteksilāta nepanesamības gadījumā pacienti jāinstruē nekavējoties konsultēties ar savu ārstējošo ārstu, lai viņus pārietu uz alternatīvām pieņemamām ārstēšanas iespējām ar priekškambaru fibrilāciju saistīta insulta un sistēmiskās embolijas profilaksei vai ar dziļo asinsvadu trombu/PE.

Nieru darbības novērtējums pirms ārstēšanas ar dabigatrāna eteksilātu un tās laikā

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

- Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar dabigatrāna eteksilātu jāaprēķina nieru funkcija, aprēķinot kreatinīna klīrensu (CrCL), lai izslēgtu pacientus ar smagiem nieru darbības traucējumiem (t. i., CrCL < 30 ml/min) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).
- Nieru funkcija jānovērtē arī tad, ja ir aizdomas par nieru funkcijas pasliktināšanos ārstēšanas laikā (piemēram, hipovolēmija, dehidratācija un dažu zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumā).

Papildu prasības pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem, kas vecāki par 15 gadiem.

75 gadi:

- Nieru funkcija ārstēšanas laikā ar dabigatrāna eteksilātu jānovērtē vismaz reizi gadā vai biežāk, ja tas nepieciešams noteiktās klīniskās situācijās, ja ir aizdomas, ka nieru funkcija varētu pasliktināties vai pavājināties (piemēram, hipovolēmija, dehidratācija un dažu zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumā).

Metode, kas jāizmanto, lai novērtētu nieru funkciju (CrCL ml/min), ir Kokrofta-Golta (*Cockcroft-Gault*)

metode.

Lietošanas ilgums

Dabigatrāna eteksilāta lietošanas ilgums indikācijās SPAF, DVT un PE ir norādīts 3. tabulā.

3. tabula: SPAF un DVT/PE lietošanas ilgums.

Norāde	Lietošanas ilgums
SPAF	Terapija jāturpina ilgstoši.
DVT/PE	Terapijas ilgums jāindividualizē pēc rūpīgas izvērtēšanas. ārstēšanas ieguvumu pret asiņošanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Īslaicīgas terapijas (vismaz 3 mēneši) pamatā jābūt pārejošiem riska faktoriem (piemēram, nesen veikta operācija, trauma, imobilizācija), bet ilgākas terapijas pamatā jābūt pastāvīgiem riska faktoriem vai idiopātiskai DVT vai PE.

Izlaista deva

Aizmirsto dabigatrāna eteksilāta devu var lietot līdz 6 stundām pirms nākamās plānotās devas. Sākot no 6 stundām pirms nākamās plānotās devas, aizmirstā deva ir jāizlaiž. Nekādā gadījumā nedrīkst lietot dubultu devu, lai kompensētu izlaistas atsevišķas devas.

Dabigatrāna eteksilāta lietošanas pārtraukšana

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

Pāreja

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

No parenterāliem antikoagulantiem uz dabigatrāna eteksilātu:
parenterālā antikoagulanta lietošana jāpārtrauc un dabigatrāna eteksilāta lietošana jāuzsāk 0- 2 stundas pirms laika, kad būtu jāsaņem nākamā alternatīvās terapijas deva, vai terapijas pārtraukšanas laikā, ja tas ir nepieciešams.
nepārtrauktas ārstēšanas brīdī (piemēram, intravenoza nefrakcionēta heparīna (NFH)) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

No ārstēšanas ar dabigatrāna eteksilātu uz K vitamīna antagonistiem (KVA):
KVA sākšanas laiks jāpielāgo, pamatojoties uz CrCL, kā norādīts turpmāk:

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

Tā kā dabigatrāna eteksilāts var ietekmēt starptautisko normalizēto attiecību (*International Normalised Ratio*-INR), INR labāk atspoguļos KVA iedarbību tikai pēc tam, kad dabigatrāna eteksilāta lietošana būs pārtraukta vismaz uz 2 dienām. Līdz tam INR vērtības jāinterpretē piesardzīgi.

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

Kardioversija (SPAF)

Pacienti var turpināt lietot dabigatrāna eteksilātu kardiovertēšanas laikā.

Katetriskā ablācija priekškambaru fibrilācijas gadījumā (SPAF)

Nav pieejami dati par ārstēšanu ar dabigatrāna eteksilātu 110 mg divas reizes dienā.

Perkutāna koronārā intervence (PCI) ar stentēšanu (SPAF)

Pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju, kuriem tiek veikta PCI ar stentēšanu, var tikt ārstēti ar dabigatrāna eteksilātu kombinācijā ar trombocītiem pēc tam, kad sasniegta hemostāze (skatīt apakšpunktu 5.1).

Īpašas pacientu grupas

Vecāka gadagājuma cilvēki

Par devas izmaiņām šai populācijai skatīt 2. tabulu.

Pacienti ar asiņošanas risku

Pacientiem ar paaugstinātu asiņošanas risku (skatīt 4.4., 4.5., 5.1. un 5.2. apakšpunktu) rūpīgi jānovēro asiņošana.

klīniski novēro (meklējot asiņošanas vai anēmijas pazīmes). Par devas pielāgošanu jālemj pēc ārsta ieskatiem, izvērtējot potenciālo ieguvumu un risku konkrētajam pacientam (skatīt 2. tabulu). Koagulācijas tests (skatīt apakšpunktu 4.4) var palīdzēt identificēt pacientus ar paaugstinātu asiņošanas risku, ko izraisa pārmērīga dabigatrāna iedarbība. Ja pacientiem ar augstu asiņošanas risku tiek konstatēta pārmērīga dabigatrāna iedarbība, ieteicams lietot samazinātu 220 mg devu, kas tiek lietota kā viena 110 mg kapsula divas reizes dienā. Ja rodas klīniski nozīmīga asiņošana, ārstēšana jāpārtrauc.

Personām ar gastrītu, ezofagītu vai gastroezofageālo refluksu var apsvērt devas samazināšanu, jo pastāv paaugstināts smagas gastrointestinālas asiņošanas risks (skatīt 2. tabulu un 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Ārstēšana ar dabigatrāna eteksilātu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem ($\text{CrCL } 50- \leq 80 \text{ ml/min}$) deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ($\text{CrCL } 30- 50 \text{ mL/min}$) ieteicamā dabigatrāna eteksilāta deva arī ir 300 mg, lietojot vienu 150 mg kapsulu divas reizes dienā. Tomēr pacientiem ar augstu asiņošanas risku jāapsver iespēja samazināt dabigatrāna eteksilāta devu līdz 220 mg, lietojot vienu 110 mg kapsulu divas reizes dienā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ieteicama rūpīga klīniska uzraudzība.

Vienlaicīga dabigatrāna eteksilāta lietošana ar viegliem vai vidēji spēcīgiem P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoriem, t.i., amiodaronu, hinidīnu vai verapamilu.

Vienlaicīgas amiodarona vai hinidīna lietošanas gadījumā deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4., 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri vienlaikus saņem verapamilu, ieteicams samazināt devu (skatīt 2. tabulu un 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Šādā gadījumā dabigatrāna eteksilāts un verapamils jālieto vienlaicīgi.

Ķermeņa masa

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

Dzimums

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Dabigatrāna eteksilāts nav piemērots lietošanai pediatriskajā populācijā, lai novērstu insulta un sistēmiskās embolijas rašanos pacientiem ar NVAF.

VTE ārstēšana un recidivējošas VTE profilakse pediatriskiem pacientiem

Lai ārstētu VTE pediatriskiem pacientiem, ārstēšana jāuzsāk pēc vismaz 5 dienas ilgas ārstēšanas ar parenterālu antikoagulantu. Recidivējošas VTE profilaksei ārstēšana jāuzsāk pēc iepriekšējās ārstēšanas beigām.

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

Ieteicamā dabigatrāna eteksilāta kapsulu deva ir atkarīga no pacienta ķermeņa masas un vecuma, kā norādīts 4. tabulā. Ārstēšanas gaitā deva jāpielāgo atbilstoši vecumam un ķermeņa masai.

Par ķermeņa masas un vecuma kombinācijām, kas nav uzskaitītas dozēšanas tabulā, nevar sniegt ieteikumus par dozēšanu.

Tabula. Reizes deva un kopējā dabigatrāna eteksilāta dienas deva miligramos (mg) atkarībā no pacienta ķermeņa masas kilogramos (kg) un vecuma gados.

Ķermeņa masas/vecuma kombinācijas		Reizes deva mg	Kopējā dienas deva
Ķermeņa masas kg	Vecums gados		
11 līdz < 13	8 līdz < 9	75	150
13 līdz < 16	8 līdz < 11	110	220
16 līdz < 21	8 līdz < 14	110	220
21 līdz < 26	8 līdz < 16	150	300
26 līdz < 31	8 līdz < 18	150	300
31 līdz < 41	8 līdz < 18	185	370
41 līdz < 51	8 līdz < 18	220	440
51 līdz < 61	8 līdz < 18	260	520
61 līdz < 71	8 līdz < 18	300	600
71 līdz < 81	8 līdz < 18	300	600
> 81	10 līdz < 18	300	600

Reizes devas, kam nepieciešamas kombinācijas no vairāk nekā vienas kapsulas:

- 300 mg: divas 150 mg kapsulas
vai četras 75 mg kapsulas.
- 260 mg: viena 110 mg un viena 150 mg kapsula vai
viena 110 mg un divas 75 mg kapsulas
- 220 mg: divas 110 mg kapsulas
- 185 mg: viena 75 mg un viena 110 mg kapsula
- 150 mg: viena 150 mg kapsula vai
divas 75 mg kapsulas.

Nieru darbības novērtēšana pirms ārstēšanas un ārstēšanas laikā

Pirms ārstēšanas uzsākšanas jāaprēķina glomerulārās filtrācijas ātrums (eGFR), izmantojot Švarca (Schwartz) formulu (jāprecizē, kura metode tiek izmantota kreatinīna novērtēšanai vietējā laboratorijā).

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

Pacienti ar $\text{eGFR} \geq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ jāārstē ar devu saskaņā ar 4. tabulu.

Ārstēšanas laikā nieru funkcija jānovērtē noteiktās klīniskās situācijās, ja ir aizdomas, ka nieru funkcija varētu pavājināties vai pasliktināties (piemēram, hipovolēmija, dehidratācija, kā arī vienlaicīgi lietojot dažus līdztekus lietojamus medikamentus u. c.).

Lietošanas ilgums

Terapijas ilgums jānosaka individuāli, pamatojoties uz ieguvuma un riska novērtējumu.

Izlaista deva

Aizmirsto dabigatrāna eteksilāta devu var lietot līdz 6 stundām pirms nākamās plānotās devas. Sākot no 6 stundām pirms nākamās plānotās devas, aizmirstā deva ir jāizlaiž.

Nekādā gadījumā nedrīkst lietot dubultu devu, lai kompensētu izlaistas atsevišķas devas.

Dabigatrāna eteksilāta lietošanas pārtraukšana

Ārstēšanu ar dabigatrāna eteksilātu nedrīkst pārtraukt bez ārsta konsultācijas. 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 ārstēšanas ar dabigatrāna eteksilātu uz parenterālu antikoagulantu:

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

No parenterāliem antikoagulantiem uz dabigatrāna eteksilātu:

parenterālā antikoagulanta lietošana jāpārtrauc un dabigatrāna eteksilāta lietošana jāuzsāk 0- 2 stundas pirms laika, kad būtu jāsaņem nākamā alternatīvās terapijas deva, vai nepārtrauktas terapijas (piemēram, intravenoza nefrakcionēta heparīna (NFH) lietošanas pārtraukšanas brīdī (skatīt 4.5. apakšpunktu).

No ārstēšanas ar dabigatrāna eteksilātu uz K vitamīna antagonistiem (KVA):

pacientiem jāsažinās lietot KVA 3 dienas pirms dabigatrāna eteksilāta lietošanas pārtraukšanas.

Tā kā dabigatrāna eteksilāts var ietekmēt starptautisko normalizēto attiecību (*International Normalised Ratio*-INR), INR labāk atspoguļos KVA iedarbību tikai pēc tam, kad dabigatrāna eteksilāta lietošana būs pārtraukta vismaz uz 2 dienām. Līdz tam INR vērtības jāinterpretē piesardzīgi.

No KVA uz dabigatrāna eteksilātu:

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

Lietošanas veids

Šīs zāles ir paredzētas iekšķīgai lietošanai.

Kapsulas var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā. Kapsulas jānorij veselas, uzderot glāzi ūdens, lai atvieglotu to nonākšanu kuņģī.

Pacienti jāinstruē kapsulas neatvērt, jo tas var palielināt asiņošanas risku (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 ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) pieaugušiem pacientiem
- $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$ pediatriem pacientiem
- Aktīva klīniski nozīmīga asiņošana
- Bojājums vai stāvoklis, ja tas tiek uzskatīts par nozīmīgu smagas asiņošanas riska faktoru. Tas var

ietvert esošu vai nesen radušos kuņģa un zarnu trakta čūlu, ļaundabīgu audzēju ar augstu asiņošanas risku, nesen gūtu galvas vai muguras smadzeņu traumu, nesen veiktu galvas smadzeņu, mugurkaula vai acu operāciju, nesen notikušu intrakraniālu asiņošanu, zināmas vai iespējamās barības vada varikozes, arteriovenozas malformācijas, asinsvadu aneirismas vai lielas intraspinalas vai intracerebrālas asinsvadu anomālijas.

- Vienlaicīga ārstēšana ar citiem antikoagulantiem, piemēram, nefrakcionētu heparīnu (NFH), zemas molekulmasas heparīniem (enoksaparīnu, dalteparīnu u. c.), heparīna atvasinājumiem (fondaparīnu u. c.), perorāliem antikoagulantiem (varfarīnu, rivaroksabānu, apiksabānu u. c.), izņemot specifiskus gadījumus. Tie ir antikoagulantu terapijas maiņa (skatīt 4.2. apakšpunktu), ja NFH tiek lietots devās, kas nepieciešamas atvērta centrālā venozā vai arteriālā katetra uzturēšanai, vai ja NFH tiek lietots katetru ablācijas laikā pie ātriju fibrilācijas (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Aknu darbības traucējumi vai aknu slimība, kas varētu ietekmēt dzīvildzi.
- Vienlaicīga ārstēšana ar šādiem spēcīgiem P-gp inhibitoriem: sistēmisku ketokonazolu, ciklosporīnu, itraconazolu, dronedaronu un fiksēto devu kombināciju glecaprevirs/pibrentasvirs (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Sirds vārstuļu protēzes, kam nepieciešama antikoagulanta terapija (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hemorāģijas risks

Dabigatrāna eteksilāts jālieto piesardzīgi apstākļos ar paaugstinātu asiņošanas risku vai vienlaikus lietojot zāles, kas ietekmē hemostāzi, kavējot trombocītu agregāciju. Terapijas laikā var rasties asiņošana jebkurā vietā. Neizskaidrojama hemoglobīna un/vai hematokrīta vai asinsspiediena pazemināšanās gadījumā jāmeklē asiņošanas vieta.

Pieaugušiem pacientiem dzīvībai bīstamos vai nekontrolētos asiņošanas gadījumos, kad nepieciešama ātra dabigatrāna antikoagulācijas efekta atcelšana, ir pieejams specifiskais reversais līdzeklis idarucizumabs. Idarucizumaba efektivitāte un drošums pediatriem pacientiem nav noteikts. Hemodialīze var izvadīt dabigatrānu. Pieaugušiem pacientiem citas iespējamās alternatīvas ir svaigas nesadalītas asinis vai svaigi saldēta plazma, koagulācijas faktora koncentrāts (aktīvets vai neaktīvets), rekombinantais VIIa faktors vai trombocītu koncentrāti (skatīt arī 4.9. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos dabigatrāna eteksilāts bija saistīts ar biežāku smagu gastrointestinālu (GI) asiņošanu. Paaugstināts risks tika novērots gados vecākiem cilvēkiem (≥ 75 gadi), lietojot 150 mg devu divas reizes dienā. Papildu riska faktori (skatīt arī 5. tabulu) ietver vienlaicīgu ārstēšanu ar trombocītu agregācijas inhibitoriem, piemēram, klopīdogrelu un acetilsalicilskābi (ASA) vai nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), kā arī ezofagīta, gastrīta vai gastroezofageālā refluksa esamību.

Riska faktori

5. tabulā apkopoti faktori, kas var palielināt hemorāģijas risku.

tabula. 5. Faktori, kas var palielināt hemorāģijas risku.

	Riska faktors
Farmakodinamiskie un kinētiskie faktori	Vecums ≥ 75 gadi

Faktori, kas palielina dabigatrāna līmeni plazmā	<u>Nozīmīgākie:</u> • Vidēji smagi nieru darbības traucējumi pieaugušiem pacientiem (CrCL 30- 50 ml/min). • Spēcīgi P-gp inhibitori (skatīt 4.3. un 4.45. apakšpunktu) • Vienlaicīga vieglu līdz vidēji spēcīgu P-gp inhibitoru lietošana (piemēram, amiodarons, verapamils, hinidīns un ticagrelors; skatīt 4.5. apakšpunktu). <u>Mazāk nozīmīgi:</u> • Maza ķermeņa masa (< 50 kg) pieaugušiem pacientiem
Farmakodinamiskā mijiedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu)	• ASA un citi trombocītu agregācijas inhibitori, piemēram, klopidoģrels. • NPL • SSAI vai SNRI • Citas zāles, kas var kavēt hemostāzi
Slimības / procedūras ar īpašu hemorāģijas risku	• Iedzimti vai iegūti koagulācijas traucējumi • Trombocitopēnija vai funkcionāli trombocītu defekti • Nesena biopsija, smaga trauma • Bakteriāls endokardīts • Ezofagīts, gastrīts vai gastroezofageālais reflukss

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 var palielināt asiņošanas risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Piesardzības pasākumi un hemorāģijas riska pārvaldība

Par asiņošanas komplikāciju ārstēšanu skatīt arī 4.9. apakšpunktu.

Ieguvuma-riska novērtējums

Bojājumu, stāvokļu, procedūru un/vai farmakoloģiska ārstēšana (piemēram, NPL, pretsalīpes līdzekļi, SSAI un SNRI, skatīt 4.5. apakšpunktu) gadījumā, kas ievērojami palielina lielas asiņošanas risku, rūpīgi jāizvērtē ieguvums un risks. Dabigatrāna eteksilātu drīkst lietot tikai tad, ja ieguvums ir lielāks par asiņošanas risku.

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 eteksilātu drīkst lietot tikai tad, ja paredzamais ieguvums atsvēr asiņošanas risku.

Rūpīga klīniskā uzraudzība

Visā ārstēšanas periodā ir ieteicama rūpīga novērošana, lai konstatētu asiņošanas vai anēmijas pazīmes, jo īpaši, ja ir kombinēti riska faktori (skatīt 5. tabulu). Īpaša piesardzība jāievēro, ja dabigatrāna eteksilātu lieto vienlaikus ar verapamilu, amiodaronu, hinidīnu vai klaritromicīnu (P-gp inhibitori), un īpaši asiņošanas gadījumā, īpaši pacientiem ar pavājinātu nieru darbību (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientiem, kuri vienlaikus tiek ārstēti ar NPL, ieteicams rūpīgi novērot, vai nav asiņošanas pazīmju (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 smagas asiņošanas, ārstēšana jāpārtrauc, jāizpēta asiņošanas avots un pieaugušiem pacientiem var apsvērt specifiska reversā līdzekļa (idarucizumaba) lietošanu. Idarucizumaba efektivitāte un drošums pediatriem pacientiem nav noteikts. Hemodialīze var izvadīt dabigatrānu.

Protonu sūkņa inhibitoru lietošana

Lai novērstu asiņošanu no gremošanas trakta, var apsvērt protonu sūkņa inhibitora (PSI) lietošanu. Pediatriem pacientu gadījumā jāievēro ieteikumi, kuri norādīti uz protonu sūkņa inhibitoru vietējā marķējuma.

Laboratoriskie koagulācijas parametri

Lai gan šīm zālēm parasti nav nepieciešama standarta antikoagulējošās darbības uzraudzība, ar dabigatrānu saistītās antikoagulācijas mērījumi var būt noderīgi, lai noteiktu pārmērīgi augstu dabigatrāna iedarbību papildu riska faktoru klātbūtnē.

Atšķaidītais trombīna laiks (*Diluted thrombin time*-dTT), ekarīna recēšanas laiks (*ecarin clotting time* - ECT) un aktivētais daļējais tromboplastīna laiks (*activated partial thromboplastin time* - aPTT) var sniegt noderīgu informāciju, bet rezultāti jāinterpretē piesardzīgi, jo testa rezultāti ir mainīgi (skatīt 5.1. apakšpunktu). Starptautiskās normalizētās attiecības (*International Normalised Ratio* - INR) tests nav interpretējams pacientiem, kuri lieto dabigatrāna eteksilātu, un ir ziņots par viltus pozitīvu INR paaugstināšanos. Tādēļ INR testus nevajadzētu veikt.

6. tabulā ir norādītas koagulācijas testu robežvērtības pieaugušajiem pacientiem, kas var būt saistītas ar paaugstinātu asiņošanas risku. Attiecīgās robežvērtības pediatriem pacientiem nav zināmas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

6. tabula: Koagulācijas testu zemākās robežvērtības pieaugušiem pacientiem, kas var būt saistītas ar paaugstinātu asiņošanas risku.

Tests (zemākā vērtība)	Norāde	
	Primārā profilakse VTE ortopēdiskajā ķirurģijā	SPAF un DVT/PE
dTT [ng/ml]	> 67	> 200
ECT [x-kārtīga normas augšējā robeža]	Nav datu	> 3
aPTT [x-kārtīga normas augšējā robeža]	> 1,3	> 2
INR	Nevajadzētu veikt	Nevajadzētu veikt

Fibrinolītisko zāļu lietošana akūta išēmiska insulta ārstēšanai

Fibrinolītisku zāļu lietošanu akūta išēmiska insulta ārstēšanai var apsvērt, ja pacientam dTT, ECT vai aPTT nepārsniedz normas augšējo robežu (ANR) saskaņā ar vietējo references diapazonu.

Operācijas un ķirurģiskas manipulācijas

Pacientiem, kuri lieto dabigatrāna eteksilātu un kuriem veic operācijas vai invazīvas procedūras, ir paaugstināts asiņošanas risks. Tādēļ ķirurģiskas iejaukšanās gadījumā var būt nepieciešams uz laiku pārtraukt dabigatrāna eteksilāta lietošanu.

Pacienti var turpināt lietot dabigatrāna eteksilātu kardiovertēšanas laikā. Nav pieejami dati par ārstēšanu ar 110 mg dabigatrāna eteksilāta divas reizes dienā pacientiem, kuriem veic katetru ablāciju priekškambaru fibrilācijas ārstēšanai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Jāievēro piesardzība, ja ārstēšana uz laiku tiek pārtraukta intervences nolūkos un ir nepieciešama antikoagulantu monitorēšana. Dabigatrāna klīrenss pacientiem ar nieru mazspēju var būt ilgāks (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tas jāapsver pirms jebkuras procedūras. Šādos gadījumos koagulācijas tests (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu) var palīdzēt noteikt, vai hemostāze joprojām ir traucēta.

Neatliekamās operācijas vai steidzamas procedūras

Dabigatrāna eteksilāta lietošana uz laiku jāpārtrauc. Ja nepieciešama ātra antikoagulācijas efekta pārtraukšana, pieaugušiem pacientiem ir pieejams specifisks dabigatrāna darbību neitralizējošs līdzeklis (idarucizumabs). Idarucizumaba efektivitāte un drošums pediatriem pacientiem nav noteikts. Hemodialīze var izvadīt dabigatrānu.

Dabigatrāna terapijas atcelšana pakļauj pacientus trombozes riskam, kas saistīts ar viņu pamatslimību. Ārstēšanu ar dabigatrāna eteksilātu var atsākt 24 stundas pēc idarucizumaba ievadīšanas, ja pacients ir klīniski stabils un ir sasniegta atbilstoša hemostāze.

Subakūtas operācijas/iejaukšanās

Dabigatrāna eteksilāta lietošana uz laiku jāpārtrauc. Ja iespējams, operācija/iejaukšanās jāatliek vismaz 12 stundas pēc pēdējās devas lietošanas. Ja operāciju nav iespējams atlikt, var palielināties asiņošanas risks. Šis asiņošanas risks jāizvērtē, ņemot vērā iejaukšanās steidzamību.

Plānveida operācijas

Ja iespējams, dabigatrāna eteksilāta lietošana jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām. Pacientiem ar paaugstinātu asiņošanas risku vai smagu operāciju gadījumā, kad var būt nepieciešama pilnīga hemostāze, jāapsver iespēja pārtraukt dabigatrāna eteksilāta lietošanu 2-4 dienas pirms operācijas.

7. tabulā ir apkopoti zāļu lietošanas pārtraukšanas noteikumi pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām pieaugušiem pacientiem.

7.tabula. Noteikumi par zāļu lietošanas pārtraukšanu pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām pieaugušiem pacientiem.

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

Noteikumi par zāļu lietošanas pārtraukšanu pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām pediatriem pacientiem ir apkopoti 8. tabulā.

8.tabula: Noteikumi par zāļu lietošanas pārtraukšanu pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām pediatriem pacientiem.

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

Spinālā anestēzija/epidurālā anestēzija/lumbālā punkcija

Procedūrām, piemēram, spinālajai anestēzijai, var būt nepieciešama pilnīga hemostāzes funkcija.

Spinālās vai epidurālās hematomas risks var palielināties traumatisku vai atkārtotu punkciju gadījumos un ilgstošas epidurālo katetru lietošanas gadījumā. Pēc katetra izņemšanas jāpaiet vismaz šādam intervālam

Pirms pirmās dabigatrāna eteksilāta devas lietošanas jāpaiet 2 stundām. Šiem pacientiem nepieciešama bieža novērošana, lai konstatētu mugurkaula vai epidurālās hematomas neiroloģiskās pazīmes un simptomus.

Pēcoperācijas fāze

Pēc invazīvas procedūras vai ķirurģiskas iejaukšanās ārstēšana ar dabigatrāna eteksilātu pēc iespējas ātrāk atsākama/uzsākama, ja to atļauj klīniskā situācija un ir nodrošināta atbilstoša hemostāze.

Pacientiem ar asiņošanas risku vai pacientiem, kuriem ir pārmērīgas iedarbības risks, īpaši pacientiem ar samazinātu nieru darbību (skatīt arī 5. tabulu), jārikojas piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pacienti ar augstu ķirurģiskās mirstības risku un ar raksturīgiem trombembolisku notikumu riska faktoriem

Dati par dabigatrāna eteksilāta efektivitāti un drošumu šiem pacientiem ir ierobežoti, tāpēc viņi jāārstē piesardzīgi.

Gūžas lūzuma operācija

Nav datu par dabigatrāna eteksilāta lietošanu pacientiem pēc gūžas lūzuma operācijas. Tādēļ ārstēšana nav ieteicama.

Aknu darbības traucējumi

No galvenajiem pētījumiem tika izslēgti pacienti ar paaugstinātu aknu enzīmu līmeni > 2 NAR (normas augšējā robeža). Šai pacientu subpopulācijai nav pieejama ārstēšanas pieredze, tāpēc dabigatrāna eteksilāta lietošana šajā populācijā 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 vienlaicīga P-gp induktoru lietošana samazinās dabigatrāna koncentrāciju plazmā, tāpēc no tās jāizvairās (skatīt apakšpunktus 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

Tiešas darbības perorālie antikoagulanti (*Direct acting Oral Anticoagulants* - DOAC), tostarp dabigatrāna eteksilāts, nav ieteicami pacientiem ar trombozi anamnēzē, kuriem diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms. Jo īpaši pacienti, kuri ir trīskārši pozitīvs (attiecībā uz lupus antikoagulantu, antikardiolipīna antivielām un anti-beta 2- glikoproteīna I antivielām), ārstēšana ar DOAC varētu būt saistīta ar paaugstinātu biežumu atkārtotiem trombotiskiem notikumiem, salīdzinot ar K vitamīna antagonistu terapiju.

Miokarda infarkts (MI)

III fāzes pētījumā RE-LY (SPAF, skatīt 5.1. sadaļu) kopējais MI biežums bija 0,82, 0,81 un 0,81. 0,64 %/gadā attiecīgi dabigatrāna eteksilātam 110 mg divas reizes dienā, dabigatrāna eteksilātam 150 mg divas reizes dienā un varfarīnam; relatīvā riska pieaugums dabigatrānam ir 29 % un 27 % salīdzinājumā ar varfarīnu. Neatkarīgi no terapijas visaugstākais absolūtais MI risks tika novērots šādās apakšgrupās ar līdzīgu relatīvo risku: pacientiem ar iepriekš notikušu MI, pacientiem ≥ 65 gadu vecumā ar diabētu vai koronāro artēriju slimību, pacientiem ar kreisā kambara izsviedes frakciju < 40 % un pacientiem ar vidēji smagiem nieru funkcijas traucējumiem. Turklāt lielāks MI risks tika novērots pacientiem, kuri vienlaikus lietoja ASA un klopidoģrelu vai tikai klopidoģrelu.

Trīs aktīvās kontrolētās DVT/PE III fāzes pētījumos tika ziņots par augstāku MI biežumu pacientiem, kuri saņēma dabigatrāna eteksilātu, nekā tiem, kuri saņēma varfarīnu: 0,4 % pret 0,2 % īstermiņa RE-COVER un RE-COVER II pētījumos; un 0,8 % pret 0,1 % ilgtermiņa RE-MEDY pētījumā. Šajā pētījumā šis pieaugums 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 ar aktīvu vēzi (DVT/PE, bērnu VTE)

Pacientiem ar aktīvu vēzi nav noteikta efektivitāte un drošumu DVT/PE. Ir ierobežoti dati par efektivitāti un drošību pediatriskiem pacientiem ar aktīvu vēzi ir ierobežoti.

Pediatriskā populācija

Dažiem ļoti specifiskiem pediatriskiem pacientiem, piemēram, pacientiem ar tievās zarnas slimībām, kur var būt traucēta uzsūkšanās, jāapsver antikoagulanta lietošana parenterālā ceļā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbība ar transporta proteīniem

Dabigatrāna eteksilāts ir izplūdes transporta proteīna P-gp substrāts. Paredzams, ka vienlaikus lietojot P-gp inhibitorus (skatīt 9. tabulu), palielinās dabigatrāna koncentrācija plazmā.

Ja nav īpaši aprakstīts citādi, tad, lietojot dabigatrānu vienlaikus ar spēcīgiem P-gp inhibitoriem, nepieciešama rūpīga klīniska uzraudzība (meklējot asiņošanas vai anēmijas pazīmes). Kombinācijā ar dažiem P-gp inhibitoriem var būt nepieciešama devas samazināšana (skatīt 4.2., 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

9. tabula. Mijiedarbība ar transporta proteīniem

<u>P-gp inhibitori</u>	
<i>Vienlaicīga lietošana kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu)</i>	
Ketokonazols	Ketokonazols palielināja kopējās dabigatrāna AUC _{0-∞} un C _{max} vērtības 2,38 reizes un 2,35 reizes pēc vienreizējas perorālas 400 mg devas lietošanas un attiecīgi 2,53 reizes un 2,49 reizes pēc vairākkārtējas perorālas 400 mg ketokonazola devas lietošanas vienu reizi dienā.
Dronedarons	Ja dabigatrāna eteksilātu un dronedaronu lietoja vienlaikus, kopējā dabigatrāna AUC _{0-∞} un C _{max} vērtības palielinājās attiecīgi aptuveni 2,4 reizes un 2,3 reizes pēc vairākkārtējas 400 mg dronedarona devas lietošanas un aptuveni 2,1 reizes un 1,9 reizes pēc vienreizējas 400 mg devas lietošanas.
Itrakonazols, ciklosporīns	Pamatojoties uz <i>in vitro</i> rezultātiem, var sagaidīt līdzīgu iedarbību kā ketokonazola gadījumā.
Glekaprevīrs / pibrentasvīrs	Vienlaicīga dabigatrāna eteksilāta lietošana ar fiksēto devu kombināciju ar Pierādīts, ka P-gp inhibitori glekaprevīrs/pibrentasvīrs palielina dabigatrāna iedarbību un var palielināt asiņošanas risku.
<i>Vienlaicīga lietošana nav ieteicama</i>	
Takrolīms	<i>In vitro</i> ir konstatēts, ka takrolīma inhibējošā iedarbība uz P-gp, kā tas novērots, lietojot itrakonazolu un ciklosporīnu. Dabigatrāna eteksilāts nav klīniski pētīts kopā ar takrolīmu. Tomēr ierobežoti klīniskie dati ar cits P-gp substrāts (everolīmu) liecina, ka P-gp inhibīcija ar takrolīmu ir vājāka nekā ar spēcīgiem P-gp inhibitoriem.
<i>Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).</i>	
Verapamils	Ja dabigatrāna eteksilātu (150 mg) lietoja vienlaikus ar perorāli lietojamu verapamilu, tad Dabigatrāna C _{max} un AUC palielinājās, bet šo izmaiņu lielums atšķīrās atkarībā no lietošanas laika un verapamila zāļu formas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Vislielākais dabigatrāna iedarbības pieaugums tika novērots, lietojot pirmo verapamila tūlītējas darbības zāļu formas devu vienu stundu pirms dabigatrāna eteksilāta lietošanas (C _{max} palielinājums aptuveni 2,8 reizes un AUC aptuveni 2,5 reizes). Šis efekts pakāpeniski samazinājās, lietojot pagarinātas atbrīvošanas zāļu formu (C _{max} palielinājās aptuveni 1,9 reizes un AUC - aptuveni 1,9 reizes). 1,7 reizes) vai vairāku verapamila devu lietošana (C _{max} palielināšanās par

Amiodarons	Ja dabigatrāna eteksilātu lietoja vienlaikus ar vienreizēju perorālu 600 mg amiodarona devu, amiodarona un tā aktīvā metabolīta DEA absorbcijas apjoms un ātrums būtībā nemainījās. Dabigatrāna AUC un C_{max} palielinājās aptuveni attiecīgi 1,6 reizes un 1,5 reizes. Ņemot vērā amiodarona garo eliminācijas periodu, mijiedarbības potenciāls var pastāvēt vairākas nedēļas pēc amiodarona lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).
Hinidīns	Hinidīns tika ievadīts 200 mg devā ik pēc 2 stundām, līdz kopējai devai 1 000 mg. Dabigatrāna eteksilātu lietoja divas reizes dienā 3 dienas pēc kārtas, 3. dienā kopā ar hinidīnu vai bez tā. Dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ palielinājās vidēji attiecīgi 1,53 reizes un 1,56 reizes, vienlaikus lietojot hinidīnu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).
Klaritromicīns	Lietojo ar klaritromicīnu (500 mg divas reizes dienā) kopā ar dabigatrāna eteksilātu veselīgiem brīvprātīgajiem, AUC palielinājās aptuveni 1,19 reizes un AUC palielinājās par 1,5 reizes. C_{max} tika novērota aptuveni 1,15 reizes.
Tikagrelors	Vienreiz lietojot 75 mg dabigatrāna eteksilāta vienreizēju devu. vienlaikus ar 180 mg tikagrelora piesātinošo devu, dabigatrāna AUC un C_{max} palielinājās attiecīgi 1,73 reizes un 1,95 reizes. Pēc vairākkārtējas tikagrelora 90 mg b.i.d. devas ievadīšanas dabigatrāna iedarbības (C_{max} un AUC) palielinājās attiecīgi 1,56 reizes un 1,46 reizes. 180 mg tikagrelora piesātinošās devas un 110 mg dabigatrāna eteksilāta devas (līdzsvara stāvoklī) vienlaicīga lietošana palielināja dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ attiecīgi 1,49 reizes un 1,65 reizes, salīdzinot ar dabigatrāna eteksilātu, ko lietoja vien. Ja 180 mg tikagrelora piesātinošo devu lietoja 2 stundas pēc 110 mg dabigatrāna eteksilāta (līdzsvara stāvoklī), dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ pieaugums bija mazāks - attiecīgi 1,27 reizes un 1,23 reizes, salīdzinot ar dabigatrāna eteksilāta lietošanu atsevišķi. Šāda pakāpeniska uzņemšana ir ieteicamā lietošana, uzsākot tikagrelora lietošanu ar piesātinošo devu. 90 mg tikagrelora (uzturošā deva) un 110 mg dabigatrāna eteksilāta vienlaicīga lietošana palielināja koriģēto dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ attiecīgi 1,26 reizes un 1,29 reizes, salīdzinot ar dabigatrāna eteksilāta lietošanu vien.
Posakonazols	Arī posakonazols zināmā mērā inhibē P-gp, bet nav klīniski pētīts. Jāievēro piesardzība, ja dabigatrāna eteksilātu lieto vienlaikus ar posakonazolu.
<u>P-gp induktori</u>	
<i>Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas.</i>	
Piemēram, rifampicīns, asinszāle (Hypericum perforatum), karbamazepīnu vai fenitoīnu.	Paredzams, ka vienlaicīgas lietošanas rezultātā samazinās dabigatrāna koncentrācija. Kontroles induktora rifampicīna pirmdozēšana 600 mg devā vienu reizi dienā, lai 7 dienas samazināja kopējo dabigatrāna maksimālo un kopējo iedarbību attiecīgi par 65,5 % un 67 %. Inducējošā iedarbība mazinājās, kā rezultātā 7. dienā pēc rifampicīna lietošanas pārtraukšanas dabigatrāna iedarbība bija tuvu atsauces līmenim. Pēc vēl 7 dienām bioloģiskās pieejamības palielināšanās vairs netika novērota.
<u>Proteāzes inhibitori, piemēram, ritonavīrs</u>	
<i>Vienlaicīga lietošana nav ieteicama</i>	

Piemēram, ritonavīrs un tā kombinācijas ar citiem proteāzes inhibitori	Tie ietekmē P-gp (vai nu kā inhibitori, vai kā induktori). Tie nav pētīti, tāpēc tos nav ieteicams lietot vienlaikus ar dabigatrāna eteksilātu.
<u>P-gp substrāts</u>	
Digoksīns	Pētījumā 24 veseliem cilvēkiem, lietojot dabigatrāna eteksilātu vienlaikus ar digoksīnu, nav novērotas nekādas izmaiņas digoksīna iedarbībā un klīniski nozīmīgas izmaiņas dabigatrāna iedarbībā.

Antikoagulantu un antiagreganti

Nav pieredzes vai ir tikai ierobežota pieredze ar šādām zālēm, kas var palielināt asiņošanas risku, lietojot vienlaikus ar dabigatrāna eteksilātu: antikoagulantu, piemēram, nefrakcionēts heparīns (NFH), mazmolekulārie heparīni (*low molecular weight heparins* -LMWH) un heparīna atvasinājumi (fondaparīnoks, desirudīns), trombolītiskie līdzekļi un K vitamīna antagonistu, rivaroksabāns vai citiem perorālie antikoagulantu (skatīt 4.3. apakšpunktu), un antiagreganti, piemēram, GPIIb/IIIa receptoru antagonistu, tiklopidīns, prasugrelis, tikagrelors, dekstrāns un sulfīnpirazons (skatīt 4.4. apakšpunktu).

No III fāzes pētījumā RE-LY (skatīt 5.1. apakšpunktu) iegūtajiem datiem tika secināts, ka citu perorālo vai parenterālo antikoagulantu vienlaicīga lietošana palielina smagas asiņošanas biežumu gan dabigatrāna eteksilāta, gan varfarīna gadījumā aptuveni 2,5 reizes, galvenokārt saistībā ar situācijām, kad notiek pāreja no viena antikoagulantu uz citu (skatīt 4.3. apakšpunktu). Turklāt vienlaicīga prettrombocītu, ASA vai klopidogrela lietošana aptuveni divkārtšo smagas asiņošanas biežumu gan ar dabigatrāna eteksilātu, gan varfarīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

NFH var ievadīt devās, kas nepieciešamas, lai uzturētu caurlaidīgu centrālo venozo vai arteriālo katetru vai katetra ablācijas laikā ātriju fibrilācijas gadījumā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

10. tabula. Mijiedarbība ar antikoagulantu un antiagregantiem

NPL	Ir pierādīts, ka NPL, ko lieto īslaicīgas analģēzijas nolūkā, nav saistīti ar palielinātu asiņošanas risku, ja tos lieto kopā ar dabigatrāna eteksilātu. RE-LY pētījumā, lietojot NPL hroniski, gan dabigatrāna eteksilāta, gan varfarīna gadījumā asiņošanas risks palielinājās par aptuveni 50 %.
Klopidogrelis	Jauniem veseliem vīriešu dzimuma brīvprātīgajiem, vienlaikus lietojot dabigatrāna eteksilātu un klopidogrelu, salīdzinot ar klopidogrela monoterapiju, vairs nepagarinājās kapilārās asiņošanas laiks. Turklāt dabigatrāna AUC _{τ,ss} un C _{max,ss} , kā arī koagulācijas rādītāji, kas raksturo dabigatrāna iedarbību vai trombocītu agregācijas inhibīciju kā klopidogrela iedarbības rādītāju, būtībā nemainījās, salīdzinot kombinēto ārstēšanu un attiecīgo monoterapiju. Lietojot 300 mg vai 600 mg klopidogrela piesātinošo devu, dabigatrāna AUC _{τ,ss} un C _{max,ss} palielinājās par aptuveni 30- 40 % (skatīt 4.4. apakšpunktu) .
ASA	Vienlaicīga ASA un 150 mg dabigatrāna eteksilāta lietošana divas reizes dienā var palielināt jebkuras asiņošanas risku no 12 % līdz 18 % un 24 %, lietojot attiecīgi 81 mg un 325 mg ASA (skatīt 4.4. apakšpunktu).

LMWH	Vienlaicīga LMWH, piemēram, enoksaparīna un dabigatrāna eteksilāta, lietošana nav konstatēta. ir īpaši pētīta. Pēc pārejas no 3 dienu ārstēšanas vienu reizi dienā 40 mg enoksaparīna s.c., 24 stundas pēc pēdējās enoksaparīna devas lietošanas dabigatrāna kopējā iedarbība bija nedaudz mazāka nekā pēc dabigatrāna eteksilāta lietošanas. (vienreizēja 220 mg deva). Pēc dabigatrāna eteksilāta lietošanas ja iepriekš bija lietots enoksaparīns, novērota lielāka anti-FXa/FIIa aktivitāte, salīdzinot ar aktivitāti pēc dabigatrāna eteksilāta lietošanas ar enoksaparīna pirmapstrādi. ārstēšana tikai ar dabigatrāna eteksilātu. To uzskata par saistītu ar ārstēšanas ar enoksaparīnu pārneses efektu un tas netiek uzskatīts par klīniski nozīmīgu. Citi ar dabigatrānu saistītie antikoagulācijas testi būtiski nemainījās, pirms ārstēšanas ar enoksaparīnu.
------	--

Citas mijiedarbības

11. tabula. Citas mijiedarbības.

<u>Selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (SSAI) vai selektīvie serotonīna un noradrenālīna atpakaļsaistes inhibitori (SNRI).</u>	
SSAI, SNRI	SSAI un SNRI palielināja asiņošanas risku RE-LY visās ārstēšanas grupās.
<u>Vielas, kas ietekmē kuņģa pH</u>	
Pantoprazols	Ja dabigatrāna eteksilātu lietoja vienlaikus ar pantoprazolu, novēroja dabigatrāna AUC samazinājās par aptuveni 30 %. Klīniskajos pētījumos pantoprazolu un citus protonu sūkņa inhibitorus (PSI) lietoja vienlaikus ar dabigatrāna eteksilātu, un nešķiet, ka vienlaicīga PSI lietošana samazinātu dabigatrāna eteksilāta efektivitāti.
Ranitidīns	Ranitidīna lietošanai kopā ar dabigatrāna eteksilātu nebija klīniski būtiski neietekmēja dabigatrāna uzsūkšanās ājomu.

Mijiedarbība, kas saistīta ar dabigatrāna eteksilāta un dabigatrāna metabolisko profilu

Dabigatrāna eteksilātu un dabigatrānu nemetabolizē citohroma P450 sistēma, un *in vitro* tiem nav ietekmes uz cilvēka citohroma P450 enzīmiem. Tāpēc ar to saistītām zālēm nav paredzama mijiedarbība ar dabigatrānu.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi ir veikti tikai ar pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā, ārstēšanas laikā ar dabigatrāna eteksilātu jāizsargājas no grūtniecības.

Grūtniecība

Dati par dabigatrāna eteksilāta lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti.

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par toksisku ietekmi uz reproduktivitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Dabigatrāna eteksilātu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

Barošana ar krūti

Nav klīnisko datu par dabigatrāna ietekmi uz zīdaiņiem zīdīšanas laikā. Ārstēšanas laikā ar dabigatrāna eteksilātu zīdīšana jāpārtrauc.

Fertilitāte

Dati par cilvēkiem nav pieejami.

Pētījumos ar dzīvniekiem tika novērota ietekme uz mātišu auglību, kas izpaudās kā implantāciju skaita samazināšanās un pirmsimplantācijas zudumu skaita palielināšanās, lietojot 70 mg/kg (kas ir 5 reizes augstāks plazmas iedarbības līmenis salīdzinājumā ar pacientiem). Cita ietekme uz sieviešu auglību netika novērota. Vīriešu auglība netika ietekmēta. Pie devām, kas bija toksiskas mātēm (kas atbilst 5 līdz 10 reizes lielākam plazmas iedarbības līmenim salīdzinājumā ar pacientiem), žurkām un trušiem novēroja augļa ķermeņa masas un embriofoetālās dzīvotspējas samazināšanos, kā arī augļa variāciju palielināšanos. Pirmsdzemdību un pēcdzemdību pētījumā tika novērota augļa mirstības palielināšanās pie devām, kas bija toksiskas mātītēm (deva, kas atbilda plazmas ekspozīcijas līmenim, kas 4 reizes pārsniedz pacientiem novēroto).

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 vērtēts klīniskajos pētījumos kopumā aptuveni 64 000 pacientu; no tiem aptuveni 35 000 pacientu tika ārstēti ar dabigatrāna eteksilātu.

Kopumā aptuveni 9 % pacientu, kuri ārstēti plānveida gūžas vai ceļa locītavas operācijas gadījumā (īstermiņa ārstēšana līdz 42 dienām), 22 % pacientu ar priekškambaru fibrilāciju, kuri ārstēti insulta un sistēmiskās embolijas profilaksei (ilgtermiņa ārstēšana līdz 3 gadiem), 14 % pacientu, kuri ārstēti sakarā ar dziļo trombu trombu trombu trombu trombu trombu trombu trombu/PE, un 15 % pacientu, kuri ārstēti dziļo trombu trombu trombu trombu trombu trombu/PE profilaksei, novēroja nevēlamas blakusparādības.

Visbiežāk ziņotās blakusparādības ir asiņošana, kas rodas aptuveni 14 % pacientu, kuri tiek ārstēti īstermiņā, lai veiktu plānveida gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operāciju, 16,6 % pacientu ar priekškambaru fibrilāciju, kuri tiek ārstēti ilgtermiņā, lai novērstu insultu un sistēmisko emboliju, un 14,4 % pieaugušo pacientu, kuri tiek ārstēti saistībā ar dziļās trombēšanas trombu/PE. Turklāt asiņošana radās 19,4 % pacientu DVT/PE profilakses pētījumā RE- MEDY (pieaugušajiem pacientiem) un 10,5 % pacientu DVT/PE profilakses pētījumā RE-SONATE (pieaugušajiem pacientiem).

Tā kā pacientu populācijas, kurus ārstē trijās indikācijās, nav salīdzināmas un asiņošanas gadījumi ir sadalīti pa vairākām sistēmas orgānu klasēm (SOC), kopsavilkuma apraksts par lielu un jebkuru asiņošanu ir sadalīts pa indikācijām un sniegts 13.- 17. tabulā.

Lai gan klīniskajos pētījumos tā novērota reti, var rasties apjomīga vai smaga asiņošana, kas neatkarīgi no lokalizācijas var izraisīt invaliditāti, apdraudēt dzīvību vai pat izraisīt nāvi.

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

12. tabulā ir norādītas nevēlamās blakusparādības, kas konstatētas indikācijās primārā VTE profilakse pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas, trombemboliskā insulta un sistēmiskās embolijas profilakse pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju, DVT/PE ārstēšana un DVT/PE profilakse. Tie ir sakārtoti pēc sistēmas orgānu klases (SOC) un biežuma, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), reti $\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti $\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināms (nevar novērtēt pēc pieejamajiem datiem).

12. tabula. Nevēlamās blakusparādības.

	Biežums		
Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)/ Ieteiktais termins.	Primārā VTE profilakse pēc gūžas vai ceļa locītavas operācijas	Insults un sistēmiska embolijas profilakse pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju	DVT/PE ārstēšana un DVT/PE profilakse
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
Anēmija	Retāk	Bieži	RetākRetāk
Pazemināts hemoglobīna līmenis	Bieži	Retāk	Nav zināms
Trombocitopēnija	Reti	Retāk	Reti
Pazemināts hematokrītsa līmenis	Retāk	Reti	Nav zināms
Neitropēnija	Nav zināms	Nav zināms	Nav zināms
Agranulocitoze	Nav zināms	Nav zināms	Nav zināms
Imūnās sistēmas traucējumi			
Paaugstināta jutība pret zālēm	Retāk	Retāk	Retāk
Izsitumi	Reti	Retāk	Retāk
Nieze	Reti	Retāk	Retāk
Anafilaktiska reakcija	Reti	Reti	Reti
Angioedēma	Reti	Reti	Reti
Nātrene	Reti	Reti	Reti
Bronhospazmas	Nav zināms	Nav zināms	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi			
Intrakraniāla asiņošana	Reti	Retāk	Reti
Asinsvadu sistēmas traucējumi			
Hematoma	Retāk	Retāk	Retāk
Asinsizplūdums	Reti	Retāk	Retāk
Asiņošana no brūces	Retāk	-	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			
Deguna asiņošana	Retāk	Bieži	Bieži
Hemoptīze	Reti	Retāk	Retāk
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi			
Kuņģa un zarnu trakts 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 un zarnu trakta čūla, tostarp barības vada čūlas	Reti	Retāk	Retāk
Gastroezofagīts	Reti	Retāk	Retāk
Gastroezofageālais reflukss slimība	Reti	Retāk	Retāk
Vemšana	Retāk	Retāk	Retāk
Disfāģija	Reti	Retāk	Reti
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi			
Aknu darbības traucējumi/izmainīti aknu darbības rādītāji	Bieži	Retāk	Retāk
Paaugstināts alanīna aminotransferāze līmenis	Retāk	Retāk	Uncrommon
Paaugstināts aspartāta aminotransferāze līmenis	Retāk	Retāk	Retāk
Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	Retāk	Reti	Retāk
Hiperbilirubinēmija	Retāk	Reti	Nav zināms
Ādas un zemādas audu bojājumi			
Hemorāģijas ādā	Retāk	Bieži	Bieži
Alopēcija	Nav zināms	Nav zināms	Nav zināms
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
Hemartroze	Retāk	Reti	Retāk
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			
Genitouroloģiskā	Retāk	Bieži	Bieži
asiņošana, tai skaitā hematūrija			
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā			
Asiņošana injekcijas vietā	Reti	Reti	Reti
Asiņošana katetra ievietošanas vietā	Reti	Reti	Reti

Asiņaini izdalījumi	Reti	-	
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			
Traumatiska asiņošana	Retāk	Reti	Retāk
Asiņošana pēc manipulācijas	Reti	Reti	Reti
Hematoma pēc manipulācijas	Retāk	-	-
Pēc procedūras asiņošana	Retāk	-	
Pēcoperācijas anēmija	Reti	-	-
Izrakstīšanās pēc procedūras	Retāk	-	-
Brūču sekrēcija	Retāk	-	-
Ķirurģiskas un medicīniskas manipulācijas			
Brūces drenēšana	Reti	-	-
Drenēšana pēc manipulācijasprocedūras	Reti	-	.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asiņošanas reakcijas

Farmakoloģiskā darbības mehānisma dēļ dabigatrāna eteksilāta lietošana var būt saistīta ar palielinātu slēptas vai atklātas asiņošanas risku no jebkuriem audiem vai orgāniem. Pazīmes, simptomi un smagums (tostarp letāls iznākums) var atšķirties atkarībā no asiņošanas vietas vai apjoma un/vai anēmijas. Klīniskajos pētījumos ilgstošas ārstēšanas ar dabigatrāna eteksilātu laikā, salīdzinot ar ārstēšanu ar KVA, biežāk tika novērotas gļotādas (piemēram, kuņģa-zarnu trakta, dzimumorgānu) asiņošana. Tādējādi papildus atbilstošai klīniskajai uzraudzībai ir lietderīgi veikt hemoglobīna/hematokrīta laboratorisko izmeklējumus, lai atklātu slēptu asiņošanu. Asiņošanas risks var būt paaugstināts noteiktās pacientu grupās, piemēram, pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un/vai pacientiem, kuri vienlaikus saņem hemostāzi ietekmējošu ārstēšanu vai spēcīgus P-gp inhibitorus (skatīt 4.4. apakšpunktu, Hemorāģijas risks). Hemorāģiskas komplikācijas var izpausties kā vājums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojams pietūkums, aizdusa un neizskaidrojams šoks.

Pacientiem ar predisponējošiem riska faktoriem saistībā ar dabigatrāna eteksilātu ir ziņots par tādām zināmām asiņošanas komplikācijām kā nospieduma sindroms (*compartment syndrome*) un akūta nieru mazspēja hipoperfūzijas un ar antikoagulantu saistītas nefropātijas dēļ. Tādēļ, novērtējot jebkura pacienta, kurš saņem antikoagulantus, stāvokli, jāņem vērā asiņošanas iespējamība. Pieaugušiem pacientiem nekontrolējamas asiņošanas gadījumā ir pieejams īpašs dabigatrāna reversijas līdzeklis - idarucizumabs (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Primārā VTE profilakse ortopēdiskajā ķirurģijā

13. tabulā ir norādīts to pacientu skaits (%), kuriem divos pivotālajos klīniskajos pētījumos VTE primārās profilakses indikācijai pēc gūžas vai ceļa protezēšanas ārstēšanas periodā atkarībā no devas radās nevēlama blakusparādība asiņošana.

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

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg vienu reizi dienā N (%)	Dabigatrāna eteksilāts 220 mg vienu reizi dienā N (%)	Enoksaparin N (%)
Ārstēti 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)

14. tabulā parādīti asiņošanas gadījumi, kas iedalīti pēc lielās un jebkuras asiņošanas galvenajā pētījumā, kurā tika pārbaudīta trombemboliskā insulta un sistēmiskās embolijas profilakse pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju.

14. tabula. Asiņošanas gadījumi pētījumā, kurā tika pārbaudīta trombemboliskā insulta un sistēmiskās embolijas profilakse pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju.

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Izlasē iekļautie subjekti	6 015	6 076	6 022
Lielāka 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 %)
Nāvējoša asiņošana	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 %)

Personām, kurām nejaušības kārtā tika izvēlēts dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā vai 150 mg divas reizes dienā, bija ievērojami mazāks dzīvībai bīstamu asiņošanas un intrakraniālas asiņošanas risks, salīdzinot ar varfarīnu [$p < 0,05$]. Abām dabigatrāna eteksilāta stipruma devām bija arī statistiski nozīmīgi zemāks kopējais asiņošanas biežums. Personām, kurām nejaušības kārtā tika izvēlēts 110 mg dabigatrāna eteksilāta divas reizes dienā, bija ievērojami mazāks smagu asiņošanas gadījumu risks salīdzinājumā ar varfarīnu (riskā attiecība 0,81 [$p = 0,0027$]). Personām, kurām nejaušības kārtā tika izvēlēts 150 mg dabigatrāna eteksilāta divas reizes dienā, bija ievērojami lielāks smagu gastrointestinālo asiņošanu risks salīdzinājumā ar varfarīnu (riskā attiecība 1,48 [$p = 0,0005$]). Šo ietekmi galvenokārt novēroja pacientiem ≥ 75 gadu vecumā. Dabigatrāna klīniskais ieguvums attiecībā uz insulta un sistēmiskās embolijas profilaksi un ICH riska samazināšanos salīdzinājumā ar varfarīnu saglabājas dažādās apakšgrupās, piemēram, nieru darbības traucējumi, vecums, vienlaicīga zāļu, piemēram, prettrombocītu vai P-gp inhibitoru lietošana. Lai gan atsevišķām pacientu apakšgrupām, ārstējoties ar antikoagulantiem, ir paaugstināts smagas asiņošanas risks, dabigatrāna gadījumā paaugstināts asiņošanas risks ir saistīts ar gremošanas trakta asiņošanu, kas parasti novērojama pirmajos 3-6 mēnešos pēc dabigatrāna eteksilāta terapijas uzsākšanas.

DVT un PE ārstēšana un atkārtotas DVT un PE profilakse pieaugušajiem (DVT/PE ārstēšana)

15. tabulā parādīti asiņošanas gadījumi apvienotajos galvenajos pētījumos RE-COVER un RE-COVER II, kuros tika pārbaudīta dziļās trombozes un PE ārstēšana. Apkopotajos pētījumos primārie drošības galīgie rādītāji - liela asiņošana, liela vai klīniski nozīmīga asiņošana un jebkura asiņošana - bija ievērojami mazāki nekā varfarīna gadījumā pie nominālā alfa līmeņa 5 %.

15. tabula. Asiņošanas gadījumi RE-COVER un RE-COVER II pētījumos, kuros testēta dziļās trombotomijas un PE ārstēšana

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes ikdienas	Varfarīns	Riska attiecība pret varfarīnu (95% ticamības intervāls)

Drošībā iekļautie pacienti analīze	2 456	2 462	
Nozīmīgi asiņošanas gadījumi	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36; 0,99)
Intrakraniālais Asiņošana	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09; 2,74)
Lielāka GI asiņošana	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36; 1,93)
Dzīvību apdraudošs asiņošana	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19; 2,36)
Lielāka asiņošana notikumi/klīniski nozīmīgas asiņošanas	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)
Jebkura GI asiņošana	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90; 1,82)

Asiņošanas gadījumus abām terapijām skaita no pirmās dabigatrāna eteksilāta vai varfarīna lietošanas reizes pēc parenterālās terapijas pārtraukšanas (tikai perorālās terapijas periods). Tas ietver visus asiņošanas gadījumus, kas radušies dabigatrāna eteksilāta terapijas laikā. Iekļauti visi asiņošanas gadījumi, kas radušies varfarīna terapijas laikā, izņemot tos, kas radušies varfarīna un parenterālās terapijas pārklāšanās periodā.

16. tabulā parādīti asiņošanas gadījumi galvenajā pētījumā RE-MEDY, kurā tika pārbaudīta dziļās trombozes un PE profilakse. Daži asiņošanas gadījumi (MBE/CRBE; jebkura asiņošana) bija ievērojami mazāki pie nominālā alfa līmeņa 5 % pacientiem, kuri saņēma dabigatrāna eteksilātu, salīdzinot ar tiem, kuri saņēma varfarīnu.

16. tabula. Asiņošanas gadījumi pētījumā RE-MEDY, pārbaudot DVT un PE profilaksi

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns	Riska attiecība pret varfarīnu (95% ticamības intervāls)
Ārstētie pacienti	1 430	1 426	
Nozīmīgi asiņošanas gadījumi	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25; 1,16)
Intrakraniāla asiņošana	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Nav aprēķināms*
Lielāka GI asiņošana	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Nav aprēķināms*
Dzīvību apdraudošs asiņošana	1 (0,1 %)	3 (0,2 %))	Nav aprēķināms*
Liels asiņošanas gadījums /klīniski nozīmīgas asiņošanas	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)
Jebkura GI asiņošana	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87; 2,20)

*HR nav novērtējams, jo nav notikumu nevienā no kohortām/ārstējumos.

17. tabulā parādīti asiņošanas gadījumi galvenajā pētījumā RE-SONATE, kurā tika pārbaudīta dziļās trombozes un PE profilakse. MBE/CRBE kombinācijas un jebkuras asiņošanas gadījumu biežums bija ievērojami mazāks pie nominālā alfa līmeņa 5 % pacientiem, kuri saņēma placebo, salīdzinot ar tiem, kuri saņēma dabigatrāna eteksilātu.

17. tabula. Asiņošanas gadījumi pētījumā RE-SONATE, testējot dziļās trombozes un PE profilaksi

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Riska attiecība pret placebo (95% ticamības intervāls)
Ārstētie pacienti	684	659	
Nozīmīgi asiņošanas gadījumi	2 (0,3 %)	0	Nav aprēķināms*

Intrakraniāla asiņošana	0	0	Nav aprēķināms*
Lielāka GI asiņošana	2 (0,3%)	0	Nav aprēķināms*
Dzīvību apdraudošs asiņo	0	0	Nav aprēķināms*
Lielāka asiņošana notikumam/klīniski nozīmīgas asiņošanas	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)
Jebkura GI asiņošana	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46; 12,27)

*HR nav novērtējams, jo nevienā no apstrādēm nav notikuma.

Agranulocitoze un neitropēnija

Pēc apstiprināšanas dabigatrāna eteksilāta lietošanas laikā ļoti reti ziņots par agranulocitozi un neitropēniju. Tā kā par blakusparādībām ziņots pēcreģistrācijas uzraudzības ietvaros no nenoteikta lieluma populācijas, nav iespējams ticami noteikt to biežumu. Ziņošanas biežums agranulocitozes gadījumā tika lēsts kā 7 gadījumi uz 1 miljonu pacientu gadu, bet neitropēnijas gadījumā - kā 5 gadījumi uz 1 miljonu pacientu gadu.

Bērnu mērķgrupa

Divos III fāzes pētījumos (DIVERSITY un 1160.108) tika pētīts dabigatrāna eteksilāta drošums VTE ārstēšanā un atkārtotas VTE profilaksē pediatriem pacientiem. Kopumā ar dabigatrāna eteksilātu tika ārstēti 328 pediatrijas pacienti. Pacienti saņēma vecumam un svaram pielāgotas dabigatrāna eteksilāta preparāta devas.

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

Kopumā 26 % pediatrijas pacientu, kuri ārstēti ar dabigatrāna eteksilātu VTE un atkārtotas VTE profilaksei, novērotas blakusparādības.

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

18. tabulā norādītas VTE ārstēšanas un recidivējošas VTE profilakses pētījumos pediatriem pacientiem novērotās nevēlamās blakusparādības. Tās ir minētas atbilstoši orgānu sistēmu klasēm (OSK) un biežumam, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), reti ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), retāk ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināms (nevar novērtēt pēc pieejamajiem datiem).

18. tabula. Nevēlamās blakusparādības

	Biežums
Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK) Ieteiktais termins	VTE ārstēšana un atkārtotas VTE profilakse pediatriem pacientiem
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Anēmija	Bieži
Pazemināts hemoglobīna līmenis	Retāk
Trombocitopēnija	Bieži
Pazemināts hematokrīta līmenis	Retāk
Neitropēnija	Retāk

Agranulocitoze	Nav zināms
Imūnsistēmas traucējumi	
Paaugstināta jutība pret zālēm	Retāk
Izsitumi	Bieži
Nieze	Retāk
Anafilaktiska reakcija	Nav zināms
Angioneirotiskā tūska	Nav zināms
Nātrene	Bieži
Bronhospazmas	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	
Intrakraniāla asiņošana	Retāk
Asinsvadu darbības traucējumi	
Hematoma	Bieži
Asinsizplūdums	Nav zināms
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Deguna asiņošana	Bieži
Hemoptīze	Retāk
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	
Kuņģa un zarnu trakta asiņošana	Retāk
Sāpes vēderā	Retāk
Caureja	Bieži
Dispepsija	Bieži
Slikta dūša	Bieži
Taisnās zarnas asiņošana	Retāk
Hemoroidāla asiņošana	Nav zināms
Kuņģa un zarnu trakta čūla, tostarp barības vada čūla, ieskaitot barības vada čūlas	Nav zināms
Gastroezofagīts	Retāk
Gastroezofageālā refluksa slimība	Bieži
Vemšana	Bieži

Disfāgija	Retāk
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	
Aknu darbības traucējumi/ izmainīti aknu funkcionālie rādītāji	Nav zināms
Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	Retāk
Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	Retāk
Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	Bieži
Hiperbilirubīnēmija	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ādas asiņošana	Retāk
Alopēcija	Bieži
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Hemartroze	Nav zināms
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Genitouroloģiska asiņošana, tai skaitā hematūrija	Retāk
Vispārīgi traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	
Injekcijas vietas asiņošana	Nav zināms
Asiņošana katetra ievietošanas vietā	Nav zināms
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām sastītas komplikācijas	
Traumatiska asiņošana	Retāk
Asiņošana griezumā vietā	Nav zināms

Asiņošanas reakcijas

Divos III fāzes pētījumos VTE ārstēšanas un recidivējošas VTE profilakses indikācijām pediatriem pacientiem kopumā 7 pacientiem (2,1 %) bija apjomīgas asiņošanas gadījums, 5 pacientiem (1,5 %) - klīniski nozīmīgs neapjomīgas asiņošanas gadījums un 75 pacientiem (22,9 %) - viegls asiņošanas gadījums. Asiņošanas gadījumu biežums kopumā bija lielāks vecākajā vecuma grupā (no 12 līdz < 18 gadiem: 28,6 %) nekā jaunākajās vecuma grupās (no dzimšanas līdz < 2 gadiem: 23,3 %; no 2 līdz < 12 gadiem: 16,2 %). Apjomīga vai smaga asiņošana neatkarīgi no tās lokalizācijas var izraisīt invaliditāti, apdraudēt dzīvību vai pat izraisīt letālu iznākumu.

Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrēšanas. Tas ļauj nepārtraukti uzraudzīt zāļu ieguvumu/riska attiecību. Veselības aprūpes speciālisti tiek aicināti ziņot par jebkādam iespējamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Dabigatrāna eteksilāta devas, kas pārsniedz ieteiktās, palielina asiņošanas risku.

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, koagulācijas testi var palīdzēt noteikt asiņošanas risku (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Kalibrēts kvantitatīvs dTT tests vai atkārtoti dTT mērījumi ļauj prognozēt laiku, kad tiks sasniegts noteikts dabigatrāna līmenis (skatīt 5.1. apakšpunktu), arī tad, ja ir uzsākti papildu pasākumi, piemēram, dialīze.

Pārmērīgas antikoagulācijas gadījumā var būt nepieciešams pārtraukt ārstēšanu ar dabigatrāna eteksilātu. Tā kā dabigatrāns galvenokārt izdalās caur nierēm, jāuztur atbilstoša diurēze. Tā kā saistīšanās ar olbaltumvielām ir zema, dabigatrānu var dializēt; klīniskajos pētījumos ir ierobežota klīniskā pieredze, lai pierādītu šīs pieejas lietderību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Asiņošanas komplikāciju ārstēšana

Hemorāģisku komplikāciju gadījumā ārstēšana ar dabigatrāna eteksilātu jāpārtrauc un jāizpēta asiņošanas avots. Atkarībā no klīniskās situācijas pēc ārsta ieskatiem jāveic atbilstoša atbalstoša ārstēšana, piemēram, ķirurģiska hemostāze un asins tilpuma aizstāšana. Pieaugušiem pacientiem situācijās, kad nepieciešama ātra dabigatrāna antikoagulējošā efekta atcelšana, ir pieejams specifisks dabigatrāna darbību neitralizējošs zāles (idarucizumabs), kas antagonizē dabigatrāna farmakodinamisko iedarbību. Idarucizumaba efektivitāte un drošība pediatrikajiem pacientiem nav pierādīta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Var ņemt vērā koagulācijas faktoru koncentrātus (aktivētus vai neaktivētus) vai rekombinantu VIIa faktoru. Ir daži eksperimentāli pierādījumi, kas apstiprina šo zāļu nozīmi dabigatrāna antikoagulantā efekta maiņā, taču dati par to lietderību klīniskos apstākļos un arī par iespējamo atkārtotas trombembolijas risku ir ļoti ierobežoti. Pēc piedāvāto koagulācijas faktoru koncentrātu lietošanas koagulācijas testi var kļūt neuzticami. Interpretējot šos testus, jāievēro piesardzība. Jāapsver arī trombocītu koncentrātu ievadīšana gadījumos, kad ir trombocitopēnija vai ir lietoti ilgstošas darbības antiagreganti. Jebkāda simptomātiskā ārstēšana jāveic saskaņā ar ārsta vērtējumu.

Atkarībā no vietējās pieejamības apjomīgas asiņošanas gadījumā jāapsver koagulācijas speciālista konsultācija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

Dabigatrāna eteksilāts ir mazmolekulāras priekšzāles, kurām nav nekādas farmakoloģiskas aktivitātes. Pēc perorālas lietošanas dabigatrāna eteksilāts strauji uzsūcas un plazmā un aknās esterāžu katalizētas hidrolīzes rezultātā pārvēršas par dabigatrānu. Dabigatrāns ir spēcīgs, konkurējošs, atgriezenisks tiešais trombīna inhibitors un ir galvenā aktīvā viela plazmā. Tā kā trombīns (serīna proteāze) koagulācijas kaskādes laikā nodrošina fibrinogēna pārvēršanos fibrīnā, tā inhibīcija novērš trombu veidošanos. Dabigatrāns inhibē brīvo trombīnu, ar fibrīnu saistīto trombīnu un trombīna ierosināto trombocītu agregāciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

In vivo un *ex vivo* pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīta dabigatrāna antitrombotiskā efektivitāte un antikoagulantā aktivitāte pēc intravenozas ievadīšanas un dabigatrāna eteksilāta antikoagulantā aktivitāte pēc perorālas ievadīšanas dažādos trombozes dzīvnieku modeļos.

Pamatojoties uz II fāzes pētījumiem, pastāv skaidra korelācija starp dabigatrāna koncentrāciju plazmā un antikoagulanta iedarbības pakāpi. Dabigatrāns paildzina trombīna laiku (*thrombin time* - TT), ECT un aPTT.

Kalibrētais kvantitatīvais atšķaidītā TT (dTT) tests ļauj novērtēt dabigatrāna koncentrāciju plazmā, ko var salīdzināt ar paredzamo dabigatrāna koncentrāciju plazmā. Ja kalibrētā dTT testa rezultāts ir dabigatrāna koncentrācija plazmā, kas ir uz vai zem kvantitatīvās noteikšanas robežas, jāapsver papildu koagulācijas tests, piemēram, TT, ECT vai aPTT.

ECT var nodrošināt tiešu trombīna tiešo inhibitoru aktivitātes tiešu mērījumu.

APTT tests ir plaši pieejams un sniedz aptuvenu norādi par antikoagulācijas intensitāti, kas sasniegta ar dabigatrānu. Tomēr aPTT testam ir ierobežota jutība, un tas nav piemērots precīzai antikoagulanta iedarbības kvantitatīvai noteikšanai, īpaši, ja ir augsta dabigatrāna koncentrācija plazmā. Lai gan augstas aPTT vērtības jāinterpretē piesardzīgi, augsta aPTT vērtība norāda, ka pacientam ir antikoagulācija.

Kopumā var pieņemt, ka šie antikoagulanta aktivitātes rādītāji var atspoguļot dabigatrāna līmeni un var sniegt norādes asiņošanas riska novērtēšanai, t. i., ja tiek pārsniegta 90. procentile dabigatrāna minimālām līmenim vai koagulācijas testam, piemēram, aPTT, kas mērīts minimālā līmenī (aPTT robežvērtības skatīt 4.4. apakšpunkta 6. tabulas), tiek uzskatīts, ka tas ir saistīts ar paaugstinātu asiņošanas risku.

VTE primārā profilakse ortopēdiskajā ķirurģijā

Līdzsvara stāvoklī (pēc 3. dienas) dabigatrāna ģeometriskā vidējā maksimālās koncentrācija plazmā, izmērīta aptuveni 2 stundas pēc 220 mg dabigatrāna eteksilāta lietošanas, bija 70,8 ng/ml, ar diapazonu 35,2- 162 ng/ml (25th- 75th percentiles diapazons). Dabigatrāna ģeometriskā vidējā zemākā koncentrācija, izmērīta dozēšanas intervāla beigās (t. i., 24 stundas pēc 220 mg dabigatrāna devas lietošanas), bija vidēji 22,0 ng/ml ar diapazonu 13,0- 35,7 ng/ml (25th- 75th procentiļu diapazons).

Īpašā pētījumā, kas tika veikts tikai pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss, CrCL 30- 50 ml/min), kuri tika ārstēti ar dabigatrāna eteksilātu 150 mg QD, dabigatrāna vidējā ģeometriskā koncentrācija, kas tika izmērīta devu intervāla beigās, bija vidēji 47,5 ng/ml, ar diapazonu 29,6- 72,2 ng/ml (25th - 75th percentiles diapazons).

Pacientiem, kuri VTE profilaksei pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas tiek ārstēti ar 220 mg dabigatrāna eteksilātu vienu reizi dienā,

- 90th percentile dabigatrāna koncentrācijai plazmā bija 67 ng/ml, nosakot minimālajā līmenī (20- 28 stundas pēc iepriekšējās devas) (skatīt 4.4. un 4.9. apakšpunktu),
- aPTT 90th procentile minimālajā līmenī (20- 28 stundas pēc iepriekšējās devas) bija 51 sekunde, kas būtu 1,3 reizes lielāka par normas augšējo robežu.

Pacientiem, kuri tika ārstēti VTE profilaksei pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas ar 220 mg dabigatrāna eteksilātu vienu reizi dienā, ECT netika mērīta.

Insulta un sistēmiskās embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar NVAF ar vienu vai vairākiem riska faktoriem (SPAF)

Stabila stāvokļa dabigatrāna maksimālā ģeometriskā vidējā koncentrācija plazmā, kas tika izmērīta aptuveni 2 stundas pēc 150 mg dabigatrāna eteksilāta lietošanas divas reizes dienā, bija 175 ng/ml, ar diapazonu 117- 275 ng/ml (25th - 75th percentiles diapazons). Dabigatrāna vidējā ģeometriskā plūsmas koncentrācija, kas izmērīta no rīta, dozēšanas intervāla beigās (t. i., 12 stundas pēc 150 mg dabigatrāna vakara devas lietošanas), bija vidēji 91,0 ng/ml, ar diapazonu 61,0- 143 ng/ml (25th- 75th procentiļu diapazons).

Pacientiem ar NVAF, kurus insulta un sistēmiskās embolijas profilaksei ārstē ar 150 mg dabigatrāna eteksilātu divas reizes dienā,

- 90th percentile dabigatrāna koncentrācijai plazmā, nosakot minimālajā līmenī (10- 16 stundas pēc iepriekšējās devas), bija aptuveni 200 ng/ml,

- EKT pie ieplūdes (10- 16 stundas pēc iepriekšējās devas), paaugstināta aptuveni 3 reizes augšējā normas robeža attiecas uz novēroto 90th percentili EKT pagarinājuma 103 sekundes,
- aPTT attiecība, kas pārsniedz 2 reizes augstāko normas robežu (aPTT pagarināšanās par aptuveni 80 sekundēm), pie ieplūdes (10- 16 stundas pēc iepriekšējās devas) atspoguļo 90th novērojumu procentili.

DVT un PE ārstēšana un atkārtotas DVT un PE profilakse pieaugušajiem (DVT/PE)

Pacientiem, kuri tika ārstēti pret DVT un PE ar 150 mg dabigatrāna eteksilāta divas reizes dienā, dabigatrāna vidējā ģeometriskā koncentrācija, kas tika izmērīta 10- 16 stundu laikā pēc devas lietošanas, dozēšanas intervāla beigās (t. i., 12 stundas pēc 150 mg dabigatrāna vakara devas) bija 59,7 ng/ml, ar diapazonu 38,6- 94,5 ng/ml (25th- 75th percentiles diapazons). Dziļās trombozes un PE ārstēšanai ar dabigatrāna eteksilātu 150 mg divas reizes dienā,

- 90th percentile dabigatrāna koncentrācijai plazmā, nosakot minimālajā līmenī (10- 16 stundas pēc iepriekšējās devas), bija aptuveni 146 ng/ml,
- ECT pie ieplūdes (10- 16 stundas pēc iepriekšējās devas), kas palielināta aptuveni 2,3 reizes, salīdzinot ar sākotnējo vērtību, attiecas uz novēroto 90th percentili ECT paildzināšanos par 74 sekundēm,
- 90th percentile aPTT pie ieplūdes (10- 16 stundas pēc iepriekšējās devas) bija 62 sekundes, kas būtu 1,8 reizes vairāk nekā sākotnējā laikā.

Pacientiem, kas ārstēti atkārtotas dziļās trombozes un PE profilaksei ar 150 mg dabigatrāna eteksilāta divas reizes dienā, farmakokinētiskie dati nav pieejami.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Etniskā izcelsme

Netika novērotas klīniski nozīmīgas etniskās atšķirības starp baltās rases parstāvjiem, afroamerikāņiem, latīņamerikāņiem, japāņiem un ķīniešiem.

VTE profilakses klīniskie pētījumi pēc lielo locītavu protezēšanas operācijas

Divos lielos randomizētos, paralēlu grupu, dubultmaskētos, devas apstiprinošos pētījumos pacientiem, kuriem tika veikta plānveida liela apjoma ortopēdiska operācija (vienā - ceļa locītavas protezēšanas operācija, otrā - gūžas locītavas protezēšanas operācija), tika ievadīts 75 mg vai 110 mg dabigatrāna eteksilāta 1- 4 stundu laikā pēc operācijas, pēc tam 150 mg vai 220 mg vienu reizi dienā, ja ir nodrošināta hemostāze, vai arī 40 mg enoksaparīna dienu pirms operācijas un pēc tam katru dienu. RE-MODEL pētījumā (ceļa locītavas protezēšana) ārstēšana ilga 6- 10 dienas, bet RE-NOVATE pētījumā (gūžas locītavas protezēšana) 28- 35 dienas. Kopumā tika ārstēti attiecīgi 2 076 pacienti (ceļa) un 3 494 pacienti (gūžas).

Primārais mērķa kritērijs abos pētījumos bija kopējais VTE rādītājs (ieskaitot PE, proksimālo un distālo DVT, neatkarīgi no tā, vai tā bija simptomātiska vai asimptomātiska, ko atklāja ar rutīnas venogrāfijas metodi) un jebkāda cēloņa izraisīta mirstība. Sekundārais mērķa kritērijs, ko uzskata par klīniski nozīmīgāku, bija masīvas VTE (iekļauj PE un proksimālo DVT, neatkarīgi no tā, vai tā bija simptomātiska vai asimptomātiska, kas konstatēta ar rutīnas venogrāfijas metodi) un ar VTE saistītas mirstības kombinācija. Abu pētījumu rezultāti parādīja, ka 220 mg un 150 mg dabigatrāna eteksilāta antitrombotiskā iedarbība statistiski nav zemāka par enoksaparīna antitrombotisko iedarbību attiecībā uz kopējo VTE un jebkāda cēloņa izraisītu mirstību. Nozīmīgas VTE un ar VTE saistītas mirstības gadījumu skaita punktu aplēses 150 mg devas gadījumā bija nedaudz sliktākas nekā enoksaparīna gadījumā (19. tabula). Labāki rezultāti tika novēroti, lietojot 220 mg devu, kur masīvas VTE gadījuma novērtējums bija nedaudz labāks nekā enoksaparīnam (19. tabula).

Klīniskie pētījumi veikti pacientu populācijā ar vidējo vecumu > 65 gadi.

3. fāzes klīniskajos pētījumos nekonstatēja efektivitātes un drošuma atšķirības starp vīriešiem un sievietēm.

RE-MODEL un RE-NOVATE pētītajā pacientu populācijā (5 539 ārstēti pacienti) 51 % pacientu vienlaikus bija hipertensija, 9 % - diabēts, 9 % - koronāro artēriju slimība un 20 % - vēnu mazspēja. Neviena no šīm slimībām neietekmēja dabigatrāna ietekmi uz VTE profilaksi vai asiņošanas biežumu.

Dati par masīvas VTE un ar VTE saistītās mirstības mērķa kritēriju bija viendabīgi attiecībā uz primāro efektivitātes mērķa kritēriju un ir parādīti 19. tabulā.

Dati par kopējā VTE rādītāja un mirstības jebkāda cēloņa dēļ mērķa kritēriju ir parādīti 20. tabulā.

Koriģētie dati par apjomīgas asiņošanas mērķa kritēriju ir sniegti 21. tabulā.

19. tabula. Analīze par nozīmīgu VTE un ar VTE saistītu mirstību 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. Analīze par kopējās VTE rādītāju un mirstību jebkāda cēloņa dēļ ārstēšanas periodā RE-NOVATE un RE-MODEL 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. Nozīmīgi asiņošanas gadījumi atkarībā no ārstēšanas atsevišķi RE-MODEL un RE-NOVATE pētījumā

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
Lielas asiņošanas gadījumu skaits N(%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (ceļa locītava)			
Ārstētie pacienti N	679	703	694
Lielas asiņošanas gadījumu skaits N(%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Insulta un sistēmiskās embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar NVAF ar vienu vai vairākiem riska faktoriem

Klīniski pierādījumi par dabigatrāna eteksilāta efektivitāti ir iegūti RE-LY pētījumā (Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy), kas ir daudzcentrāls, starptautisks, randomizēts paralēlo grupu pētījums, kurā veikta divu aklu dabigatrāna eteksilāta devu (110 mg un 150 mg divas reizes dienā) salīdzināšana ar atklātu varfarīna lietošanu pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju un vidēji augstu vai augstu insulta un sistēmiskās embolijas risku. Šā pētījuma primārais mērķis bija noteikt, vai dabigatrāna eteksilāts nav sliktāks par varfarīnu, samazinot saliktā beigu punkta insulta un sistēmiskās embolijas rašanos. Tika analizēts arī statistiskais pārākums.

RE-LY pētījumā izlases veidā tika atlasīti 18 113 pacienti, kuru vidējais vecums bija 71,5 gadi un vidējais CHADS₂ rādītājs - 2,1. Pacientu vidū bija 64 % vīriešu, 70 % baltādaino un 16 % aziātu.

Pacientiem, kuriem pēc nejaušības principa tika izvēlēts varfarīns, vidējais terapeitiskā diapazons (TTR) (INR 2- 3) procentuālais ilgums bija 64,4 % (TTR mediāna 67 %).

RE-LY pētījums parādīja, ka dabigatrāna eteksilāts 110 mg devā divas reizes dienā nav sliktāks par varfarīnu insulta un sistēmiskās embolijas profilaksē pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju, samazinot ICH, kopējās asiņošanas un smagas asiņošanas risku. Lietojot 150 mg devu divas reizes dienā, salīdzinājumā ar varfarīnu ievērojami samazinās išēmiska un hemorāģiska insulta, asinsvadu nāves, ICH un kopējās asiņošanas risks. Lielas asiņošanas biežums, lietojot šo devu, bija salīdzināms ar varfarīnu. Miokarda infarkta biežums nedaudz palielinājās, lietojot dabigatrāna eteksilātu 110 mg divas reizes dienā un 150 mg divas reizes dienā, salīdzinot ar varfarīnu (riskā attiecība attiecīgi 1,29; p=0,0929 un riskā attiecība 1,27; p=0,1240). Uzlabojoties INR kontrolei, novērotās dabigatrāna eteksilāta priekšrocības salīdzinājumā ar varfarīnu samazinās.

22.- 24. tabulā ir sniegta sīkāka informācija par galvenajiem rezultātiem kopējā iedzīvotāju grupā:

**22. tabula. Pirmā insulta vai sistēmiskās embolijas rašanās analīze (primārais beigu punkts)
RE-LY pētījuma periodā**

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Izlasē iekļautie subjekti	6 015	6 076	6 022
Insults un/vai sistēmiska			
Sastopamība (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Riska koeficients virs varfarīns (95 % TI)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
p vērtība pārākums	p=0,2721	p=0,0001	

% attiecas uz gada notikumu īpatsvaru

23. Tabula. Pirmā išēmiskā vai hemorāģiskā insulta rašanās analīze RE-LY pētījuma periodā

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Izlasē iekļautie subjekti	6 015	6 076	6 022
Insults			
Sastopamība (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Riska attiecība pret. varfarīns (95 % YI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
p-vērtība	0,3553	0,0001	
Sistēmiskā embolija			
Sastopamība (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Riska attiecība pret. varfarīns (95 % TI)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
p-vērtība	0,3099	0,1582	
Išēmiskais insults			
Sastopamība (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Riska attiecība pret. varfarīns (95 % TI)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
p-vērtība	0,3138	0,0351	
Hemorāģiskais insults			
Sastopamība (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Riska attiecība pret. varfarīns (95 % TI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
p-vērtība	0,0001	< 0,0001	

% attiecas uz gada notikumu īpatsvaru

24. tabula. Visu cēloņu un kardiovaskulārās izdzīvošanas analīze RE-LY pētījuma periodā

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Izlasē iekļautie subjekti	6	6 076	6 022
Visu cēloņu izraisīta mirstība			
Sastopamība (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Riska attiecība pret. varfarīns (95 % TI)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
p-vērtība	0,130	0,0517	
Asinsvadu mirstība			
Sastopamība (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Riska attiecība pret. varfarīns (95 % TI)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
p-vērtība	0,208	0,0430	

% attiecas uz gada notikumu īpatsvaru

25. tabulā- 26 ir parādīti primārā efektivitātes un drošuma galapunkta rezultāti attiecīgajās apakšgrupās:

Attiecībā uz primāro beigu punktu - insultu un sistēmisku emboliju - nav apakšgrupu (t. i., vecums, svars, dzimums, nieru un asinsvadu sistēmas, kā arī veselības un drošības rādītāji), kurās būtu iespējams noteikt drošumu.

funkcija, etniskā izcelsme u. c.) tika konstatēta atšķirīga riska attiecība salīdzinājumā ar varfarīnu.

25. tabula. Riska attiecība un 95 % IK attiecībā uz insultu/sistēmisko emboliju pa apakšgrupām

Galapunkts	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 beigu punktu - lielu asiņošanu - bija novērota ārstēšanas efekta un vecuma mijiedarbība. Relatīvais asiņošanas risks, lietojot dabigatrānu, salīdzinot ar varfarīnu, palielinājās ar vecumu. Relatīvais risks bija visaugstākais pacientiem ≥ 75 gadi. Vienlaicīga prettrombocītu ASA vai klopidoģrela lietošana aptuveni divkārtšo MBE biežumu gan ar dabigatrāna eteksilātu, gan varfarīnu. Netika konstatēta nozīmīga ārstēšanas ietekmes mijiedarbība ar nieru funkcijas un CHADS₂ skalas apakšgrupām.

26. tabula. Riska attiecība un 95 % IK lielām asiņošanām pa apakšgrupām

Galapunkts	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)
ASA	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Klopidogrela lietošana	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

RELY-ABLE (Ilgttermiņa ārstēšanas ar dabigatrānu paplašināšana vairākos centros pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju, kuri pabeidza RE-LY pētījumu)

RE-LY pagarinājuma pētījums (RELY-ABLE) sniedza papildu informāciju par drošību pacientu grupai, kas turpināja lietot to pašu dabigatrāna eteksilāta devu, kāda tika piešķirta RE-LY pētījumā. RELY-ABLE pētījumā varēja piedalīties pacienti, kuri RE-LY pētījuma pēdējā apmeklējuma laikā nebija pilnībā pārtraukuši pētījuma zāļu lietošanu. Uzņemtie pacienti turpināja saņemt to pašu dubultmaskēto dabigatrāna eteksilāta devu, kas nejauši piešķirta RE-LY pētījumā, līdz pat 43 mēnešus pēc RE-LY pētījuma (kopējais vidējais RE-LY + RELY-ABLE pētījuma ilgums ir 4,5 gadi). Tika iekļauti 5 897 pacienti, kas veido 49 % pacientu, kuriem sākotnēji nejaušības kārtā tika piešķirta dabigatrāna eteksilāta lietošana RE-LY, un 86 % pacientu, kuri atbilda RELYABLE.

RELY-ABLE papildu 2,5 gadu ārstēšanas laikā ar maksimālo iedarbību vairāk nekā 6 gadus (kopējā iedarbība RELY + RELY-ABLE) dabigatrāna eteksilāta ilgtermiņa drošības profils tika apstiprināts abām testa devām - 110 mg i.m. un 150 mg i.m.. Jaunas drošības atziņas netika novērotas.

Iznākuma notikumu biežums, tostarp liela asiņošana un citi asiņošanas gadījumi, atbilda RE-LY novērotajiem rādītājiem.

Neintervenciālu pētījumu dati

Neintervencionālā pētījumā (GLORIA-AF) tika prospektīvi apkopoti (otrajā fāzē) dati par drošumu un efektivitāti jaunatklātu NVAF pacientiem, kuri lieto dabigatrāna eteksilātu reālā vidē. Pētījumā piedalījās 4 859 pacienti, kuri lietoja dabigatrāna eteksilātu (55 % ārstēti ar 150 mg bid, 43 % ārstēti ar 110 mg bid, 2 % ārstēti ar 75 mg bid). Pacienti tika novēroti 2 gadus. Vidējais CHADS₂ un HAS-BLED rādītājs bija attiecīgi 1,9 un 1,2 punkti. Vidējais terapijas turpināšanas laiks bija 18,3 mēneši. Nozīmīga asiņošana notika 0,97 gadījumos uz 100 pacientgadiem. Dzīvībai bīstama asiņošana tika reģistrēta 0,46 gadījumos uz 100 pacientu gadiem, intrakraniāla asiņošana - 0,17 gadījumos uz 100 pacientu gadiem un gastrointestināla asiņošana - 0,60 gadījumos uz 100 pacientu gadiem. Insults tika novērots 0,65 gadījumos uz 100 pacientu gadiem.

Turklāt neintervences pētījumā [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] vairāk nekā 134 000 gados vecāku pacientu ar NVAF Amerikas Savienotajās Valstīs (vairāk nekā 37 500 pacientu gadu ilgs terapijas novērošanas laiks) dabigatrāna eteksilāts (84 % pacientu ārstēti ar 150 mg bid, 16 % pacientu ārstēti ar 75 mg bid) bija saistīts ar samazinātu išēmiskā insulta risku (risks attiecība 0,80, 95 % ticamības intervāls [CI] 0,67- 0,96), intrakraniālu asiņošanu (risks attiecība 0,34, CI 0,26- 0,46) un mirstības (risks attiecība 0,86, CI 0,77- 0,96), kā arī palielināts kuņģa un zarnu trakta asiņošanas risks (risks attiecība 1,28, CI 1,14- 1,44) salīdzinājumā ar varfarīnu. Netika konstatēta atšķirība attiecībā uz lielu asiņošanu (risks attiecība 0,97, IK 0,88- 1,07).

Šie novērojumi reālos apstākļos atbilst RE-LY pētījumā RE-LY noteiktajam dabigatrāna eteksilāta drošuma un efektivitātes profilam šajā indikācijā.

Perspektīvs, randomizēts, atklāts, atklāts, akls pētījums (PROBE) (IIIb fāze), lai novērtētu dubultterapiju ar dabigatrāna eteksilātu (110 mg vai 150 mg bid) un klopidoģrelu vai ticagģrelu (P2Y12 antagonistu) pret. trīskāršu terapiju ar varfarīnu (koriģētu līdz INR 2,0- 3,0) plus klopidoģrelu vai ticagģrelu un ASA, tika veikta 2 725 pacientiem ar ne vārstuļu priekšskambaru fibrilāciju, kuriem tika veikta PCI ar stentēšanu (RE-DUAL PCI). Pacienti tika randomizēti dubultterapijai ar dabigatrāna eteksilātu 110 mg bid, dubultterapijai ar dabigatrāna eteksilātu 150 mg bid vai trīskāršai varfarīna terapijai. Gados vecāki pacienti ārpus ASV (≥ 80 gadu vecumā visās valstīs, ≥ 70 gadu vecumā Japānā) nejaušības kārtā tika iedalīti dabigatrāna eteksilāta 110 mg dubultterapijas grupā vai varfarīna trīskāršas terapijas grupā. Primārais beigu punkts bija kombinēts beigu punkts - liela asiņošana, pamatojoties uz ISTH definīciju, vai klīniski nozīmīgs notikums, kas nav liela asiņošana.

Primārā mērķa sasniegšanas biežums bija 15,4 % (151 pacients) dabigatrāna eteksilāta 110 mg dubultterapijas grupā salīdzinājumā ar 26,9 % (264 pacienti) varfarīna trīskāršas terapijas grupā (HR 0,52; 95 % DI 0,42, 0,63; $P < 0,0001$ attiecībā uz neaustvērtību un $P < 0,0001$ attiecībā uz pārkumu) un 20,2 % (154 pacienti) dubultterapijas dabigatrāna eteksilāta 150 mg grupā salīdzinājumā ar 25,7 % (196 pacienti) atbilstošajā varfarīna trīskāršas terapijas grupā (HR 0,72; 95% CI 0,58, 0,88; $P < 0,0001$ attiecībā uz nevērtīgumu un $P 0,002$ attiecībā uz pārkumu). Aprakstošās analīzes ietvaros TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) lielās asiņošanas gadījumu skaits abās dabigatrāna eteksilāta dubultterapijas grupās bija mazāks nekā varfarīna trīskāršas terapijas grupā: $P=0,002$) un 16 notikumiem (2,5 %), salīdzinot ar 37 notikumiem (3,8 %) varfarīna trīskāršas terapijas grupā (HR 0,37; 95 % DI 0,20, 0,68; $P=0,002$), un 16 notikumiem (2,5 %) varfarīna trīskāršas terapijas grupā (HR 0,37; 95 % DI 0,20, 0,68; $P=0,002$). 1%) dabigatrāna eteksilāta 150 mg dubultterapijas grupā salīdzinājumā ar 30 gadījumiem (3,9%) atbilstošajā varfarīna trīskāršas terapijas grupā (HR 0,51; 95% CI 0,28, 0,93; $P=0,03$). Abās dabigatrāna eteksilāta dubultterapijas grupās intrakraniālās asiņošanas gadījumu biežums bija zemāks nekā atbilstošajā varfarīna trīskāršas terapijas grupā: Dabigatrāna eteksilāta 110 mg dubultterapijas grupā bija 3 gadījumi (0,3 %) salīdzinājumā ar 10 gadījumiem (1,0 %) varfarīna trīskāršas terapijas grupā (HR 0,30; 95 % DI 0,08, 1,07; $P=0,06$) un 1 gadījumu (0,07; $P=0,06$). 1 %) 150 mg dabigatrāna eteksilāta dubultterapijas grupā salīdzinājumā ar 8 gadījumiem (1,0 %) atbilstošajā varfarīna trīskāršas terapijas grupā (HR 0,12; 95 % CI 0,02, 0,98; $P=0,047$). Saliktā efektivitātes beigu rezultāta - nāves, trombembolisku notikumu (miokarda infarkts, insults vai sistēmiska embolija) vai neplānotas revaskularizācijas - biežums abās dubultterapijas dabigatrāna eteksilāta grupās kopā nebija zemāks nekā varfarīna trīskāršas terapijas grupā (13,7 % pret attiecīgi 13,4 %; HR 1,04; 95 % PI: 0,84, 1,29; $P = 0,0047$ par neprevalenci). Nebija statistisku atšķirību starp abām dabigatrāna eteksilāta dubultterapijas grupām un varfarīna trīskāršas terapijas grupām efektivitātes gala rādītāju atsevišķos komponentos.

Šis pētījums parādīja, ka dubultterapija ar dabigatrāna eteksilātu un P2Y12 antagonistu ievērojami samazina asiņošanas risku salīdzinājumā ar varfarīna trīskāršo terapiju, un tā nav mazāka par trombemboliju notikumu kompozītu pacientiem ar priekšskambaru fibrilāciju, kuriem tika veikta PCI ar stentēšanu.

DVT un PE ārstēšana pieaugušajiem (DVT/PE ārstēšana)

Efektivitāte un drošība tika pētīta divos daudzcentru, randomizētos, dubultaklos, paralēlās grupās atkārtotos pētījumos RE-COVER un RE-COVER II. Šajos pētījumos tika salīdzināts dabigatrāna eteksilāts (150 mg reizes dienā) ar varfarīnu (mērķa INR 2,0- 3,0) pacientiem ar akūtu DVT un/vai PE. Šo pētījumu primārais mērķis bija noteikt, vai dabigatrāna eteksilāts nav sliktāks par varfarīnu, samazinot primāro beigu punktu, kas bija atkārtotas simptomātiskas DVT un/vai PE un ar to saistītu nāves gadījumu kopums 6 mēnešu ārstēšanas perioda laikā.

Kopumā RE-COVER un RE-COVER II apvienotajos pētījumos izlases veidā tika atlasīti 5 153 pacienti un ārstēti 5 107 pacienti.

Ārstēšanas ilgums ar fiksētu dabigatrāna devu bija 174,0 dienas bez koagulācijas monitorēšanas. Pacientiem, kuriem pēc nejaušības principa tika izvēlēts varfarīns, vidējais terapeitiskā diapazons (INR 2,0 līdz 3,0) uzturēšanās laiks bija 60,6 %.

Pētījumi pierādīja, ka ārstēšana ar dabigatrāna eteksilātu 150 mg divas reizes dienā nav zemāka par ārstēšanu ar varfarīnu (RE-COVER un RE-COVER II: 3,6 riska starpības un 2,75 riska attiecības rādītāji).

27. tabula. Primārās un sekundārās efektivitātes galīgo rādītāju analīze (VTE ir DVT un/vai PE kopums) līdz perioda pēc ārstēšanas beigām apvienotajos RE- COVER un RE-COVER II pētījumos

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Ārstētie pacienti	2 553	2 554
Atkārtota simptomātiska VTE un ar VTE saistīta nāve	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Riska attiecība pret varfarīnu (95% ticamības intervāls)	1,09 (0,77; 1,54)	
Sekundārā efektivitāte gala punkti		
Atkārtota simptomātiska VTE un visu cēloņu izraisīti nāves gadījumi	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95 % ticamība intervāls	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Simptomātiska dziļās trombozes tromboze	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95 % ticamība intervāls	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Simptomātiska PE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95 % ticamība intervāls	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Ar VTE saistīti nāves gadījumi	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 % ticamība intervāls	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Visi nāves gadījumi	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95 % ticamība intervāls	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Atkārtotas dziļās trombozes un PE profilakse pieaugušajiem (DVT/PE profilakse)

Pacientiem, kas iepriekš ārstēti ar antikoagulācijas terapiju, tika veikti divi nejaušināti, paralēlo grupu, dubultakli pētījumi. RE-MEDY, varfarīna kontrolētajā pētījumā, tika iekļauti pacienti, kas jau 3 līdz 12 mēnešus ārstēti ar nepieciešamību turpināt antikoagulantu terapiju, un RE-SONATE, placebo kontrolētajā pētījumā, tika iekļauti pacienti, kas jau 6 līdz 18 mēnešus ārstēti ar K vitamīna inhibitoriem.

RE-MEDY pētījuma mērķis bija salīdzināt perorālā dabigatrāna eteksilāta (150 mg divreiz dienā) drošību un efektivitāti ar varfarīnu (mērķa INR 2,0- 3,0) atkārtotas, simptomātiskas DVT un/vai PE ilgtermiņa ārstēšanā un profilaksē. Kopumā randomizēti 2 866 pacienti un ārstēti 2 856 pacienti. Dabigatrāna eteksilāta terapijas ilgums bija no 6 līdz 36 mēnešiem (mediāna 534,0 dienas). Pacientiem, kuriem pēc nejaušības principa tika izvēlēts varfarīns, vidējais terapeitiskā diapazons (INR 2,0- 3,0) uzturēšanās laiks bija 64,9 %.

RE-MEDY pierādīja, ka ārstēšana ar dabigatrāna eteksilātu 150 mg divas reizes dienā nav zemāka par varfarīnu (neaugstvērtības robeža: 2,85 riska attiecībai un 2,8 riska starpībai).

28. tabula. RE-MEDY pētījuma primāro un sekundāro efektivitātes rādītāju analīze (VTE ir DVT un/vai PE) līdz pēcterapijas perioda beigām

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Ārstētie pacienti	1 430	1 426
Atkārtota simptomātiska VTE un VTE-ar nāvi saistīta nāve	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Riska attiecība pret varfarīnu (95% ticamības intervāls)	1,44 (0,78; 2,64)	
Neaugstvērtības robeža	2,85	
Pacienti ar notikumu 18 mēnešu laikā	22	17
Kumulatīvais risks pie 18 mēneši (%)	1,7	1,4
Riska atšķirība salīdzinājumā ar varfarīnu (%)	0,4	
95% ticamības intervāls		
Neaugstvērtības robeža	2,8	
Sekundārie efektivitātes galīgie rādītāji		
Atkārtota simptomātiska VTE un visu... nāves cēlonis	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95 % ticamības intervāls	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Simptomātiska dziļās asinsrites tromba	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 saistīti nāves gadījumi	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 % ticamības intervāls	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Visu cēloņu izraisīti nāves gadījumi	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 atkārtotas simptomātiskas DVT un/vai PE profilaksei pacientiem, kuri jau bijuši 6 līdz 18 mēnešus ārstēti ar KVA. Paredzētā terapija bija 6 mēnešus ilga dabigatrāna eteksilāta 150 mg divas reizes dienā bez uzraudzības.

RE-SONATE pierādīja, ka dabigatrāna eteksilāts ir labāks par placebo atkārtotu simptomātisku DVT/PE gadījumu, tostarp neizskaidrojamu nāves gadījumu, profilakses ziņā - ārstēšanas periodā risks samazinājās no 5,6 % līdz 0,4 % (relatīvā riska samazinājums 92 %, pamatojoties uz riska attiecību) ($p < 0,0001$). Visas sekundārās un jutīguma analīzes attiecībā uz primāro beigu punktu un visiem sekundārajiem beigu punktiem parādīja dabigatrāna eteksilāta pārākumu salīdzinājumā ar placebo. Pētījums ietvēra novērošanu 12 mēnešus pēc ārstēšanas beigām. Pēc pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšanas efekts saglabājās līdz novērošanas beigām, kas norāda, ka dabigatrāna eteksilāta sākotnējais ārstēšanas efekts bija noturīgs. Netika novērots atgriezenisks efekts. Pēc pārbaudes beigās VTE notikumi ar dabigatrāna eteksilātu ārstētajiem pacientiem bija 6,9 % salīdzinājumā ar 10,7 % placebo grupā (risku attiecība 0,61 (95 % PI 0,42, 0,88), $p=0,0082$).

29. tabula. RE-SONATE pētījuma primāro un sekundāro efektivitātes galīgo rādītāju analīze (VTE ir VVT un/vai PE) līdz pēcterapijas perioda beigām

	dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Placebo
Ārstētie pacienti	681	662
Atkārtota simptomātiska VTE un ar to saistītie nāves gadījumi	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Riska koeficients pret placebo (95% ticamības intervāls)	0,08 (0,02; 0,25)	
p-vērtība pārākumam	< 0,0001	
Sekundārā efektivitāte gala punkti		
Atkārtota simptomātiska VTE un visu cēloņu izraisīti	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95% ticamības	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Simptomātiska dziļās	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95% ticamības	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Simptomātiska PE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95% ticamības	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Ar VTE saistīti nāves	0 (0)	0 (0)
95% ticamības	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Neizskaidrojami nāves	0 (0)	2 (0,3 %)
95% ticamības	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Visi nāves gadījumi	0 (0)	2 (0,3 %)
95% ticamības intervāls	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Klīniskie pētījumi trombembolijas profilaksei pacientiem ar sirds vārstuļu protēzēm

II fāzes pētījumā tika pētīts dabigatrāna eteksilāts un varfarīns 252 pacientiem, kuriem neseno veikta mehāniskā sirds vārstuļa protezēšanas operācija (t. i., pašreizējās hospitalizācijas laikā), un pacientiem, kuriem mehāniskā sirds vārstuļa protezēšana veikta pirms vairāk nekā trim mēnešiem. Lietojot dabigatrāna eteksilātu, tika novērots vairāk trombembolisku notikumu (galvenokārt insultu un simptomātisku/asimptomātisku protēzes vārstuļa trombozi) un vairāk asiņošanas gadījumu nekā lietojot varfarīnu. Pacientiem agrīnā pēcoperācijas periodā liela asiņošana izpaudās galvenokārt kā hemorāģiski perikarda izsvīdumi, īpaši pacientiem, kuri agri (t.i., 3. dienā) pēc sirds vārstuļa nomaiņas operācijas sāka lietot dabigatrāna eteksilātu (skatīt apakšpunktu 4.3).

Bērnu mērķgrupa

VTE profilakses klīniskie pētījumi pēc lielas locītavu protezēšanas operācijas

Insulta un sistēmiskās embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar NVAF ar vienu vai vairākiem riska faktoriem

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar dabigatrāna eteksilātu visās pediatrikās populācijas apakšgrupās attiecībā uz indikāciju VTE primāra profilakse pacientiem, kuriem veikta plānveida gūžas locītavas vai ceļa locītavas totālas protezēšanas operācija, un indikāciju insulta un sistēmiskās embolijas profilakse pacientiem ar NVAF (skatīt 4.2. apakšpunktu, lai iegūtu informāciju par lietošanu pediatrijā).

VTE ārstēšana un recidivējošas VTE profilakse pediatriiskajiem pacientiem

DIVERSITY pētījums tika veikts, lai pierādītu dabigatrāna eteksilāta efektivitāti un drošību salīdzinājumā ar standarta aprūpi (SA) VTE ārstēšanai pediatriiskiem pacientiem no dzimšanas līdz 18 gadu vecumam. Pētījums tika plānots kā atklāts, randomizēts, paralēlu grupu pētījums vismaz līdzvērtīgas iedarbības novērtēšanai. Pacienti tika attiecībā 2:1 shēmas, lai saņemtu vai nu dabigatrāna eteksilātu vecumam atbilstošā zāļu formā (kapsulas, apvalkotās granulas vai šķīdumu iekšķīgai lietošanai) (devas pielāgotas vecumam un svaram), vai arī SA, ko veidoja mazmolekulārie heparīni (*low molecular weight heparins*-LMWH) vai K vitamīna antagonisti (KVA), vai fondaparīnukss (1 pacients 12 gadu vecumā). Primārais mērķa kritērijs bija salikts mērķa kritērijs - bija kombinēts un ietvēra pacientus ar pilnīgu tromba izzušanu, VTE recidīva neesamību un ar VTE saistītas mirstības neesamību. Neiekļaušanas 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 saņēma SA (1 randomizētais pacients netika ārstēts). 168 pacienti bija vecumā no 12 līdz mazāk nekā 18 gadiem, 64 pacienti - no 2 līdz mazāk nekā 12 gadiem, bet 35 pacienti bija jaunāki par 2 gadiem.

No 267 randomizētajiem pacientiem 81 pacients (45,8 %) dabigatrāna eteksilāta grupā un 38 pacienti (42,2 %) SA grupā atbilda saliktā primārā mērķa kritērijiem (pilnīga tromba izzušana, VTE recidīva neesamība un ar VTE saistītas mirstības neesamība). Attiecīgā rādītāja atšķirības liecināja, ka dabigatrāna eteksilāts ir vismaz līdzvērtīgs. Konsistenti rezultāti kopumā tika novēroti arī dažādās apakšgrupās: ārstēšanas efekts būtiski neatšķīrās starp apakšgrupām pēc vecuma, dzimuma, reģiona un noteiktu riska faktoru klātbūtnes. Attiecībā uz 3 dažādiem vecuma slāņiem to pacientu īpatsvars, kuri sasniedza primāro efektivitātes mērķa kritēriju, dabigatrāna eteksilāta un SA grupā bija attiecīgi 13/22 (59,1 %) un 7/13 (53,8 %) pacientiem 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.

Pēc korekcijas masīva asiņošana tika konstatēta 4 pacientiem (2,3 %) dabigatrāna eteksilāta grupā un 2 pacientiem (2,2 %) SA grupā. Laikā līdz pirmajai masīvajai asiņošanai nebija statistiski nozīmīgas atšķirības. Trīsdesmit astoņiem pacientiem (21,6 %) dabigatrāna eteksilāta grupā un 22 pacientiem (24,4 %) SA grupā tika konstatēts jebkāds apstiprināts asiņošanas gadījums, no kuriem lielākā daļa tika klasificēti kā maznozīmīgi. Kombinētais mērķa kritērijs, kas ietvēra konstatētas masīvas asiņošanas korigēto rādītāju un klīniski nozīmīgu nelielu asiņošanu (*clinically relevant non-major* - CRNM) (ārstēšanas laikā) - tika ziņots 6 (3,4%) pacientiem dabigatrāna eteksilāta grupā un 3 (3,3%) pacientiem SA grupā.

Lai novērtētu dabigatrāna eteksilāta drošumu recidivējošas VTE profilaksei pediatriiskajiem pacientiem vecumā no dzimšanas līdz 18 gadiem, tika veikts atklāts, vienas grupas, daudzcentru prospektīvs kohortu III fāzes drošuma pētījums (1160.108). Pētījumā dīkstēja iekļaut pacientus, kuriem pēc sākotnējās ārstēšanas pabeigšanas apstiprinātas VTE gadījumā (vismaz 3 mēnešus) vai pēc DIVERSITY pētījuma pabeigšanas bija nepieciešama turpmāka antikoagulācija klīniska riska faktora klātbūtnes dēļ. Atbilstošie pacienti saņēma vecumam un ķermeņa masai pielāgotas dabigatrāna eteksilāta devas, lietojot vecumam atbilstošu zāļu formu (kapsulas, apvalkotās granulas vai šķīdumu iekšķīgai lietošanai), līdz klīniskais riska faktors izzuda vai ne ilgāk kā 12 mēnešus. Pētījuma primārie mērķa kritēriji ietvēra VTE recidīvu, masīvu un nelielu asiņošanu un mirstību (kopējo un ar trombotiskiem vai trombemboliskiem notikumiem saistīto) pēc 6 un 12 mēnešiem. Iznākuma notikumus korigēja neatkarīga vērtēšanas komiteja.

Kopumā pētījumā iesaistījās 214 pacienti; no tiem 162 pacienti 1. vecuma grupā (no 12 līdz mazāk nekā 18 gadu vecumam), 43 pacienti 2. vecuma grupā (no 2 līdz mazāk nekā 12 gadu vecumam) un 9 pacienti 3. vecuma grupā (no dzimšanas līdz mazāk nekā 2 gadu vecumam). Ārstēšanas periodā 3 pacientiem (1,4 %) pirmo 12 mēnešu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas bija ar slēdzienu apstiprināta atkārtota VTE. Par apstiprinātu asiņošanu ārstēšanas perioda laikā tika ziņots 48 pacientiem (22,5 %) pirmajos 12 mēnešos. Lielākā daļa asiņošanas gadījumu bija maznozīmīgi. Pirmajos 12 mēnešos 3 pacientiem (1,4 %) bija novēroti masīvas asiņošanas gadījumi, kas apstiprināti ar slēdzienu. Pirmajos 12 mēnešos 3 pacientiem (1,4 %) tika ziņots par apstiprinātu CRNM asiņošanu. Neviens nāves gadījums ārstēšanas laikā nenotika. Ārstēšanas perioda laikā 3 pacientiem (1,4 %) pirmo 12 mēnešu laikā attīstījās posttrombotiskais sindroms (PTS) vai PTS pasliktinājās.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc perorālas lietošanas dabigatrāna eteksilāts ātri un pilnībā pārvēršas par dabigatrānu, kas ir aktīvā

forma plazmā. Dabigatrāna eteksilāta priekšzāļu šķelšanās esterāžu katalizētas hidrolīzes ceļā līdz aktīvajam dabigatrānam ir dominējošā metabolisma reakcija. Dabigatrāna absolūtā biopieejamība pēc perorālas dabigatrāna eteksilāta lietošanas bija aptuveni 6,5 %. Pēc dabigatrāna eteksilāta perorālas lietošanas veseliem brīvprātīgajiem dabigatrāna farmakokinētiskajam profilam plazmā ir raksturīga koncentrācijas plazmā ātruma palielināšanās C_{max} sasniedzot 0,5 līdz 2,0 stundas pēc lietošanas.

Uzsūkšana

Pētījumā, kurā tika vērtēta dabigatrāna eteksilāta uzsūkšanās pēc operācijas, 1- 3 stundas pēc operācijas, tika konstatēta salīdzinoši lēna uzsūkšanās salīdzinājumā ar veseliem brīvprātīgajiem, ar vienmērīgu koncentrācijas plazmā-laika profilu bez augstas maksimālās koncentrācijas plazmā. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 6 stundas pēc zāļu lietošanas pēcoperācijas periodā tādu veicinošu faktoru dēļ kā anestēzija, kuņģa-zarnu trakta parēze un ķirurģiska iedarbība, kas nav atkarīgi no perorālo zāļu sastāva. Turpmākā pētījumā tika pierādīts, ka lēna un aizkavēta uzsūkšanās parasti ir tikai operācijas dienā. Turpmākajās dienās dabigatrāna uzsūkšanās ir ātra, un maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 2 stundas pēc zāļu lietošanas.

Ēdiens neietekmē dabigatrāna eteksilāta biopieejamību, bet par 2 stundām aizkavē maksimālās koncentrācijas plazmā sasniegšanas laiku. C_{max} un AUC bija proporcionālas devai.

Perorālā biopieejamība var palielināties par 75 % pēc vienreizējas devas lietošanas un par 37 % līdzsvara stāvoklī, salīdzinot ar standarta kapsulas sastāvu, ja granulas tiek lietotas bez hidroksipropilmetilcelulozes (HPMC) kapsulas apvalka. Tādēļ HPMC kapsulu integritāte klīniskajā lietošanā vienmēr jāsauglabā, lai izvairītos no nejauši palielinātas dabigatrāna eteksilāta biopieejamības (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Tika novērota zema (34- 35 %) no koncentrācijas neatkarīga dabigatrāna saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām. Dabigatrāna izkļedes tilpums 60 - 70 l pārsniedza kopējo ūdens tilpumu organismā, kas norāda uz mērenu dabigatrāna izkļedi audos.

Biotransformācija

Dabigatrāna metabolisms un izdalīšanās tika pētīta pēc vienreizējas intravenozas radioaktīvi iezīmēta dabigatrāna devas lietošanas veseliem vīriešiem. Pēc intravenozas devas ievadīšanas dabigatrāna radioaktivitāte galvenokārt izdalījās ar urīnu (85 %). Ar fecēm izdalījās 6 % no ievadītās devas. Kopējās radioaktivitātes atgūšana bija 88- 94 % no ievadītās devas līdz 168 stundām pēc devas ievadīšanas. Dabigatrāns ir pakļauts konjugācijai, veidojot farmakoloģiski aktīvus acilglikuronīdus. Pastāv četri pozicionālie izomēri, 1-O, 2-O, 3-O, 3-O, 4-O-aceilglikuronīdi, katrs veido mazāk nekā 10 % no kopējā dabigatrāna daudzuma plazmā. Citu metabolītu zīmes bija nosakāmas tikai ar ļoti jutīgām analītiskajām metodēm. Dabigatrāns galvenokārt neizmainītā veidā izdalās ar urīnu ar ātrumu aptuveni 100 ml/min, kas atbilst glomerulārās filtrācijas ātrumam.

Eliminācija

Dabigatrāna koncentrācija plazmā samazinājās bieksponeinciāli ar vidējo terminālo pusperiodu, kas bija 11 stundas veseliem gados vecākiem cilvēkiem. Pēc vairāku devu lietošanas tika novērots aptuveni 12- 14 stundu terminālais pusperiods. Pusperiods nebija atkarīgs no devas. Pusperiods pagarinās, ja ir traucēta nieru darbība, kā norādīts 30. tabulā.

Īpašas pacientu grupas

Nieru mazspēja

I fāzes pētījumos dabigatrāna iedarbība (AUC) pēc dabigatrāna eteksilāta perorālas lietošanas pieaugušiem brīvprātīgajiem ar vidēji smagu nieru mazspēju (CrCL no 30 līdz 50 ml/min) ir aptuveni 2,7 reizes lielāka nekā tiem, kam nav nieru mazspējas.

Nelielam skaitam pieaugušo brīvprātīgo ar smagu nieru mazspēju (CrCL 10- 30 ml/min) dabigatrāna

iedarbība (AUC) bija aptuveni 6 reizes lielāka un pusperiods aptuveni 2 reizes ilgāks nekā populācijā bez nieru mazspējas (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

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

Glomerulu filtrācijas ātrums (CrCL_o) [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 ekspozīcija (pie minimālās un maksimālās koncentrācijas) tika novērtēta perspektīvā atklātā randomizētā farmakokinētikas pētījumā NVAF pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (definēti kā kreatinīna klīrenss [CrCL] 15- 30 ml/min), kuri saņēma dabigatrāna eteksilātu 75 mg divas reizes dienā. Lietojot šādu shēmu, vidējā ģeometriskā minimālā koncentrācija bija 155 ng/ml (gCV 76,9 %), kas bija nosakāma tieši pirms nākamās devas lietošanas, un vidējā ģeometriskā maksimālā koncentrācija bija 202 ng/ml (gCV 70,6 %), kas bija nosakāma divas stundas pēc pēdējās devas lietošanas.

Dabigatrāna klīrenss ar hemodialīzes palīdzību tika pētīts 7 pieaugušiem pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (ESRD) bez priekškambaru fibrilācijas. Dialīze tika veikta ar 700 ml/min dialīzes plūsmas ātrumu, četru stundu ilgumu un asins plūsmas ātrumu 200 ml/min vai 350- 390 ml/min. Tādējādi tika izvadīti attiecīgi 50 % līdz 60 % dabigatrāna koncentrācijas. Dializējot izvadītās vielas daudzums ir proporcionāls asins plūsmas ātrumam līdz asins plūsmas ātrumam 300 ml/min. Dabigatrāna antikoagulējošā aktivitāte samazinājās, samazinoties koncentrācijai plazmā, un procedūra neietekmēja PK/PD attiecību.

RE-LY vidējais CrCL bija 68,4 ml/min. Gandrīz pusei (45,8 %) RE-LY pacientu CrCL bija > 50- < 80 ml/min. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL no 30 līdz 50 ml/min) vidēji 2,29 reizes un 1,81 reizi palielinājās dabigatrāna koncentrācija plazmā pirms un pēc devas lietošanas, salīdzinot ar pacientiem bez nieru darbības traucējumiem (CrCL ≥ 80 ml/min).

RE-COVER pētījumā CrCL mediāna bija 100,3 ml/min. 21,7 % pacientu bija viegli nieru darbības traucējumi (CrCL > 50- < 80 ml/min) un 4,5 % pacientu bija vidēji smagi nieru darbības traucējumi (CrCL no 30 līdz 50 ml/min). Pacientiem ar viegļiem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem līdzsvara stāvoklī dabigatrāna koncentrācija plazmā pirms devas ievadīšanas bija vidēji 1,7 reizes un 3,4 reizes augstāka, salīdzinot ar pacientiem ar CrCL > 80 mL/min. Līdzīgas CrCL vērtības tika konstatētas arī RE-COVER II pētījumā.

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

Gados vecāki pacienti

Īpašos farmakokinētikas pētījumos gados vecākiem cilvēkiem novēroja, ka AUC palielinās par 40-60 % un C_{max} - par vairāk nekā 25 %, salīdzinot ar gados jauniem cilvēkiem. Vecuma ietekme uz dabigatrāna iedarbību tika apstiprināta RE-LY pētījumā, kur aptuveni par 31 % augstāka minimālā koncentrācija ≥ 75 gadus veciem cilvēkiem un par aptuveni 22 % zemāka minimālā koncentrācija < 65 gadus veciem cilvēkiem, salīdzinot ar personām vecumā no 65 līdz 75 gadiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

12 pieaugušiem cilvēkiem ar vidēji smagu aknu mazspēju (Child Pugh B) salīdzinājumā ar 12 personām kontroles grupā dabigatrāna iedarbība nemainījās (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ķermeņa masa

Pieaugušiem pacientiem ar ķermeņa masu > 100 kg, salīdzinot ar 50- 100 kg, dabigatrāna zemākā koncentrācija bija par aptuveni 20 % zemāka. Lielākā daļa (80,8 %) pētāmo personu bija ķermeņa masas kategorijā no ≥ 50 kg līdz < 100 kg, un izteiktas atšķirības netika konstatētas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Ir pieejami ierobežoti klīniskie dati par pieaugušiem pacientiem, kuru ķermeņa masa ir < 50 kg.

Dzimums

Aktīvās vielas iedarbība VTE primārās profilakses pētījumos sievietēm bija aptuveni par 40-50 % lielāka, un devas pielāgošana nav ieteicama. Atriju fibrilācijas pacientiem sievietēm bija vidēji par 30 % augstāka koncentrācija pēc devas ieplūdes un pēc devas. Deva nav jāpielāgo (skatīt apakšpunktu 4.2).

Etniskā izcelsme

Dabigatrāna farmakokinētikā un farmakodinamikā netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības starp baltās rases, afroamerikāņu, spāņu, japāņu un ķīniešu pacientiem.

Pediatriskā popuācija

Perorāli lietojot dabigatrāna eteksilātu saskaņā ar protokolā noteikto dozēšanas algoritmu, iedarbība bija tādā diapazonā, kāds novērots pieaugušajiem ar DVT/PE. Pamatojoties uz pētījumu DIVERSITY un 1160.108 farmakokinētikas datu apkopoto analīzi, novērotā vidējā ģeometriskā ekspozīcija 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 pediatriskajiem VTE pacientiem.

Farmakokinētiskā mijiedarbība

In vitro mijiedarbības pētījumi neuzrādīja citohroma P450 galveno izoenzīmu inhibīciju vai indukciju. To apstiprināja *in vivo* pētījumi ar veselīgiem brīvprātīgajiem, kuros netika konstatēta mijiedarbība starp šo terapiju un šādām aktīvajām vielām: atorvastatīnu (CYP3A4), digoksīnu (P-gp transportiera mijiedarbība) un diklofenaku (CYP2C9).

5.3. Prisklīniskie dati par drošību

Ne-klīniskie dati neliecina par īpašu risku cilvēkiem, pamatojoties uz parastajiem farmakoloģiskās drošības, atkārtotu devu toksicitātes un genotoksicitātes pētījumiem.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos novēroto ietekmi izraisīja dabigatrāna pastiprinātā farmakodinamiskā iedarbība.

Lietojo 70 mg/kg (5 reizes pārsniedza iedarbību plazmā pacientiem) tika novērota ietekme uz mātīšu auglību, kas izpaudās kā implantāciju skaita samazināšanās un pirmsimplantācijas zudumu skaita palielināšanās. Lietojot mātītēm toksiskas devas (5 līdz 10 reizes lielākas par iedarbības līmeni plazmā pacientiem), žurkām un truši novēroja augļa ķermeņa masas un dzīvotspējas samazināšanos, kā arī augļa variāciju palielināšanos. Pre- un postnatālajā pētījumā lietojot mātītēm toksiskas devas (atbilst plazmas ekspozīcijas līmenim, kas 4 reizes pārsniedz pacientiem novēroto), tika novērota augļu mirstības palielināšanās.

Ar Han Wistar žurkām veiktajā juvenilās toksicitātes pētījumā mirstība bija saistīta ar asiņošanas gadījumiem pie līdzīgas iedarbības, ar kādu asiņošana tika novērota pieaugušiem dzīvniekiem. Uzskata, ka gan pieaugušām, gan jaunām žurkām mirstība ir saistīta ar dabigatrāna pastiprināto farmakoloģisko

aktivitāti saistībā ar mehāniskā spēka iedarbību devu lietošanas un pārvietošanas laikā. Juvenilās toksicitātes pētījuma dati neliecināja ne par paaugstinātu toksicitātes jutīgumu, ne arī par juveniliem dzīvniekiem specifisku toksicitāti.

Toksikoloģijas pētījumos ar žurkām un pelēm visā to dzīves garumā netika iegūti pierādījumi par dabigatrāna tumorigenitātes potenciālu līdz maksimālajām devām 200 mg/kg.

Dabigatrāns, dabigatrāna eteksilāta aktīvā daļa⁷⁶ esilāts, ir noturīgs vidē.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Vīnskābe
Hidroksipropilceluloze
Talks
Hipromeloze

Kapsulas apvalks

Indigo karmīns (E132)
Kālija hlorīds
Karagināns
Titāna dioksīds (E171)
Hipromeloze

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Blisteris:

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blisteris

OPA-Al-PVH/Al blisteris, kas satur 10, 30, 60 vai 180 cietās kapsulas.

OPA-Al-PVH/Al perforētas dozējamu devu blisteru iepakojumi, kas satur 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 vai 180 x 1 cieto kapsulu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Visas neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 19 februāris 2024
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

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 Teva 150 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 150 mg dabigatrāna eteksilāta (*dabigatran etexilate*) (mesilāta veidā).
Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula

0. izmēra (aptuveni 22 mm), gaiši zils necaurspīdīgs vāciņš un balts necaurspīdīgs korpuss, cieta kapsula, pildīta ar baltām līdz dzeltenīgām peletēm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Insulta un sistēmiskās embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju (NVAF), kuriem ir viens vai vairāki riska faktori, piemēram, iepriekšējs insults vai pārejoša išēmiska lēkme (TIA); vecums ≥ 75 gadi; sirds mazspēja (NYHA $\geq$ II klase); cukura diabēts; hipertensija.

Dziļo vēnu trombozes (DVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana un atkārtotas DVT un PE profilakse pieaugušajiem.

Venozo trombembolisko notikumu (VTE) ārstēšana un atkārtotas VTE profilakse pediatriem pacientiem no brīža, kad bērns spēj norīt mīkstu ēdienu, līdz vecumam, kas mazāks par 18 gadiem.

Vecumam atbilstošas zāļu formas skatīt 4.2. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Dabigatran etexilate Teva kapsulas var lietot pieaugušie un pediatriem pacientiem vecumā no 8 gadiem, kuri spēj norīt kapsulas veselas. Attiecīgajā dozēšanas tabulā norādītā zāļu deva jānozīmē, ņemot vērā bērna ķermeņa masu un vecumu.

Tirgū ir pieejamas arī citas vecumam piemērotas zāļu formas, kas paredzētas bērnu, kuri jaunāki par 8 gadiem, ārstēšanai:

- citas zāļu formas var būt piemērotākas citas zāļu formas, piemēram, apvalkotās granulas, kuras var lietot bērniem, kas jaunāki par 12 gadiem, tiklīdz bērns spēj norīt mīkstu pārtiku.
- citas zāļu formas, piemēram, pulveri un šķīdinātāju iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai, drīkst lietot tikai bērniem līdz 1 gada vecumam.

Insulta un sistēmiskās embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar NVAF ar vienu vai vairākiem riska faktoriem (SPAF) Dziļās trombozes un PE ārstēšana un atkārtotas dziļās trombozes un PE profilakse pieaugušajiem (DVT/PE).

Ieteicamās dabigatrāna eteksilāta devas SPAF, DVT un PE indikācijām ir norādītas 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamās devas SPAF, DVT un PE gadījumā.

	Ieteicamās devas
Insulta un sistēmiskās embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar NVAF ar vienu vai vairākiem riska faktoriem (SPAF).	300 mg dabigatrāna eteksilāta vienā 150 mg kapsulā divas reizes dienā.
Dziļās trombozes ārstēšana un PE, kā arī atkārtotas DVT un PE profilakse. pieaugušajiem (DVT/PE)	300 mg dabigatrāna eteksilāta, ko lieto kā vienu 150 mg kapsulu divas reizes dienā pēc ārstēšanas ar parenterālu antikoagulantu vismaz 5 dienas.
Ieteicama devas samazināšana	
Pacienti vecumā ≥ 80 gadi	220 mg dabigatrāna eteksilāta dienas deva, ko lieto kā vienu 110 mg kapsulu divas reizes dienā.
Pacienti, kuri vienlaikus saņem verapamilu	
Apsveramais devas samazinājums	
Pacienti vecumā no 75 līdz 80 gadiem-	dabigatrāna eteksilāta 300 mg vai 220 mg dienas deva jāizvēlas, pamatojoties uz individuālu trombembolijas riska un asiņošanas riska novērtējumu.
Pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL 30- 50 ml/min)	
Pacienti ar gastrītu, ezofagītu vai gastroezofageālais reflukss	
Citi pacienti ar paaugstinātu asiņošanas risku	

DVT/PE gadījumā ieteikums lietot 220 mg dabigatrāna eteksilāta, lietojot vienu 110 mg kapsulu divas reizes dienā, ir balstīts uz farmakokinētisko un farmakodinamisko analīzi un nav pētīts šajā klīniskajā vidē. Skatīt tālāk un 4.4., 4.5., 5.1. un 5.2. apakšpunktu.

Dabigatrāna eteksilāta nepanesamības gadījumā pacienti jāinstruē nekavējoties konsultēties ar savu ārstējošo ārstu, lai viņus pārietu uz alternatīvām pieņemamām ārstēšanas iespējām ar priekšskambaru fibrilāciju saistītas insulta un sistēmiskās embolijas profilaksei vai dziļās asinsvadu trombozes/PE ārstēšanai.

Nieru darbības novērtējums pirms ārstēšanas ar dabigatrāna eteksilātu un tās laikā

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

- Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar dabigatrāna eteksilātu jānovērtē nieru funkcija, aprēķinot kreatinīna klirensu (CrCL), lai izslēgtu pacientus ar smagiem nieru darbības traucējumiem (t. i., CrCL < 30 ml/min) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).
- Nieru funkcija jānovērtē arī tad, ja ir aizdomas par nieru funkcijas pasliktināšanos ārstēšanas laikā (piemēram, hipovolēmija, dehidratācija un dažu zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumā).

Papildu prasības pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem, kas vecāki par 15 gadiem.

75 gadi:

- Nieru funkcija ārstēšanas laikā ar dabigatrāna eteksilātu jānovērtē vismaz reizi gadā vai biežāk, ja tas nepieciešams noteiktās klīniskās situācijās, ja ir aizdomas, ka nieru funkcija varētu pasliktināties vai pasliktināties (piemēram, hipovolēmija, dehidratācija un dažu zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumā).

Metode, kas jāizmanto, lai novērtētu nieru funkciju (CrCL ml/min), ir Kokrofta-Golta (*Cockcroft-Gault*) metode.

Lietošanas ilgums

Dabigatrāna eteksilāta lietošanas ilgums indikācijās SPAF, DVT un PE ir norādīts 2. tabulā.

2. tabula. SPAF un DVT/PE lietošanas ilgums.

Norāde	Lietošanas ilgums
SPAF	Terapija jāturpina ilgstoši.
DVT/PE	Terapijas ilgums jāindividualizē pēc rūpīgas izvērtēšanas. ārstēšanas ieguvumu pret asiņošanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Īslaicīgas terapijas (vismaz 3 mēneši) pamatā jābūt pārejošiem riska faktoriem (piemēram, nesen veikta operācija, trauma, imobilizācija), bet ilgākas terapijas pamatā jābūt pastāvīgiem riska faktoriem vai idiopātiskai DVT vai PE.

Izlaista deva

Aizmirsto dabigatrāna eteksilāta devu joprojām var lietot līdz 6 stundām pirms nākamās plānotās devas. Sākot no 6 stundām pirms nākamās plānotās devas, aizmirstā deva ir jāizlaiž. Nedrīkst lietot dubultu devu, lai kompensētu izlaistas atsevišķas devas.

Dabigatrāna eteksilāta lietošanas pārtraukšana

Ārstēšanu ar dabigatrāna eteksilātu nedrīkst pārtraukt bez ārsta konsultācijas. Pacienti jāinformē sazināties ar ārstējošo ārstu, ja viņiem rodas kuņģa-zarnu trakta simptomi, piemēram, dispepsija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pāreja

No ārstēšanas ar dabigatrāna eteksilātu uz parenterālu antikoagulantu:

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

No parenterāliem antikoagulantiem uz dabigatrāna eteksilātu:

parenterālā antikoagulanta lietošana jāpārtrauc un dabigatrāna eteksilāta lietošana jāuzsāk 0- 2 stundas pirms laika, kad būtu jāsaņem nākamā alternatīvās terapijas deva, vai terapijas pārtraukšanas laikā, ja tas ir nepieciešams.

nepārtrauktas ārstēšanas gadījumā (piemēram, intravenoza nefrakcionēta heparīna (NFH) pārtraukšanas brīdī) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ārstēšana ar Dabigatrāna eteksilātu un K vitamīna antagonistiem (KVA):

KVA sākšanas laiks jāpielāgo atkarībā no CrCL šādi:

- CrCL $\geq$ 50 ml/min, KVA jāsāk lietot 3 dienas pirms dabigatrāna eteksilāta lietošanas pārtraukšanas.
- CrCL $\geq$ 30- < 50 ml/min, KVA jāsāk lietot 2 dienas pirms dabigatrāna eteksilāta lietošanas pārtraukšanas.

Tā kā dabigatrāna eteksilāts var ietekmēt starptautisko normalizēto attiecību (*International Normalised Ratio*-INR), INR labāk atspoguļos KVA iedarbību tikai pēc tam, kad dabigatrāna eteksilāta lietošana būs pārtraukta vismaz uz 2 dienām. Līdz tam INR vērtības jāinterpretē piesardzīgi.

KVA uz dabigatrāna eteksilātu:

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

Kardioversija (SPAF)

Pacienti var turpināt lietot dabigatrāna eteksilātu kardiovertēšanas laikā.

Katetriskā ablācija priekškambaru fibrilācijas gadījumā (SPAF)

Katetru ablāciju var veikt pacientiem, kuri saņem 150 mg dabigatrāna eteksilāta divas reizes dienā. Ārstēšana ar dabigatrāna eteksilātu nav jāpārtrauc (skatīt apakšpunktu 5.1).

Perkutāna koronārā intervence (PCI) ar stentēšanu (SPAF)

Pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju, kuriem tiek veikta PCI ar stentēšanu, var tikt ārstēti ar dabigatrāna eteksilātu kombinācijā ar trombocītiem pēc tam, kad sasniegta hemostāze (skatīt apakšpunktu 5.1).

Īpašas pacientu grupas

Vecāka gadagājuma cilvēki

Par devas izmaiņām šai populācijai skatīt 1. tabulu.

Pacienti ar asiņošanas risku

Pacienti ar paaugstinātu asiņošanas risku (skatīt 4.4., 4.5., 5.1. un 5.2. apakšpunktus) rūpīgi klīniski jāuzrauga (meklējot asiņošanas vai anēmijas pazīmes). Par devas pielāgošanu jāņem vērā ārstu iesaktiem, izvērtējot potenciālo ieguvumu un risku individuālam pacientam (skatīt 1. tabulu iepriekš). Koagulācijas tests (skatīt apakšpunktu 4.4) var palīdzēt identificēt pacientus ar paaugstinātu asiņošanas risku, ko izraisa pārmērīga dabigatrāna iedarbība. Ja pacientiem ar augstu asiņošanas risku tiek konstatēta pārmērīga dabigatrāna iedarbība, ieteicams lietot samazinātu 220 mg devu, kas tiek lietota kā viena 110 mg kapsula divas reizes dienā. Ja rodas klīniski nozīmīga asiņošana, ārstēšana jāpārtrauc.

Personām ar gastrītu, ezofagītu vai gastroezofageālo refluksu var apsvērt devas samazināšanu, jo pastāv paaugstināts smagas gastrointestinālas asiņošanas risks (skatīt 1. tabulu un apakšpunktu 4.4).

Nieru darbības traucējumi

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

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (CrCL 50- ≤ 80 ml/min) deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL 30- 50 mL/min) ieteicamā dabigatrāna eteksilāta deva arī ir 300 mg, lietojot vienu 150 mg kapsulu divas reizes dienā. Tomēr pacientiem ar augstu asiņošanas risku jāapsver iespēja samazināt dabigatrāna eteksilāta devu līdz 220 mg, lietojot vienu 110 mg kapsulu divas reizes dienā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ieteicama rūpīga klīniska uzraudzība.

Vienlaicīga dabigatrāna eteksilāta lietošana ar viegliem vai vidēji spēcīgiem P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoriem, t.i., amiodaronu, hinidīnu vai verapamilu.

Vienlaicīgas amiodarona vai hinidīna lietošanas gadījumā deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4., 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri vienlaikus saņem verapamilu, ieteicams samazināt devu (skatīt 1. tabulu un 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Šādā gadījumā dabigatrāna eteksilāts un verapamils jālieto vienlaicīgi.

Ķermeņa masa

Deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu), bet pacientiem ar ķermeņa masu < 50 kg ieteicama rūpīga klīniska uzraudzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzimums

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Dabigatrāna eteksilāts nav piemērots lietošanai pediātriskajā populācijā, lai novērstu insulta un sistēmiskās embolijas rašanos pacientiem ar NVAf, nav nozīmīga.

VTE ārstēšana un recidivējošas VTE profilakse pediātriskiem pacientiem

Lai ārstētu VTE pediātriskiem pacientiem, ārstēšana jāuzsāk pēc vismaz 5 dienas ilgas ārstēšanas ar parenterālu antikoagulantu. Recidivējošas VTE profilaksei ārstēšana jāuzsāk pēc iepriekšējās ārstēšanas beigām.

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

Ieteicamā dabigatrāna eteksilāta kapsulu deva ir atkarīga no pacienta vecuma un ķermeņa masas, kā norādīts 3. tabulā. Tabulā norādītas vienreizējās devas, kas jālieto divas reizes dienā. Ārstēšanas gaitā deva jāpielāgo atkarībā no ķermeņa masas un vecuma.

Par ķermeņa masas un vecuma kombinācijām, kas nav uzskaitītas dozēšanas tabulā, nevar sniegt ieteikumus par dozēšanu.

3. tabula. Reizes deva un kopējā dabigatrāna eteksilāta dienas deva miligramos (mg) atkarībā no pacienta ķermeņa masas kilogramos (kg) un vecuma gados.

Ķermeņa masas/vecuma		Reizes deva mg	Kopējā dienas deva mg
Ķermeņa masa kg	Vecums gados		
11 līdz < 13	8 līdz < 9	75	150
13 līdz < 16	8 līdz < 11	110	220
16 līdz < 21	8 līdz < 14	110	220
21 līdz < 26	8 līdz < 16	150	300
26 līdz < 31	8 līdz < 18	150	300
31 līdz < 41	8 līdz < 18	185	370
41 līdz < 51	8 līdz < 18	220	440
51 līdz < 61	8 līdz < 18	260	520
61 līdz < 71	8 līdz < 18	300	600
71 līdz < 81	8 līdz < 18	300	600
> 81	10 līdz < 18	300	600

Reizes devas, kam nepieciešamas kombinācijas no vairāk nekā vienas kapsulas:

- 300 mg: divas 150 mg kapsulas
vai četras 75 mg kapsulas.
- 260 mg: viena 110 mg un viena 150 mg kapsula vai
viena 110 mg un divas 75 mg kapsulas
- 220 mg: divas 110 mg kapsulas
- 185 mg: viena 75 mg un viena 110 mg kapsula
- 150 mg: viena 150 mg kapsula vai
divas 75 mg kapsulas.

Nieru darbības novērtēšana pirms ārstēšanas un ārstēšanas laikā

Pirms ārstēšanas uzsākšanas jāaprēķina glomerulārās filtrācijas ātrums (eGFR), izmantojot Švarca (Schwartz) formulu (jāprecizē, kura metode tiek izmantota kreatinīna novērtēšanai vietējā laboratorijā).

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

Pacienti ar $\text{eGFR} \geq 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$ jāārstē ar devu saskaņā ar 3. tabulu.

Ārstēšanas laikā nieru funkcija jānovērtē noteiktās klīniskās situācijās, ja ir aizdomas, ka nieru funkcija varētu pavājināties vai pasliktināties (piemēram, hipovolēmija, dehidratācija, kā arī vienlaicīgi lietojot dažus medikamentus u. c.).

Lietošanas ilgums

Terapijas ilgums jānosaka individuāli, pamatojoties uz ieguvuma un riska novērtējumu.

Izlaista deva

Aizmirsto dabigatrāna eteksilāta devu var lietot līdz 6 stundām pirms nākamās plānotās devas. Sākot no 6 stundām pirms nākamās plānotās devas, aizmirstā deva ir jāizlaiž.

Nekādā gadījumā nedrīkst lietot dubultu devu, lai kompensētu izlaistas atsevišķas devas.

Dabigatrāna eteksilāta lietošanas pārtraukšana

Ārstēšanu ar dabigatrāna eteksilātu nedrīkst pārtraukt bez ārsta konsultācijas. 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 ārstēšanas ar dabigatrāna eteksilātu uz parenterālu antikoagulantu:
pirms pāriet no dabigatrāna eteksilāta uz parenterālu antikoagulantu ieteicams nogaidīt 12 stundas pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

No parenterāliem antikoagulantiem uz dabigatrāna eteksilātu:
parenterālā antikoagulanta lietošana jāpārtrauc un dabigatrāna eteksilāta lietošana jāuzsāk 0- 2 stundas pirms laika, kad būtu jāsaņem nākamā alternatīvās terapijas deva, vai nepārtrauktas terapijas (piemēram, intravenoza nefrakcionēta heparīna (NFH) lietošanas pārtraukšanas gadījumā (skatīt apakšpunktu 4.5)).

Ārstēšana ar Dabigatrāna eteksilātu un K vitamīna antagonistiem (KVA):

Pacientiem jāsaņem lietot KVA 3 dienas pirms dabigatrāna eteksilāta lietošanas pārtraukšanas.

Tā kā dabigatrāna eteksilāts var ietekmēt starptautisko normalizēto attiecību (*International Normalised Ratio*-INR), INR labāk atspoguļos KVA iedarbību tikai pēc tam, kad dabigatrāna eteksilāta lietošana būs pārtraukta vismaz uz 2 dienām. Līdz tam INR vērtības jāinterpretē piesardzīgi.

KVA uz dabigatrāna eteksilātu:

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

Lietošanas veids

Šīs zāles ir paredzētas iekšķīgai lietošanai.

Kapsulas var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā. Kapsulas jānorij veselas, uzderot glāzi ūdens, lai atvieglotu to norīšanu kuņģī. Pacienti jāinstruē kapsulas neatvērt, jo tas var palielināt asiņošanas risku (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 ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) pieaugušiem pacientiem.
- $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$ pediatriem pacientiem.
- Aktīva klīniski nozīmīga asiņošana.
- Bojājums vai stāvoklis, ja tas tiek uzskatīts par nozīmīgu smagas asiņošanas riska faktoru. Tas var

ietvert esošu vai nesen radušos kuņģa un zarnu trakta čūlu, ļaundabīgu audzēju ar augstu asiņošanas risku, nesen gūtu galvas vai muguras smadzeņu traumu, nesen veiktu galvas smadzeņu, mugurkaula vai acu operāciju, nesen notikušu intrakraniālu asiņošanu, zināmas vai iespējamās barības vada varikozes, arteriovenozas malformācijas, asinsvadu aneirismas vai lielas intraspinalas vai intracerebrālas asinsvadu anomālijas.

- Vienlaicīga ārstēšana ar citiem antikoagulantiem, piemēram, nefrakcionētu heparīnu (NFH), mazmolekulāriem heparīniem (enoksaparīnu, dalteparīnu u. c.), heparīna atvasinājumiem (fondaparīnks u. c.), perorāliem antikoagulantiem (varfarīnu, rivaroksabānu, apiksabānu u. c.), izņemot specifiskus gadījumus. Tie ir antikoagulantu terapijas maiņa (skatīt 4.2. apakšpunktu), ja NFH tiek lietots devās, kas nepieciešamas atvērta centrālā venozā vai arteriālā katetra uzturēšanai, vai ja NFH tiek lietots katetru ablācijas laikā pie ātriju fibrilācijas (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Aknu darbības traucējumi vai aknu slimība, kas varētu ietekmēt dzīvildzi.
- Vienlaicīga ārstēšana ar šādiem spēcīgiem P-gp inhibitoriem: sistēmisku ketokonazolu, ciklosporīnu, itrakonazolu, dronedaronu un fiksēto devu kombināciju glecaprevīrs/pibrentasvīrs (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Sirds vārstuļu protēzes, kam nepieciešama antikoagulanta terapija (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hemorāģijas risks

Dabigatrāna eteksilāts jālieto piesardzīgi apstākļos ar paaugstinātu asiņošanas risku vai vienlaikus lietojot zāles, kas ietekmē hemostāzi, kavējot trombocītu agregāciju. Terapijas laikā var rasties asiņošana jebkurā vietā. Neizskaidrojama hemoglobīna un/vai hematokrīta vai asinsspiediena pazemināšanās gadījumā jāmeklē asiņošanas vieta.

Pieaugušiem pacientiem dzīvībai bīstamos vai nekontrolētos asiņošanas gadījumos, kad nepieciešama ātra dabigatrāna antikoagulācijas efekta atcelšana, ir pieejams specifiskais reversais līdzeklis idarucizumabs. Idarucizumaba efektivitāte un drošums pediatriskiem pacientiem nav noteikts. Hemodialīze var izvadīt dabigatrānu. Pieaugušiem pacientiem citas iespējamās alternatīvas ir svaigas nesadalītas asinis vai svaigi saldēta plazma, koagulācijas faktora koncentrāts (aktivēts vai neaktivēts), rekombinanta VIIa faktoru vai trombocītu koncentrāti (skatīt arī 4.9. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos dabigatrāna eteksilāts bija saistīts ar biežāku smagu gastrointestinālu (GI) asiņošanu. Paaugstināts risks tika novērots gados vecākiem cilvēkiem (≥ 75 gadi), lietojot 150 mg devu divas reizes dienā. Papildu riska faktori (skatīt arī 4. tabulu) ietver vienlaicīgu ārstēšanu ar trombocītu agregācijas inhibitoriem, piemēram, klopidoģrelu un acetilsalicilskābi (ASA) vai nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), kā arī esofagīta, gastrīta vai gastroezofageālā refluksa klātbūtni.

Riska faktori

4. tabulā apkopoti faktori, kas var palielināt hemorāģijas risku.

4. tabula. Faktori, kas var palielināt hemorāģijas risku.

	Riska faktors
Farmakodinamiskie un kinētiskie faktori	Vecums ≥ 75 gadi
Faktori, kas palielina dabigatrāna līmeni plazmā	<u>Nozīmīgākie:</u> ✓ Vidēji smagi nieru darbības traucējumi pieaugušiem pacientiem (CrCL 30- 50 ml/min). ✓ Spēcīgi P-gp inhibitori (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu) –✓ Vienlaicīga vieglu līdz vidēji spēcīgu P-gp inhibitoru lietošana (piemēram, amiodarons, verapamils, hinidīns un ticagrelors; skatīt 4.5. apakšpunktu). <u>Mazāk nozīmīgi:</u> ✓ Maza ķermeņa masa (< 50 kg) pieaugušiem pacientiem
Farmakodinamiskā mijiedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu)	✓ ASA un citi trombocītu agregācijas inhibitori, piemēram, klopidoģrels. ✓ NPL ✓ SSAI vai SNRI ✓ Citas zāles, kas var kavēt hemostāzi
Slimības / procedūras ar īpašu hemorāģijas risku	✓ Iedzimti vai iegūti koagulācijas traucējumi ✓ Trombocitopēnija vai funkcionāli trombocītu defekti ✓ Nesena biopsija, smaga trauma ✓ Bakteriāls endokardīts ✓ Ezofagīts, gastrīts vai gastroezofageālais reflukss

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 var palielināt asiņošanas risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Piesardzības pasākumi un hemorāģijas riska pārvaldība

Par asiņošanas komplikāciju ārstēšanu skatīt arī 4.9. apakšpunktu.

Ieguvuma-riska novērtējums

Bojājumu, stāvokļu, procedūru un/vai farmakoloģiska ārstēšana (piemēram, NPL, pretsalīpes līdzekļi, SSAI un SNRI, skatīt 4.5. apakšpunktu) gadījumā, kas ievērojami palielina lielas asiņošanas risku, rūpīgi jāizvērtē ieguvums un risks. Dabigatrāna eteksilātu drīkst lietot tikai tad, ja ieguvums ir lielāks par asiņošanas risku.

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 eteksilātu drīkst lietot tikai tad, ja paredzamais ieguvums atsver asiņošanas risku.

Rūpīga klīniskā uzraudzība

Visā ārstēšanas periodā ir ieteicama rūpīga novērošana, lai konstatētu asiņošanas vai anēmijas pazīmes, jo īpaši, ja ir kombinēti riska faktori (skatīt 4. tabulu). Īpaša piesardzība jāievēro, ja dabigatrāna eteksilātu lietojot vienlaikus ar verapamilu, amiodaronu, hinidīnu vai klaritromicīnu (P-gp inhibitori), un īpaši asiņošanas gadījumā, īpaši pacientiem ar pavājinātu nieru darbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri vienlaikus tiek ārstēti ar NPL, ieteicams rūpīgi novērot, vai nav asiņošanas pazīmju (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 smagas asiņošanas, ārstēšana jāpārtrauc, jāizpēta asiņošanas avots un pieaugušiem pacientiem var apsvērt specifiska reversā līdzekļa (idarucizumaba) lietošanu. Idarucizumaba efektivitāte un drošums pediatriem pacientiem nav noteikts. Hemodialīze var izvadīt dabigatrānu.

Protonu sūkņa inhibitoru lietošana

Lai novērstu asiņošanu no gremošanas trakta, var apsvērt protonu sūkņa inhibitoru (PSI) lietošanu. Pediatriko pacientu gadījumā jāievēro ieteikumi, kuri norādīti uz protonu sūkņa inhibitoru vietējā marķējuma.

Laboratoriskie koagulācijas parametri

Lai gan šīm zālēm parasti nav nepieciešama standarta antikoagulējošās darbības uzraudzība, ar dabigatrānu saistītās antikoagulācijas mērījumi var būt noderīgi, lai noteiktu pārmērīgi augstu dabigatrāna iedarbību papildu riska faktoru klātbūtnē. Atšķaidītais trombīna laiks (*Diluted thrombin time*-dTT), ekarīna recēšanas laiks (*ecarin clotting time* -ECT) un aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (*activated partial thromboplastin time* - aPTT) var sniegt noderīgu informāciju, taču rezultāti interpretējami piesardzīgi, ņemot vērā testa mainīgumu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Starptautiskās normalizētās attiecības (*International Normalised Ratio* - INR) tests nav interpretējams pacientiem, kuri lieto dabigatrāna eteksilātu, un ir ziņots par viltus pozitīvu INR paaugstināšanos. Tādēļ INR testus nevajadzētu veikt.

5. tabulā ir norādītas koagulācijas testu robežvērtības pieaugušajiem pacientiem, kas var būt saistītas ar paaugstinātu asiņošanas risku. Attiecīgās robežvērtības pediatriem pacientiem nav zināmas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

5. tabula. Koagulācijas testu zemākās robežvērtības pieaugušiem pacientiem, kas var būt saistītas ar paaugstinātu asiņošanas risku.

Tests (zemākā vērtība)	Norāde
	SPAF un DVT/PE
dTT [ng/ml]	> 200
ECT [x-kārtīga normas augšējā robeža]	> 3
aPTT [x-kārtīga normas augšējā robeža]	> 2
INR	Nevajadzētu veikt

Fibrinolītisko zāļu lietošana akūta išēmiska insulta ārstēšanai

Fibrinolītisku zāļu lietošanu akūta išēmiska insulta ārstēšanai var apsvērt, ja pacientam dTT, ECT vai aPTT nepārsniedz normas augšējo robežu (NAR) saskaņā ar vietējo references diapazonu.

Operācijas un ķirurģiskas manipulācijas

Pacientiem, kuri lieto dabigatrāna eteksilātu un kuriem veic operācijas vai invazīvas procedūras, ir paaugstināts asiņošanas risks. Tādēļ ķirurģiskas iejaukšanās gadījumā var būt nepieciešams uz laiku

pārtraukt dabīgatrāna eteksilāta lietošanu .

Pacienti var turpināt lietot dabigatrāna eteksilātu kardiovertēšanas laikā. Pacientiem, kuriem veic katetru ablāciju priekškambaru fibrilācijas ārstēšanai, ārstēšana ar dabigatrāna eteksilātu (150 mg divas reizes dienā) nav jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Jāievēro piesardzība, ja ārstēšana uz laiku tiek pārtraukta un ir nepieciešama antikoagulantu monitorēšana. Dabigatrāna klīrenss pacientiem ar nieru mazspēju var būt ilgāks (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tas jāapsver pirms jebkuras procedūras. Šādos gadījumos koagulācijas tests (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu) var palīdzēt noteikt, vai hemostāze joprojām ir traucēta.

Neatliekamās operācijas vai steidzamas procedūras

Dabigatrāna eteksilāta lietošana uz laiku jāpārtrauc. Ja nepieciešama ātra antikoagulācijas efekta atcelšana, pieaugušiem pacientiem ir pieejams specifisks dabigatrāna darbību neitralizējošs līdzeklis (idarucizumabs). Idarucizumaba efektivitāte un drošums pediatriem pacientiem nav noteikts. Hemodialīze var izvadīt dabigatrānu.

Dabigatrāna terapijas atcelšana pakļauj pacientus trombozes riskam, kas saistīts ar viņu pamatslimību. Ārstēšanu ar dabigatrāna eteksilātu var atsākt 24 stundas pēc idarucizumaba ievadīšanas, ja pacients ir klīniski stabils un ir sasniegta atbilstoša hemostāze.

Subakūtas operācijas/iejaukšanās

Dabigatrāna eteksilāta lietošana uz laiku jāpārtrauc. Ja iespējams, operācija/iejaukšanās jāatliek vismaz 12 stundas pēc pēdējās devas lietošanas. Ja operāciju nav iespējams atlikt, var palielināties asiņošanas risks. Šis asiņošanas risks jāizvērtē, ņemot vērā iejaukšanās steidzamību.

Plānveida operācijas

Ja iespējams, dabigatrāna eteksilāta lietošana jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām. Pacientiem ar paaugstinātu asiņošanas risku vai smagu operāciju gadījumā, kad var būt nepieciešama pilnīga hemostāze, jāapsver iespēja pārtraukt dabigatrāna eteksilāta lietošanu 2-4 dienas pirms operācijas.

6. tabulā apkopoti zāļu lietošanas pārtraukšanas noteikumi pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām pieaugušiem pacientiem.

6. tabula. Noteikumi par zāļu lietošanas pārtraukšanu pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām pieaugušiem pacientiem

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

Noteikumi par zāļu lietošanas pārtraukšanu pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām pediatriem pacientiem ir apkopoti 7. tabulā.

7. tabula. Noteikumi par zāļu lietošanas pārtraukšanu pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām pediatriem pacientiem

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

Spinālā anestēzija/epidurālā anestēzija/lumbālā punkcija

Procedūrām, piemēram, spinālajai anestēzijai, var būt nepieciešama pilnīga hemostāzes funkcija.

Spinālās vai epidurālās hematomas risks var palielināties traumatisku vai atkārtotu punkciju gadījumos un ilgstošas epidurālo katetru lietošanas gadījumā. Pēc katetra izņemšanas pirms pirmās dabigatrāna eteksilāta devas ievadīšanas jāpaiet vismaz 2 stundām. Šiem pacientiem nepieciešama bieža novērošana, lai konstatētu muguras smadzeņu vai epidurālās hematomas neiroloģiskās pazīmes un simptomus.

Pēcoperācijas fāze

Pēc invazīvas procedūras vai ķirurģiskas iejaukšanās ārstēšana ar dabigatrāna eteksilātu pēc iespējas ātrāk atsākama/uzsākama, ja to atļauj klīniskā situācija un ir nodrošināta atbilstoša hemostāze.

Pacientiem ar asiņošanas risku vai pacientiem, kuriem ir pārmērīgas iedarbības risks, īpaši pacientiem ar samazinātu nieru funkciju (skatīt arī 4. tabulu), jārīkojas piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pacienti ar augstu ķirurģiskās mirstības risku un ar raksturīgiem trombembolisku notikumu riska faktoriem

Dati par dabigatrāna eteksilāta efektivitāti un drošumu šiem pacientiem ir ierobežoti, tāpēc viņi jāārstē piesardzīgi.

Aknu darbības traucējumi

No galvenajiem pētījumiem tika izslēgti pacienti ar paaugstinātu aknu enzīmu līmeni > 2 NAR (normas augšējā robeža). Šai pacientu subpopulācijai nav pieejama ārstēšanas pieredze, tāpēc dabigatrāna eteksilāta lietošana šajā populācijā 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 vienlaicīga P-gp induktoru lietošana samazinās 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), tostarp dabigatrāna eteksilāts, nav ieteicami pacientiem ar trombozi anamnēzē, kuriem diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms. Jo īpaši pacienti, kuri ir trīskārši pozitīvi (attiecībā uz vilkēdes antikoagulantu, antikardiolipīna antivielām un anti-beta 2- glikoproteīna I antivielām), ārstēšana ar DOAC varētu būt saistīta ar palielinātu atkārtotu trombotisku notikumu biežumu salīdzinājumā ar K vitamīna antagonistu terapiju.

Miokarda infarkts (MI)

III fāzes pētījumā RE-LY (SPAF, skatīt 5.1. sadaļu) kopējais MI biežums bija 0,82, 0,81 un 0,81. 0,64 %/gadā attiecīgi dabigatrāna eteksilātam 110 mg divas reizes dienā, dabigatrāna eteksilātam 150 mg divas reizes dienā un varfarīnam; relatīvā riska pieaugums dabigatrānam ir 29 % un 27 % salīdzinājumā ar varfarīnu. Neatkarīgi no terapijas visaugstākais absolūtais MI risks tika novērots šādās apakšgrupās ar līdzīgu relatīvo risku: pacientiem ar iepriekš notikušu MI, pacientiem ≥ 65 gadu vecumā ar diabētu vai koronāro artēriju slimību, pacientiem ar kreisā kambara izviedes frakciju < 40 % un pacientiem ar vidēji smagiem nieru funkcijas traucējumiem. Turklāt lielāks MI risks tika novērots pacientiem, kuri vienlaikus

lietoja ASA un klopidoģreļu vai tikai klopidoģreļu.

Trīs aktīvās kontrolētās DVT/PE III fāzes pētījumos tika ziņots par augstāku MI biežumu pacientiem, kuri saņēma dabigatrāna eteksilātu, nekā tiem, kuri saņēma varfarīnu: 0,4 % pret 0,2 % īstermiņa RE-COVER un RE-COVER II pētījumos; un 0,8 % pret 0,1 % ilgtermiņa RE-MEDY pētījumā. Šajā pētījumā šis pieaugums 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 ar aktīvu vēzi (DVT/PE, bērnu VTE)

Pacientiem ar aktīvu vēzi nav noteikta efektivitāte un drošumu attiecībā uz DVT/PE. Ir ierobežoti dati par efektivitāti un drošumu pediatriem pacientiem ar aktīvu vēzi ir ierobežoti.

Pediatrikā populācija

Dažiem ļoti specifiskiem pediatriem pacientiem, piemēram, pacientiem ar tievās zarnas slimībām, kur var būt traucēta uzsūkšanās, jāapsver antikoagulanta lietošana parenterālā ceļā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbība ar transporta proteīniem

Dabigatrāna eteksilāts ir izplūdes transporta proteīna P-gp substrāts. Paredzams, ka vienlaikus lietojot P-gp inhibitorus (skatīt 8. tabulu), palielinās dabigatrāna koncentrācija plazmā.

Ja nav īpaši aprakstīts citādi, tad, lietojot dabigatrānu vienlaikus ar spēcīgiem P-gp inhibitoriem, nepieciešama rūpīga klīniska uzraudzība (meklējot asiņošanas vai anēmijas pazīmes). Kombinācijā ar dažiem P-gp inhibitoriem var būt nepieciešama devas samazināšana (skatīt apakšpunktus 4.2., 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

8. tabula. Mijiedarbība ar transporta proteīniem

<u>P-gp inhibitori</u>	
<i>Vienlaicīga lietošana kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu)</i>	
Ketokonazols	Ketokonazols palielināja kopējās dabigatrāna $AUC_{0-\infty}$ un C_{max} vērtības attiecīgi 2,38 reizes un 2,35 reizes pēc vienreizējas perorālas 400 mg devas lietošanas un attiecīgi 2,53 reizes un 2,49 reizes pēc vairākkārtējas perorālas 400 mg ketokonazola devas lietošanas vienu reizi dienā.
Dronedarons	Ja dabigatrāna eteksilātu un dronedaronu lietoja vienlaikus, kopējā dabigatrāna $AUC_{0-\infty}$ un C_{max} vērtības palielinājās attiecīgi aptuveni 2,4 reizes un 2,3 reizes pēc vairākkārtējas 400 mg dronedarona devas lietošanas un aptuveni 2,1 reizes un 1,9 reizes pēc vienreizējas 400 mg devas lietošanas.
Itrakonazols, Ciklosporīns	Pamatojoties uz <i>in vitro</i> rezultātiem, var sagaidīt līdzīgu iedarbību kā ketokonazola gadījumā.
Glekaprevīrs / pibrentasvīrs	Vienlaicīga dabigatrāna eteksilāta lietošana ar fiksēto devu kombināciju ar Pierādīts, ka P-gp inhibitori glekaprevīrs/pibrentasvīrs palielina dabigatrāna iedarbību un var palielināt asiņošanas risku.
<u>Vienlaicīga lietošana nav ieteicama</u>	

Takrolims	<i>In vitro</i> ir konstatēts, ka takrolima inhibējošā iedarbība uz P-gp, kā tas novērots, lietojot itrakonazolu un ciklosporīnu. Dabigatrāna eteksilāts nav klīniski pētīts kopā ar takrolimu. Tomēr ierobežoti klīniskie dati ar cits P-gp substrāts (everolimu) liecina, ka P-gp inhibīcija ar takrolimu ir vājāka nekā ar spēcīgiem P-gp inhibitoriem.
<u>Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).</u>	
Verapamils	Ja dabigatrāna eteksilātu (150 mg) lietoja vienlaikus ar perorāli lietojamu verapamilu, tad Dabigatrāna C_{max} un AUC palielinājās, bet šo izmaiņu lielums atšķīrās atkarībā no lietošanas laika un verapamila zāļu formas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Vislielākais dabigatrāna iedarbības pieaugums tika novērots, lietojot pirmo verapamila tūlītējas darbības zāļu formas devu vienu stundu pirms dabigatrāna eteksilāta lietošanas (C_{max} palielinājums aptuveni 2,8 reizes un AUC aptuveni 2,8 reizes). Šis efekts pakāpeniski samazinājās, ievadot pagarinātas atbrīvošanas zāļu formas (C_{max} palielinājums aptuveni 1,9 reizes un AUC aptuveni 1,9 reizes). 1,7 reizes) vai vairāku verapamila devu lietošana (C_{max} palielināšanās par aptuveni 1,6 reizes un AUC aptuveni 1,5 reizes). Netika novērota nozīmīga mijiedarbība, ja verapamilu deva 2 stundas pēc dabigatrāna eteksilāta (C_{max} palielinājums aptuveni 1,1 reizi un AUC aptuveni 1,1 reizi). 1,2 reizes). Tas izskaidrojams ar pabeigtu dabigatrāna uzsūkšanos pēc 2 stundām.
Amiodarons	Lietoja dabigatrāna eteksilātu vienlaikus ar vienreizēju perorālu 600 mg amiodarona devu, amiodarona un tā aktīvā metabolīta DEA absorbcijas apjoms un ātrums būtībā nemainījās. Dabigatrāna AUC un C_{max} palielinājās attiecīgi aptuveni 1,6 reizes un 1,5 reizes. Ņemot vērā amiodarona garo pusperiodu, mijiedarbības potenciāls var pastāvēt vairākas nedēļas pēc amiodarona lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).
Hinidīns	Hinidīnu ievadīja 200 mg devā ik pēc 2 stundām līdz kopējai 1 000 mg devai. Dabigatrāna eteksilātu lietoja divas reizes dienā 3 dienas pēc kārtas, ³ dienā - ar hinidīnu vai bez tā. Dabigatrāna AUC _{τ,ss} un $C_{max,ss}$ palielinājās vidēji attiecīgi 1,53 reizes un 1,56 reizes, vienlaikus lietojot hinidīnu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).
Klaritromicīns	Lietoja klaritromicīnu (500 mg divas reizes dienā) kopā ar dabigatrāna eteksilātu veselām brīvprātīgajiem, AUC palielinājās aptuveni 1,19 reizes un AUC palielinājās par 1,5 reizes. C_{max} tika novērota aptuveni 1,15 reizes

Tikagrelors	Ja vienreizēju 75 mg dabigatrāna eteksilāta devu lietoja vienlaikus ar vienlaikus ar 180 mg tikagrelora piesātinošo devu, dabigatrāna AUC un C_{max} palielinājās attiecīgi 1,73 reizes un 1,95 reizes. Pēc vairākkārtējas ticagrelora 90 mg b.i.d. devas ievadīšanas dabigatrāna iedarbības pieaugums ir attiecīgi 1,56 reizes un 1,46 reizes C_{max} un AUC. 180 mg tikagrelora piesātinošās devas un 110 mg dabigatrāna eteksilāta devas (līdzsvara stāvoklī) vienlaicīga lietošana palielināja dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ par attiecīgi 1,49 reizes un 1,65 reizes, salīdzinot ar dabigatrāna eteksilātu, ko lietoja vien. Ja 180 mg tikagrelora piesātinošo devu lietoja 2 stundas pēc 110 mg dabigatrāna eteksilāta (līdzsvara stāvoklī), dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ pieaugums bija mazāks - attiecīgi 1,27 reizes un 1,23 reizes, salīdzinot ar dabigatrāna eteksilāta lietošanu atsevišķi. Šāda pakāpeniska uzņemšana ir ieteicamā lietošana, uzsākot ticagrelora lietošanu ar piesātinošo devu. 90 mg tikagrelora (uzturošā deva) un 110 mg dabigatrāna eteksilāta vienlaicīga lietošana palielināja koriģēto dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ attiecīgi 1,26 reizes un 1,29 reizes, salīdzinot ar dabigatrāna eteksilāta lietošanu vien.
Posakonazols	Arī posakonazols zināmā mērā inhibē P-gp, bet nav klīniski pētīts. Jāievēro piesardzība, ja dabigatrāna eteksilātu lieto vienlaikus ar posakonazolu.
<u>P-gp induktori</u>	
<i>Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas.</i>	
Piemēram, rifampicīns, asinszāle (Hypericum perforatum), karbamazepīnu vai fenitoīnu.	Paredzams, ka vienlaicīgas lietošanas rezultātā samazinās dabigatrāna koncentrācija. Kontroles induktora rifampicīna pirmdozēšana 600 mg devā vienu reizi dienā, lai 7 dienas samazināja kopējo dabigatrāna maksimumu un kopējo iedarbību attiecīgi par 65,5 % un 67 %. Inducējošā iedarbība mazinājās, kā rezultātā 7. dienā pēc rifampicīna lietošanas pārtraukšanas dabigatrāna iedarbība bija tuvu references līmenim. Pēc vēl 7 dienām bioloģiskās pieejamības palielināšanās vairs netika novērota.
<u>Proteāzes inhibitori, piemēram, ritonavīrs</u>	
<i>Vienlaicīga lietošana nav ieteicama</i>	
Piemēram, ritonavīrs un tā kombinācijas ar citām proteāzēm inhibitori	Tie ietekmē P-gp (vai nu kā inhibitori, vai kā induktori). Tie nav pētīti, tāpēc tos nav ieteicams lietot vienlaikus ar dabigatrāna eteksilātu.
<u>P-gp substrāts</u>	
Digoksīns	Pētījumā 24 veseliem cilvēkiem, lietojot dabigatrāna eteksilātu vienlaikus ar digoksīnu, nav novērotas nekādas izmaiņas digoksīna iedarbībā un klīniski nozīmīgas izmaiņas dabigatrāna iedarbībā.

Nav pieredzes vai ir tikai ierobežota pieredze ar šādām zālēm, kas var palielināt asiņošanas risku, lietojot vienlaikus ar dabigatrāna eteksilātu: antikoagulantu, piemēram, nefrakcionēts heparīns (NFH), mazmolekulārie heparīni (*low molecular weight heparins* -LMWH) un heparīna atvasinājumi (fondaparīnukss, desirudīns), trombolītiskie līdzekļi un K vitamīna antagonisti, rivaroksabāns vai citiem perorālie antikoagulantu (skatīt 4.3. apakšpunktu), un antiagreganti, piemēram, GPIIb/IIIa receptoru antagonisti, tiklopidīns, presugrels, tikagrelors, dekstrāns un sulfīnpirazons (skatīt 4.4. apakšpunktu).

No III fāzes pētījumā RE-LY (skatīt 5.1. apakšpunktu) iegūtajiem datiem tika secināts, ka citu perorālo vai parenterālo antikoagulantu vienlaicīga lietošana palielina smagas asiņošanas biežumu gan dabigatrāna eteksilāta, gan varfarīna gadījumā aptuveni 2,5 reizes, galvenokārt saistībā ar situācijām, kad notiek pāreja no viena antikoagulantu uz citu (skatīt 4.3. apakšpunktu). Turklāt vienlaicīga prettrombocītu, ASA vai klopidoģrela lietošana aptuveni divkārtšo smagas asiņošanas biežumu gan ar dabigatrāna eteksilātu, gan varfarīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

NFH var ievadīt devās, kas nepieciešamas, lai uzturētu caurlaidīgu centrālo venozo vai arteriālo katetru vai katetra ablācijas laikā ātriju fibrilācijas gadījumā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

9. tabula. Mijiedarbība ar antikoagulantu un antiagregantiem

NPL	Ir pierādīts, ka NPL, ko lieto īslaicīgai analģēzijai, nav saistīti ar palielinātu asiņošanas risku, ja tos lieto kopā ar dabigatrāna eteksilātu. RE-LY pētījumā, lietojot NPL hroniski, gan dabigatrāna eteksilāta, gan varfarīna gadījumā asiņošanas risks palielinājās par aptuveni 50 %.
Klopidoģrels	Jauniem veseliem vīriešu dzimuma brīvprātīgajiem, vienlaikus lietojot dabigatrāna eteksilātu un klopidoģrelu, salīdzinot ar klopidoģrela monoterapiju, vairs nepagarinājās kapilārās asiņošanas laiku. Turklāt dabigatrāna AUC _{τ,ss} un C _{max,ss} , kā arī koagulācijas rādītāji, kas raksturo dabigatrāna iedarbību vai trombocītu agregācijas inhibīciju kā klopidoģrela iedarbības rādītāju, būtībā nemainījās, salīdzinot kombinēto ārstēšanu un attiecīgo monoterapiju. Lietojot 300 mg vai 600 mg klopidoģrela piesātinošo devu, dabigatrāna AUC _{τ,ss} un C _{max,ss} palielinājās par aptuveni 30- 40 % (skatīt 4.4. apakšpunktu).
ASA	Vienlaicīga ASA un 150 mg dabigatrāna eteksilāta lietošana divas reizes dienā var palielināt jebkuras asiņošanas risku no 12 % līdz 18 % un 24 %, lietojot attiecīgi 81 mg un 325 mg ASA (skatīt 4.4. apakšpunktu).
LMWH	LMWH, piemēram, enoksaparīna un dabigatrāna eteksilāta, vienlaicīga lietošana nav īpaši pētīta. Pēc pārejas no 3 dienu ārstēšanas ar 40 mg enoksaparīna s.c. vienu reizi dienā 24 stundas pēc pēdējās enoksaparīna devas lietošanas dabigatrāna kopējā iedarbība bija nedaudz mazāka nekā pēc tikai dabigatrāna eteksilāta (vienreizējas 220 mg devas) lietošanas. Pēc dabigatrāna eteksilāta lietošanas ja iepriekš bija lietots enoksaparīns, novērota lielāka anti-FXa/FIIa aktivitāte, salīdzinot ar aktivitāti pēc tikai dabigatrāna eteksilāta lietošanas. To uzskata par saistītu ar enoksaparīna terapijas pārneses efektu, un tas netiek uzskatīts par klīniski nozīmīgu. Citi ar dabigatrānu saistītie antikoagulācijas testi pēc pirmstirpināšanas ar enoksaparīnu būtiski nemainījās.

Citas mijiedarbības

10. tabula. Citas mijiedarbības.

<u>Selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (SSAI) vai selektīvie serotonīna un noradrenālīna atpakaļsaistes inhibitori (SNRI).</u>	
SSAI, SNRI	SSAI un SNRI palielināja asiņošanas risku RE-LY visās ārstēšanas grupās.

<u>Vielas, kas ietekmē kuņģa pH</u>	
Pantoprazols	Ja dabigatrāna eteksilātu lietoja vienlaikus ar pantoprazolu, novēroja dabigatrāna AUC samazinājās par aptuveni 30 %. Klīniskajos pētījumos pantoprazolu un citus protonu sūkņa inhibitorus (PSI) lietoja vienlaikus ar dabigatrāna eteksilātu, un nešķiet, ka vienlaicīga PSI lietošana samazinātu dabigatrāna eteksilāta efektivitāti.
Ranitidīns	Ranitidīna lietošana kopā ar dabigatrāna eteksilātu klīniski būtiski neietekmēja dabigatrāna uzsūkšanās ājomu.

Mijiedarbība, kas saistīta ar dabigatrāna eteksilāta un dabigatrāna metabolisko profilu

Dabigatrāna eteksilātu un dabigatrānu nemetabolizē citohroma P450 sistēma, un *in vitro* tiem nav ietekmes uz cilvēka citohroma P450 enzīmiem. Tāpēc ar to saistītām zālēm nav paredzama mijiedarbība ar dabigatrānu.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi ir veikti tikai ar pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā, ārstēšanas laikā ar dabigatrāna eteksilātu jāizsargājas no grūtniecības.

Grūtniecība

Dati par dabigatrāna eteksilāta lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem ir pierādījuši reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. dabigatrāna eteksilātu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

Barošana ar krūti

Nav klīnisko datu par dabigatrāna ietekmi uz zīdaiņiem zīdīšanas laikā. Ārstēšanas laikā ar dabigatrāna eteksilātu zīdīšana jāpārtrauc.

Fertilitāte

Dati par cilvēkiem nav pieejami.

Pētījumos ar dzīvniekiem tika novērota ietekme uz mātišu auglību, kas izpaudās kā implantāciju skaita samazināšanās un pirmsimplantācijas zudumu skaita palielināšanās, lietojot 70 mg/kg (kas ir 5 reizes augstāks plazmas iedarbības līmenis salīdzinājumā ar pacientiem). Cita ietekme uz sieviešu auglību netika novērota. Vīriešu auglība netika ietekmēta. Pie devām, kas bija toksiskas mātēm (kas atbilst 5 līdz 10 reizes lielākam plazmas iedarbības līmenim salīdzinājumā ar pacientiem), žurkām un trušiem novēroja augļa ķermeņa masas un embriofoetālās dzīvotspējas samazināšanos, kā arī augļa variāciju pieaugumu. Pirmsdzemdību un pēcdzemdību pētījumā tika novērota augļa mirstības palielināšanās pie devām, kas bija toksiskas mātītēm (deva, kas atbilda plazmas ekspozīcijas līmenim, kas 4 reizes pārsniedz pacientiem novēroto).

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 vērtēts klīniskajos pētījumos kopumā aptuveni 64 000 pacientu, no tiem aptuveni 35 000 pacientu tika ārstēti ar dabigatrāna eteksilātu. Kopumā 22% pacientu ar priekškambaru fibrilāciju, kuri tika ārstēti insulta un sistēmiskās embolijas profilaksei (ilgtermiņa ārstēšana līdz 3 gadiem), 14% pacientu, kuri tika ārstēti dziļās trombu trombu trombu trombu trombu/PE profilaksei, un 15% pacientu, kuri tika ārstēti dziļās trombu trombu trombu trombu/PE profilaksei, tika novērotas nevēlamas blakusparādības.

Visbiežāk ziņotie notikumi ir asiņošana, kas rodas aptuveni 16,6 % pacientu ar priekškambaru fibrilāciju, kuri ilgstoši ārstēti insulta un sistēmiskās embolijas profilaksei, un 14,4 % pieaugušo pacientu, kuri ārstēti saistībā ar DVT/PE. Turklāt asiņošana radās 19,4% pacientu DVT/PE profilakses pētījumā RE-MEDY (pieaugušajiem pacientiem) un 10,5% pacientu DVT/PE profilakses pētījumā RE-SONATE (pieaugušajiem pacientiem).

Tā kā trīs indikācijās ārstēto pacientu populācijas nav salīdzināmas un asiņošanas gadījumi ir sadalīti pa vairākām sistēmas orgānu klasēm (SOC), kopsavilkuma apraksts par lielu un jebkādu asiņošanu ir sadalīts pa indikācijām un ir sniegts 12.- 15. tabulā.

Lai gan klīniskajos pētījumos tā novērota reti, var rasties apjomīga vai smaga asiņošana, kas neatkarīgi no lokalizācijas var izraisīt invaliditāti, apdraudēt dzīvību vai pat izraisīt nāvi.

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

11. tabulā ir norādītas pētījumos konstatētās blakusparādības un dati pēc zāļu laišanas tirgū saistībā ar indikācijas "Trombemboliskā insulta un sistēmiskās embolijas profilakse pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju, DVT/PE ārstēšana un DVT/PE profilakse". Tās ir sakārtotas pēc sistēmas orgānu klases (SOC) un biežuma, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), reti ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināms (no pieejamajiem datiem nevar novērtēt).

11. tabula. Nevēlamās blakusparādības

	Biežums	
Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK) / Ieteiktais termins	Insulta un sistēmiskās embolijas profilakse pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju	DVT/PE ārstēšana un DVT/PE profilakse
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
Anēmija	Bieži	Retāk
Pazemināts hemoglobīna līmenis	Retāk	Nav zināms
Trombocitopēnija	Retāk	Reti
Pazemināts hematokrīta līmenis	Reti	Nav zināms
Neitropēnija	Nav zināms	Nav zināms
Agranulocitoze	Nav zināms	Nav zināms
Imūnās sistēmas traucējumi		
Paaugstināta jutība pret zālēm	Retāk	Retāk
Izsitumi	Retāk	Retāk
Nieze	Retāk	Retāk
Anafilaktiska reakcija	Reti	Reti
Angioedēma	Reti	Reti
Nātrene	Reti	Reti
Bronhospazmas	Nav zināms	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi		
Intrakraniāla asiņošana	Retāk	Reti
Asinsvadu sistēmas traucējumi		
Hematoma	Retāk	Retāk
Asinsizplūdums	Retāk	Retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		
Deguna asiņošana	Bieži	Bieži
Hemoptīze	Retāk	Retāk
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		

Kuņģa un 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 un zarnu trakta čūla, tostarp barības vada čūlas	Retāk	Retāk
Gastroezofagīts	Retāk	Retāk
Gastroezofageālā refluksa slimība	Retāk	Retāk
Vemšana	Retāk	Retāk
Disfāģija	Retāk	Reti
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi		
Aknu darbības traucējumi/izmainīti aknu darbības rādītāji Patoloģiska aknu funkcija	Retāk	Retāk
Paaugstināts alanīna aminotransferāze līmenis	Retāk	Retāk
Paaugstināts aspartāta aminotransferāze līmenis	Retāk	Retāk
Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	Reti	Retāk
Hiperbilirubīnēmija	Reti	Nav zināms
Ādas un zemādas audu bojājumi		
Hemorāģijas ādā	Bieži	Bieži
Alopēcija	Nav zināms	Nav zināms
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
Hemartroze	Reti	Retāk
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		
Genitouroloģiska asiņošana, tai skaitā hematūrija	Bieži	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		
Asiņošana injekcijas vietā	Reti	Reti
Asiņošana katetra ievietošanas vietā	Reti	Reti

Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		
Traumatiska asiņošana	Reti	Retāk
Asiņošana griezuma vietā	Reti	Reti

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asiņošanas reakcijas

Farmakoloģiskā darbības mehānisma dēļ dabigatrāna eteksilāta lietošana var būt saistīta ar palielinātu slēptas vai atklātas asiņošanas risku no jebkuriem audiem vai orgāniem. Pazīmes, simptomi un smagums (tostarp letāls iznākums) var atšķirties atkarībā no asiņošanas vietas vai apjoma un/vai anēmijas. Klīniskajos pētījumos ilgstošas ārstēšanas ar dabigatrāna eteksilātu laikā, salīdzinot ar ārstēšanu ar KVA, biežāk tika novērota gļotādas (piemēram, kuņģa-zarnu trakta, dzimumorgānu) asiņošana. Tādējādi papildus atbilstošai klīniskajai uzraudzībai ir lietderīgi veikt hemoglobīna/hematokrīta laboratorisko izmeklējumus, lai atklātu slēptu asiņošanu. Asiņošanas risks var būt paaugstināts noteiktās pacientu grupās, piemēram, pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un/vai pacientiem, kuri vienlaikus saņem hemostāzi ietekmējošu ārstēšanu vai spēcīgus P-gp inhibitorus (skatīt 4.4. apakšpunktu, Hemorāģijas risks). Hemorāģiskas komplikācijas var izpausties kā vājums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojams pietūkums, aizdusa un neizskaidrojams šoks.

Pacientiem ar predisponējošiem riska faktoriem saistībā ar dabigatrāna eteksilātu ir ziņots par tādām zināmām asiņošanas komplikācijām kā nospieduma sindroms (*compartment syndrome*) un akūta nieru mazspēja hipoperfūzijas un ar antikoagulantu saistītas nefropātijas dēļ. Tādēļ, novērtējot jebkura pacienta, kurš saņem antikoagulantus, stāvokli, jāņem vērā asiņošanas iespējamība. Pieaugušiem pacientiem nekontrolējamās asiņošanas gadījumā ir pieejams īpašs dabigatrāna reversijas līdzeklis - idarucizumabs (skatīt 4.9. apakšpunktu).

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

12. tabulā parādīti asiņošanas gadījumi, kas iedalīti pēc lielās un jebkuras asiņošanas galvenajā pētījumā, kurā tika pārbaudīta trombembolija insulta un sistēmiskās embolijas profilakse pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju.

12. tabula. Asiņošanas gadījumi pētījumā, kurā tika pārbaudīta trombemboliskā insulta un sistēmiskās embolijas profilakse pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Izlasē iekļautie subjekti	6 015	6 076	6 022
Lielāka 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 %)
Nāvējoša asiņošana	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 %)

Personām, kurām nejaušības kārtā tika izvēlēts dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā vai 150 mg divas reizes dienā, bija ievērojami mazāks dzīvībai bīstamu asiņošanas un intrakraniālas asiņošanas risks, salīdzinot ar varfarīnu [$p < 0,05$]. Abām dabigatrāna eteksilāta stipruma devām bija arī statistiski nozīmīgi zemāks kopējais asiņošanas biežums. Personām, kurām nejaušības kārtā tika

izvēlēts 110 mg dabigatrāna eteksilāta divas reizes dienā, bija ievērojami mazāks smagu asiņošanas gadījumu risks salīdzinājumā ar varfarīnu (risks attiecība 0,81 [p = 0,0027]). Personām, kurām nejaušības kārtā tika izvēlēts 150 mg dabigatrāna eteksilāta divas reizes dienā, bija ievērojami lielāks smagu gastrointestinālo asiņošanu risks salīdzinājumā ar varfarīnu (risks attiecība 1,48 [p=0,0005]). Šo ietekmi galvenokārt novēroja pacientiem ≥ 75 gadu vecumā. Dabigatrāna klīniskais ieguvums attiecībā uz insulta un sistēmiskās embolijas profilaksi un ICH riska samazināšanos salīdzinājumā ar varfarīnu saglabājas dažādās apakšgrupās, piemēram, nieru darbības traucējumi, vecums, vienlaicīga zāļu, piemēram, prettrombocītu vai P-gp inhibitoru lietošana. Lai gan atsevišķām pacientu apakšgrupām, ārstējoties ar antikoagulantiem, ir paaugstināts smagas asiņošanas risks, dabigatrāna gadījumā paaugstināts asiņošanas risks ir saistīts ar gremošanas trakta asiņošanu, kas parasti novērojama pirmajos 3- 6 mēnešos pēc dabigatrāna eteksilāta terapijas uzsākšanas.

DVT un PE ārstēšana un atkārtotas DVT un PE profilakse pieaugušajiem (DVT/PE) ārstēšana

13. tabulā parādīti asiņošanas gadījumi apvienotajos galvenajos pētījumos RE-COVER un RE-COVER II, kuros pārbaudīta dziļās trombozes un PE ārstēšana. Apkopotajos pētījumos primārie drošības galīgie rādītāji - liela asiņošana, liela vai klīniski nozīmīga asiņošana un jebkura asiņošana - bija ievērojami mazāki nekā varfarīna nominālajā alfa līmenī 5 %.

13. tabula. Asiņošanas gadījumi RE-COVER un RE-COVER II pētījumos, kuros tika pārbaudīta dziļās trombozes un PE ārstēšana

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes ikdienas	Varfarīns	Riska attiecība pret. varfarīns (95% ticamības intervāls)
Drošībā iekļautie pacienti analīze	2 456	2 462	
Nozīmīgi asiņošanas gadījumi	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36; 0,99)
Intrakraniālais Asiņošana	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09; 2,74)
Lielāka GI asiņošana	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36; 1,93)
Dzīvību apdraudošs asiņošana	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19; 2,36)
Lielāka asiņošana notikumi/klīniski nozīmīgas asiņošanas	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)
Jebkura GI asiņošana	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90; 1,82)

Asiņošanas gadījumus abām terapijām skaita no pirmās dabigatrāna eteksilāta vai varfarīna lietošanas reizes pēc parenterālās terapijas pārtraukšanas (tikai perorālās terapijas periods). Tas ietver visus asiņošanas gadījumus, kas radušies dabigatrāna eteksilāta terapijas laikā. Iekļauti visi asiņošanas gadījumi, kas radušies varfarīna terapijas laikā, izņemot tos, kas radušies varfarīna un parenterālās terapijas pārklāšanās periodā.

14. tabulā parādīti asiņošanas gadījumi galvenajā pētījumā RE-MEDY, kurā tika pārbaudīta dziļās trombozes un PE profilakse. Daži asiņošanas gadījumi (MBE/CRBE; jebkura asiņošana) bija ievērojami mazāki pie nominālā alfa līmeņa 5 % pacientiem, kuri saņēma dabigatrāna eteksilātu, salīdzinot ar tiem, kuri saņēma varfarīnu.

14. tabula. Asiņošanas gadījumi pētījumā RE-MEDY, pārbaudot dziļās trombozes un PE profilaksi

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns	Riska attiecība pret varfarīns (95% ticamības intervāls)
Ārstētie pacienti	1 430	1 426	
Majoru asiņošanas notikumi	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25; 1,16)
Intrakraniāla asiņošana	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Nav aprēķināms*
Lielāka GI asiņošana	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Nav aprēķināms*
Dzīvību apdraudošs asiņošana	1 (0,1 %)	3 (0,2 %))	Nav aprēķināms*
Liels asiņošanas gadījums /klīniski nozīmīgas asiņošanas	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)
Jebkura GI asiņošana	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87; 2,20)

*HR nav novērtējams, jo nav notikumu nevienā no kohortām/ārstējumam.

15. tabulā parādīti asiņošanas gadījumi galvenajā pētījumā RE-SONATE, kurā tika pārbaudīta dziļās trombozes un PE profilakse. MBE/CRBE kombinācijas un jebkuras asiņošanas gadījumu biežums bija ievērojami mazāks pie nominālā alfa līmeņa 5 % pacientiem, kuri saņēma placebo, salīdzinot ar tiem, kuri saņēma dabigatrāna eteksilātu.

15. tabula. Asiņošanas gadījumi pētījumā RE-SONATE, testējot dziļās trombozes un PE profilaksi

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Riska attiecība pret placebo (95% ticamības intervāls)
Ārstētie pacienti	684	659	
Nozīmīgi asiņošanas gadījumi	2 (0,3 %)	0	Nav aprēķināms*
Intrakraniāla asiņošana	0	0	Nav aprēķināms*
Lielāka GI asiņošana	2 (0,3%)	0	Nav aprēķināms*
Dzīvību apdraudošs asiņo	0	0	Nav aprēķināms*
Liels asiņošanas gadījums/klīniskais	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)
Jebkura GI asiņošana	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46; 12,27)

*HR nav novērtējams, jo nevienā no apstrādēm nav notikuma.

Agranulocitoze un neitropēnija

Lietojot dabigatrāna eteksilātu pēc apstiprināšanas, ļoti reti ziņots par agranulocitozi un neitropēniju. Tā kā par blakusparādībām ziņots pēcreģistrācijas uzraudzības ietvaros no nezināma lieluma populācijas, nav iespējams ticami noteikt to biežumu. Ziņošanas biežums agranulocitozes gadījumā tika novērtēts kā 7 gadījumi uz 1 miljonu pacientu gadu, bet neitropēnijas gadījumā - kā 5 gadījumi uz 1 miljonu pacientu gadu.

Pediatriskā populācija

Divos III fāzes pētījumos (DIVERSITY un 1160.108) tika pētīts dabigatrāna eteksilāta drošums VTE ārstēšanā un recidivējošas VTE profilaksē pediatriem pacientiem. Kopumā ar dabigatrāna eteksilātu tika ārstēti 328 pediatrie pacienti. Pacienti saņēma vecumam un svaram pielāgotas dabigatrāna eteksilāta devas.

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

Kopumā 26 % pediatrie pacientu, kuri lietoja ar dabigatrāna eteksilātu VTE ārstēšanai un recidivējošas VTE profilaksei, novērotas blakusparādības.

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

16. tabulā norādītas VTE ārstēšanas un recidivējošas VTE profilakses pētījumos pediatriekajiem pacientiem novērotās nevēlamās blakusparādības. Tās ir minētas atbilstoši orgānu sistēmu klasēm (OSK) un biežumam, izmantojot šādu iedalījumu: 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 zināms (nevar novērtēt pēc pieejamajiem datiem).

16. tabula. Nevēlamās blakusparādības

	Biežums
Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK) / Ieteiktais termins.	VTE ārstēšana un atkārtotas VTE profilakse pediatriekajiem pacientiem
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Anēmija	Bieži
Pazemināts hemoglobīna līmenis samazināts	Retāk
Trombocitopēnija	Bieži
Pazemināts hematokrīta līmenis	Retāk
Neitropēnija	Retāk
Agranulocitoze	Nav zināms
Imūnās sistēmas traucējumi	
Paaugstināta jutība pret zālēm	Retāk
Izsitumi	Bieži
Nieze	Retāk
Anafilaktiska reakcija	Nav zināms
Angioneirotiskā tūska	Nav zināms
Nātrene	Bieži
Bronhospazmas	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	
Intrakraniāla asiņošana	Retāk

Asinsvadu darbības traucējumi	
Hematoma	Bieži
Asinsizplūdums	Nav zināms
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Deguna asiņošana	Bieži
Hemoptīze	Retāk
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	
Kuņģa un zarnu trakta asiņošana	Retāk
Sāpes vēderā	Retāk
Caureja	Bieži
Dispepsija	Bieži
Slikta dūša	Bieži
Taisnās zarnas asiņošana	Retāk
Hemoroidāla asiņošana	Nav zināms
Kuņģa un zarnu trakta čūla, ieskaitot barības vada čūlas	Nav zināms
Gastroezofagīts	Retāk
Gastroezofageālā refluksa slimība	Bieži
Vemšana	Bieži
Disfāģija	Retāk
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	
Aknu darbības traucējumi/ izmainīti aknu funkcionālie rādītāji	Nav zināms
Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	Retāk
Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	Retāk
Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	Bieži
Hiperbilirubinēmija	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ādas asiņošana	Retāk
Alopēcija	Bieži
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	

Hemartroze	Nav zināms
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Genitouroloģiska asiņošana, tai skaitā hematūrija	Retāk
Vispārīgi traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Injekcijas vietas asiņošana	Nav zināms
Asiņošana katetra ievietošanas vietā	Nav zināms
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām sastītas komplikācijas	
Traumatiska asiņošana	Retāk
Asiņošana griezuma vietā	Nav zināms

Asiņošanas reakcijas

Divos III fāzes pētījumos VTE ārstēšanas un recidivējošas VTE profilakses indikācijām pediatriem pacientiem kopumā 7 pacientiem (2,1 %) bija apjomīgas asiņošanas gadījums, 5 pacientiem (1,5 %) - klīniski nozīmīgs neapjomīgas asiņošanas gadījums un 75 pacientiem (22,9 %) - viegls asiņošanas gadījums. Asiņošanas gadījumu biežums kopumā bija lielāks vecākajā vecuma grupā (no 12 līdz < 18 gadiem: 28,6 %) nekā jaunākajās vecuma grupās (no dzimšanas līdz < 2 gadiem: 23,3 %; no 2 līdz < 12 gadiem: 16,2 %). Apjomīga vai smaga asiņošana neatkarīgi no tās lokalizācijas var izraisīt invaliditāti, apdraudēt dzīvību vai pat izraisīt letālu iznākumu.

Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrēšanas. Tas ļauj nepārtraukti uzraudzīt zāļu ieguvumu/riska attiecību. Veselības aprūpes speciālisti tiek aicināti ziņot par jebkādam iespējamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakttinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Dabigatrāna eteksilāta devas, kas pārsniedz ieteiktās, pakļauj pacientu paaugstinātam asiņošanas riskam.

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, koagulācijas testi var palīdzēt noteikt asiņošanas risku (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Kalibrēts kvantitatīvs dTT tests vai atkārtoti dTT mērījumi ļauj prognozēt laiku, kad tiks sasniegts noteikts dabigatrāna līmenis (skatīt 5.1. apakšpunktu), arī tad, ja ir uzsākti papildu pasākumi, piemēram, dialīze.

Pārmērīgas antikoagulācijas gadījumā var būt nepieciešams pārtraukt ārstēšanu ar dabigatrāna eteksilātu. Tā kā dabigatrāns galvenokārt izdalās caur nierēm, jāuztur atbilstoša diurēze. Tā kā saistīšanās ar olbaltumvielām ir zema, dabigatrānu var dializēt; klīniskajos pētījumos ir ierobežota klīniskā pieredze, lai pierādītu šīs pieejas lietderību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Asiņošanas komplikāciju ārstēšana

Hemorāģisku komplikāciju gadījumā ārstēšana ar dabigatrāna eteksilātu jāpārtrauc un jāizpēta asiņošanas avots. Atkarībā no klīniskās situācijas pēc ārsta ieskatiem jāveic atbilstoša atbalstoša ārstēšana, piemēram, ķirurģiska hemostāze un asins tilpuma aizstāšana.

Pieaugušiem pacientiem situācijās, kad nepieciešama ātra dabigatrāna antikoagulantā efekta atcelšana, ir pieejams specifisks dabigatrāna darbību neitralizējošs zāles (idarucizumabs), kas antagonizē dabigatrāna

farmakodinamisko iedarbību. Idarucizumaba efektivitāte un drošība pediatrikajiem pacientiem nav pierādīta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Var ņemt vērā koagulācijas faktoru koncentrātus (aktivētus vai neaktivētus) vai rekombinantu VIIa faktoru. Ir daži eksperimentāli pierādījumi, kas apstiprina šo zāļu nozīmi dabigatrāna antikoagulanta efekta maiņā, taču dati par to lietderību klīniskos apstākļos un arī par iespējamo atkārtotas trombembolijas risku ir ļoti ierobežoti. Pēc piedāvāto koagulācijas faktoru koncentrātu lietošanas koagulācijas testi var kļūt neuzticami. Interpretējot šos testus, jāievēro piesardzība. Jāapsver arī trombocītu koncentrātu ievadīšana gadījumos, kad ir trombocitopēnija vai ir lietoti ilgstošas darbības antiagreganti. Jebkāda simptomātiskā ārstēšana jāveic saskaņā ar ārsta vērtējumu.

Atkarībā no vietējās pieejamības apjomīgas asiņošanas gadījumā jāapsver koagulācijas speciālista konsultācija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

Dabigatrāna eteksilāts ir mazmolekulāras priekšzāles, kurām nav nekādas farmakoloģiskas aktivitātes. Pēc perorālas lietošanas dabigatrāna eteksilāts strauji uzsūcas un plazmā un aknās esterāžu katalizētas hidrolīzes rezultātā pārvēršas par dabigatrānu. Dabigatrāns ir spēcīgs, konkurējošs, atgriezenisks tiešais trombīna inhibitors un ir galvenā aktīvā viela plazmā.

Tā kā trombīns (serīna proteāze) koagulācijas kaskādes laikā nodrošina fibrinogēna pārvēršanos fibrīnā, tā inhibīcija novērš trombu veidošanos. Dabigatrāns inhibē brīvo trombīna, ar fibrīnā saistītā trombīna un trombīna ierosināto trombocītu agregācijas.

Farmakodinamiskā iedarbība

In vivo un *ex vivo* pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīta dabigatrāna antitrombotiskā efektivitāte un antikoagulanta aktivitāte pēc intravenozas ievadīšanas un dabigatrāna eteksilāta antikoagulanta aktivitāte pēc perorālas ievadīšanas dažādos trombozes dzīvnieku modeļos.

Pamatojoties uz II fāzes pētījumiem, pastāv skaidra korelācija starp dabigatrāna koncentrāciju plazmā un antikoagulanta iedarbības pakāpi. Dabigatrāns paildzina trombīna laiku (*thrombin time* - TT), ECT un aPTT.

Kalibrētais kvantitatīvais atšķaidītā TT (dTT) tests ļauj novērtēt dabigatrāna koncentrāciju plazmā, ko var salīdzināt ar paredzamo dabigatrāna koncentrāciju plazmā. Ja kalibrētā dTT testa rezultāts ir dabigatrāna koncentrācija plazmā, kas ir uz vai zem kvantitatīvās noteikšanas robežas, jāapsver papildu koagulācijas tests, piemēram, TT, ECT vai aPTT.

ECT var nodrošināt tiešu trombīna tiešo inhibitoru aktivitātes tiešu mērījumu.

APTT tests ir plaši pieejams un sniedz aptuvenu norādi par antikoagulācijas intensitāti, kas sasniegta ar dabigatrānu. Tomēr aPTT testam ir ierobežota jutība, un tas nav piemērots precīzai antikoagulanta iedarbības kvantitatīvai noteikšanai, īpaši, ja ir augsta dabigatrāna koncentrācija plazmā. Lai gan augstas aPTT vērtības jāinterpretē piesardzīgi, augsta aPTT vērtība norāda, ka pacientam ir antikoagulācija.

Kopumā var pieņemt, ka šie antikoagulanta aktivitātes rādītāji var atspoguļot dabigatrāna līmeni un var sniegt norādes asiņošanas riska novērtēšanai, t. i., ja tiek pārsniegta 90. procentile dabigatrāna minimālam līmenim vai koagulācijas testam, piemēram, aPTT, kas mērīts minimālā līmenī (aPTT robežvērtības skatīt 4.4. iepakšpunkta 5. tabulā), tiek uzskatīts, ka tas ir saistīts ar palielinātu asiņošanas risku.

Insulta un sistēmiskās embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar NVAF ar vienu vai vairākiem riska

faktoriem (SPAF)

Līdzsvara stāvoklī dabigatrāna maksimālā ģeometriskā vidējā koncentrācija plazmā, izmērīta aptuveni 2 stundas pēc 150 mg dabigatrāna eteksilāta lietošanas divas reizes dienā, bija 175 ng/ml, ar diapazonu 117- 275 ng/ml (25th - 75. percentiles diapazons). Dabigatrāna vidējā zemākā koncentrācija, kas izmērīta no rīta, dozēšanas intervāla beigās (t. i., 12 stundas pēc 150 mg dabigatrāna vakara devas lietošanas), bija vidēji 91,0 ng/ml, ar diapazonu 61,0- 143 ng/ml (25th - 75. percentiles diapazons).

Pacientiem ar NVAF, kurus insulta un sistēmiskās embolijas profilaksei ārstē ar 150 mg dabigatrāna eteksilātu divas reizes dienā,

- 90. percentile dabigatrāna koncentrācijai plazmā, nosakot minimālajā līmenī (10- 16 stundas pēc iepriekšējās devas), bija aptuveni 200 ng/ml,
- EKT pie ieplūdes (10- 16 stundas pēc iepriekšējās devas), paaugstināta aptuveni 3 reizes, augšējā normas robeža attiecas uz novēroto 90. percentili EKT paildzinājuma 103 sekundes,
- aPTT attiecība, kas pārsniedz 2 reizes augstāko normas robežu (aPTT pagarināšanās par aptuveni 80 sekundēm), pie ieplūdes (10- 16 stundas pēc iepriekšējās devas) atspoguļo 90. novērojumu percentili.

DVT un PE ārstēšana un atkārtotas DVT un PE profilakse pieaugušajiem (DVT/PE)

Pacientiem, kuri tika ārstēti pret DVT un PE ar 150 mg dabigatrāna eteksilātu divas reizes dienā, dabigatrāna vidējā ģeometriskā koncentrācija, kas tika izmērīta 10-16 stundu laikā pēc devas lietošanas, dozēšanas intervāla beigās (t. i., 12 stundas pēc 150 mg dabigatrāna vakara devas) bija 59,7 ng/ml, ar diapazonu 38,6- 94,5 ng/ml (25th- 75th percentiles diapazons). Dziļās trombozes un PE ārstēšanai ar dabigatrāna eteksilātu 150 mg divas reizes dienā,

- 90th percentile dabigatrāna koncentrācijai plazmā, nosakot minimālajā līmenī (10- 16 stundas pēc iepriekšējās devas), bija aptuveni 146 ng/ml,
- EKT pie ieplūdes (10- 16 stundas pēc iepriekšējās devas), kas palielināta aptuveni 2,3 reizes, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, attiecas uz novēroto 90th percentili, kad EKT paildzinājums bija 74 sekundes,
- 90th percentile aPTT minimālajā līmenī (10- 16 stundas pēc iepriekšējās devas) bija 62 sekundes, kas būtu 1,8 reizes vairāk nekā sākotnējā laikā.

Pacientiem, kuri ārstēti atkārtotas dziļās trombozes un PE profilaksei ar 150 mg dabigatrāna eteksilātu divas reizes dienā, farmakokinētiskie dati nav pieejami.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Etniskā izcelsme

Netika novērotas klīniski nozīmīgas etniskās atšķirības starp baltās rases parstāvjiem, afroamerikāņiem, latīņamerikāņiem, japāņiem un ķīniešiem.

Insulta un sistēmiskās embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar NVAF ar vienu vai vairākiem riska faktoriem

Klīniski pierādījumi par dabigatrāna eteksilāta efektivitāti iegūti RE-LY pētījumā (Randomised Evaluation of Long -term anticoagulant therapy), kas ir daudzcentrāls, starptautisks, randomizēts paralēlo grupu pētījums, kurā veikta divu aklū dabigatrāna eteksilāta devu (110 mg un 150 mg divas reizes dienā) salīdzināšana ar atklātu varfarīna lietošanu pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju un vidēju līdz augstu insulta un sistēmiskās embolijas risku. Šā pētījuma primārais mērķis bija noteikt, vai dabigatrāna eteksilāts nav sliktāks par varfarīnu, samazinot saliktā beigu mērķa insulta un sistēmiskās embolijas rašanos. Tika analizēts arī statistiskais pārākums.

RE-LY pētījumā izlases veidā tika atlasīti 18 113 pacienti, kuru vidējais vecums bija 71,5 gadi un vidējais CHADS₂ rādītājs - 2,1. Pacientu vidū bija 64 % vīriešu, 70 % baltādaino un 16 % aziātu. Pacientiem, kuriem nejausās izvēles kārtā tika izvēlēts varfarīns, vidējais terapeitiskā diapazona (TTR) (INR 2- 3) laiks bija 64,4 % (TTR mediāna 67 %).

RE-LY pētījums parādīja, ka dabigatrāna eteksilāts 110 mg devā divas reizes dienā nav sliktāks par varfarīnu insulta un sistēmiskās embolijas profilaksē pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju, samazinot ICH, kopējās asiņošanas un smagas asiņošanas risku. Lietojot 150 mg devu divas reizes dienā, salīdzinājumā ar varfarīnu ievērojami samazinās išēmiska un hemorāģiska insulta, asinsvadu nāves, ICH un kopējās asiņošanas risks. Lielas asiņošanas biežums, lietojot šo devu, bija salīdzināms ar varfarīnu. Miokarda infarkta biežums nedaudz palielinājās, lietojot dabigatrāna eteksilātu 110 mg divas reizes dienā un 150 mg divas reizes dienā, salīdzinot ar varfarīnu (riska attiecība attiecīgi 1,29; p=0,0929 un riska attiecība 1,27; p=0,1240). Uzlabojoties INR kontrolei, novērotās dabigatrāna eteksilāta priekšrocības salīdzinājumā ar varfarīnu samazinās.

17.- 19. tabulā ir sniegta sīkāka informācija par galvenajiem rezultātiem kopējā populācijā:

17. tabula. Pirmā insulta vai sistēmiskās embolijas (primārā beigu punkta) rašanās analīze RE-LY pētījuma periodā

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes ikdienas	Varfarīns
Izlasē iekļautie subjekti	6 015	6 076	6 022
Insults un/vai sistēmiska			
Sastopamība (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Riska attiecība pret varfarīns (95 % TK)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
p vērtība pārākums	p=0,2721	p=0,0001	

% attiecas uz gada notikumu īpatsvāru

18. tabula. Pirmā išēmiskā vai hemorāģiskā insulta rašanās analīze RE-LY pētījuma periodā

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Izlasē iekļautie subjekti	6	6 076	6 022
Insults			
Sastopamība (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Riska attiecība pret varfarīns (95 % TI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
p-vērtība	0,35	0,0001	
Sistēmiskā embolija			
Sastopamība (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Riska attiecība pret varfarīns (95 % TI)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
p-vērtība	0,30	0,1582	
Išēmiskais insults			
Sastopamība (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Riska attiecība pret varfarīns (95 % TI)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	

p-vērtība	0,31	0,0351	
Hemorāģiskais insults			
Sastopamība (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Riska attiecība pret. varfarīns (95 % TI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
p-vērtība	0,00	< 0,0001	

% attiecas uz gada notikumu īpatsvaru

19. tabula. Visu cēloņu un kardiovaskulārās izdzīvošanas analīze RE-LY pētījuma periodā

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Izlasē iekļautie subjekti	6 015	6 076	6 022
Visu cēloņu izraisīta			
Sastopamība (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Riska attiecība pret. varfarīns (95 % TI)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
p-vērtība	0,1308	0,0517	
Asinsvadu mirstība			
Sastopamība (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Riska attiecība pret. varfarīns (95 % TI)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
p-vērtība	0,2081	0,0430	

% attiecas uz gada notikumu īpatsvaru

20. tabulā- 21. tabulā ir parādīti primārā efektivitātes un drošuma galapunkta rezultāti attiecīgajās apakšgrupās: Attiecībā uz primāro beigu punktu - insultu un sistēmisko emboliju - netika konstatētas apakšgrupas (t. i., vecums, svars, dzimums, nieru funkcija, etniskā piederība u. c.), kurās riska attiecība atšķirtos no varfarīna.

20. tabula. Insulta/sistēmiskās embolijas riska attiecība un 95 % KI pa apakšgrupām

Galapunkts	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 beigu punktu - lielu asiņošanu - bija novērota ārstēšanas efekta un vecuma mijiedarbība. Relatīvais asiņošanas risks, lietojot dabigatrānu, salīdzinot ar varfarīnu, palielinājās ar vecumu. Relatīvais risks bija visaugstākais pacientiem ≥ 75 gadi. Vienlaicīga prettrombocītu ASA vai klopidoģrela lietošana aptuveni divkārtšo MBE biežumu gan ar dabigatrāna eteksilātu, gan varfarīnu. Netika konstatēta nozīmīga ārstēšanas ietekmes mijiedarbība ar nieru funkcijas un CHADS₂ skalas

apakšgrupām.

21. tabula. Riska attiecība un 95 % KI lielām asiņošanām pa apakšgrupām

Galapunkts	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)
ASA	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Klopidogrela lietošana	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

RELY-ABLE (Ilgttermiņa ārstēšanas ar dabigatrānu paplašināšana vairākos centros pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju, kuri pabeidza RE-LY pētījumu)

RE-LY pagarinājuma pētījums (RELY-ABLE) sniedza papildu informāciju par drošību pacientu grupai, kas turpināja lietot to pašu dabigatrāna eteksilāta devu, kāda tika piešķirta RE-LY pētījumā. RELY-ABLE pētījumā varēja piedalīties pacienti, kuri RE-LY pētījuma pēdējā apmeklējuma laikā nebija pilnībā pārtraukuši pētījuma zāļu lietošanu. Uzņemtie pacienti turpināja saņemt to pašu dubultmaskēto dabigatrāna eteksilāta devu, kas nejausi piešķirta RE-LY pētījumā, līdz pat 43 mēnešus pēc RE-LY pētījuma (kopējais vidējais RE-LY + RELY-ABLE pētījuma ilgums 4,5 gadi). Tika iekļauti 5 897 pacienti, kas bija 49 % pacientu, kuriem sākotnēji nejausības kārtā tika piešķirta dabigatrāna eteksilāta lietošana RE-LY, un 86 % pacientu, kuri atbilda RELYABLE.

RELY-ABLE papildu 2,5 gadu ārstēšanas laikā ar maksimālo iedarbību vairāk nekā 6 gadus (kopējā iedarbība RELY + RELY-ABLE) dabigatrāna eteksilāta ilgtermiņa drošības profils tika apstiprināts abām testa devām - 110 mg i.m. un 150 mg i.m.. Jaunas drošības atziņas netika novērotas.

Iznākuma notikumu biežums, tostarp liela asiņošana un citi asiņošanas gadījumi, atbilda RE-LY novērotajiem rādītājiem.

Neintervenciālu pētījumu dati

Neintervencionālā pētījumā (GLORIA-AF) tika prospektīvi apkopotī (otrajā fāzē) dati par drošumu un efektivitāti jaunatklātu NVAF pacientiem, kuri lieto dabigatrāna eteksilātu reālā vidē. Pētījumā piedalījās 4 859 pacienti, kuri lietoja dabigatrāna eteksilātu (55 % ārstēti ar 150 mg bid, 43 % ārstēti ar 110 mg bid, 2 % ārstēti ar 75 mg bid). Pacienti tika novēroti 2 gadus. Vidējais CHADS₂ un HAS-BLED rādītājs bija attiecīgi 1,9 un 1,2 punkti. Vidējais terapijas turpināšanas laiks bija 18,3 mēneši. Nozīmīga asiņošana notika 0,97 gadījumos uz 100 pacientgadiem. Dzīvībai bīstama asiņošana bija

ziņots par 0,46 gadījumiem uz 100 pacientu gadiem, intrakraniālu asiņošanu - par 0,17 gadījumiem uz 100 pacientu gadiem un gastrointestinālu asiņošanu - par 0,60 gadījumiem uz 100 pacientu gadiem. Insults tika novērots 0,65 gadījumos uz 100 pacientu gadiem.

Turklāt neintervences pētījumā [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164], kurā piedalījās vairāk nekā 134 000 gadus vecāku pacientu ar NVAF Amerikas Savienotajās Valstīs (vairāk nekā 37 500 pacientu gadu ilgs terapijas novērošanas laiks), dabigatrāna eteksilāts (84 % pacientu, kuri saņēma 150 mg bid, 16 % pacientu, kuri saņēma 75 mg bid) bija saistīts ar samazinātu išēmiskā insulta risku (risks attiecība 0,80, 95 % ticamības intervāls [CI] 0,67- 0,96), intrakraniālas asiņošanas (risks attiecība 0,34, CI 0,26- 0,46) un mirstības (risks attiecība 0,86, CI 0,77- 0,96) un palielinātu kuņģa un zarnu trakta asiņošanas risku (risks attiecība 1,28, CI 1,14- 1,44) salīdzinājumā ar varfarīnu. Netika konstatēta atšķirība attiecībā uz lielu asiņošanu (risks attiecība 0,97, IK 0,88- 1,07).

Šie novērojumi reālos apstākļos atbilst RE-LY pētījumā RE-LY noteiktajam dabigatrāna eteksilāta drošuma un efektivitātes profilam šajā indikācijā. 109

Pacienti, kuriem veic katetru ablāciju priekškambaru fibrilācijas gadījumā

704 pacientiem, kuri saņēma stabilu antikoagulantu terapiju, tika veikts prospektīvs, randomizēts, atklāts, multicentriskis, izpētes pētījums ar aklū, centralizēti novērtētu galapunktu (RE-CIRCUIT). Pētījumā tika salīdzināts 150 mg dabigatrāna eteksilāta divas reizes dienā bez pārtraukuma ar nepārtrauktu INR koriģētu varfarīnu paroksizimālas vai pastāvīgas priekškambaru fibrilācijas katetrālās ablācijas gadījumā. No 704 iekļautajiem pacientiem 317 pacientiem veica priekškambaru fibrilācijas ablāciju ar nepārtrauktu dabigatrāna terapiju un 318 pacientiem veica priekškambaru fibrilācijas ablāciju ar nepārtrauktu varfarīna terapiju. Visiem pacientiem pirms katetriskās ablācijas tika veikta transezofageālā ehokardiogrāfija (TEE). Primārais iznākums (nozīmīga asiņošana saskaņā ar ISTH kritērijiem) radās 5 (1,6 %) pacientiem dabigatrāna eteksilāta grupā un 22 (6,9 %) pacientiem varfarīna grupā (risks starpība -5,3 %; 95 % DI -8,4, -2,2; $P=0,0009$). No ablācijas brīža līdz 8 nedēļām pēc ablācijas dabigatrāna eteksilāta grupā nebija neviena insulta/sistēmas embolijas/TIA (saliktā) notikuma, bet varfarīna grupā bija viens notikums (TIA). Šis izpētes pētījums parādīja, ka dabigatrāna eteksilāts ir saistīts ar nozīmīgu MBE biežuma samazināšanos, salīdzinot ar INR koriģētu varfarīnu ablācijas apstākļos.

Pacienti, kuriem veikta perkutāna koronārā intervence (PCI) ar stentēšanu

Perspektīvs, randomizēts, atklāts, atklāts, akls pētījums (PROBE) (IIIb fāze), lai novērtētu dubultterapiju ar dabigatrāna eteksilātu (110 mg vai 150 mg bid) un klopidoģrelu vai ticagģrelu (P2Y12 antagonistu) pret. trīskāršu terapiju ar varfarīnu (koriģētu līdz INR 2,0- 3,0) plus klopidoģrelu vai ticagģrelu un ASA, tika veikta 2 725 pacientiem ar ne vārstuļu priekškambaru fibrilāciju, kuriem tika veikta PCI ar stentēšanu (RE-DUAL PCI). Pacienti tika randomizēti dubultterapijai ar dabigatrāna eteksilātu 110 mg bid, dubultterapijai ar dabigatrāna eteksilātu 150 mg bid vai trīskāršai varfarīna terapijai. Gados vecāki pacienti ārpus Amerikas Savienotajām Valstīm (≥ 80 gadu vecumā visās valstīs, ≥ 70 gadu vecumā Japānā) nejaušības kārtā tika iedalīti dabigatrāna eteksilāta 110 mg dubultterapijas grupā vai varfarīna trīskāršas terapijas grupā. Primārais beigu punkts bija kombinēts beigu punkts - liela asiņošana, pamatojoties uz ISTH definīciju, vai klīniski nozīmīgs notikums, kas nav liela asiņošana.

Primārā mērķa sasniegšanas biežums bija 15,4 % (151 pacients) dabigatrāna eteksilāta 110 mg dubultterapijas grupā salīdzinājumā ar 26,9 % (264 pacienti) varfarīna trīskāršas terapijas grupā (HR 0,52; 95 % PI 0,42, 0,63; $P < 0,0001$ attiecībā uz nevērtīgumu un $P < 0,0001$ attiecībā uz pārkumu) un 20,2 % (154

pacientu) dubultterapijas grupā ar dabigatrāna eteksilātu 150 mg salīdzinājumā ar 25,7 % (196 pacienti) atbilstošajā varfarīna trīskāršas terapijas grupā (HR 0,72; 95 % DI 0,58, 0,88; $P < 0,0001$ attiecībā uz neprevalenci un $P=0,002$ attiecībā uz pārkumu). Aprakstošās analīzes ietvaros TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) lielās asiņošanas gadījumu skaits abās dabigatrāna eteksilāta dubultterapijas grupās bija mazāks nekā varfarīna trīskāršas terapijas grupā: $P=0,002$ un 16 notikumiem (2,5 %), salīdzinot ar 37 notikumiem (3,8 %) varfarīna trīskāršas terapijas grupā (HR 0,37; 95 % DI 0,20, 0,68; $P=0,002$), un 16 notikumiem (2,5 %) varfarīna trīskāršas terapijas grupā (HR 0,37; 95 % DI 0,20, 0,68; $P=0,002$). 1%) dabigatrāna eteksilāta 150 mg dubultterapijas grupā salīdzinājumā ar 30 gadījumiem (3,9%) atbilstošajā varfarīna trīskāršas terapijas grupā (HR 0,51; 95% CI 0,28, 0,93; $P=0,03$). Abās dabigatrāna eteksilāta dubultterapijas grupās intrakraniālās asiņošanas gadījumu biežums bija zemāks nekā atbilstošajā varfarīna trīskāršas terapijas grupā: Dabigatrāna eteksilāta 110 mg dubultterapijas grupā bija 3 gadījumi (0,3 %) salīdzinājumā ar 10 gadījumiem (1,0 %) varfarīna trīskāršas terapijas grupā (HR 0,30; 95 % DI 0,08, 1,07; $P=0,06$) un 1 gadījumu (0,07; $P=0,06$). 1 %) 150 mg dabigatrāna eteksilāta dubultterapijas grupā salīdzinājumā ar 8 gadījumiem (1,0 %) atbilstošajā varfarīna trīskāršas terapijas grupā (HR 0,12; 95 % CI 0,02, 0,98; $P=0,047$). Saliktā efektivitātes beigu rezultāta - nāves, trombembolisku notikumu (miokarda infarkts, insults vai sistēmiska embolija) vai neplānotas revaskularizācijas - biežums abās dubultterapijas dabigatrāna eteksilāta grupās kopā nebija zemāks nekā varfarīna trīskāršas terapijas grupā (13,7 % pret attiecīgi 13,4 %; HR 1,04; 95 % PI: 0,84, 1,29; $P = 0,0047$ par neaugstvērtību). Nebija statistisku atšķirību atsevišķos efektivitātes galīgo rādītāju komponentos starp abām dabigatrāna eteksilāta dubultterapijas terapijas grupām, kā arī starp abām dabigatrāna eteksilāta terapijas grupām.

Šis pētījums parādīja, ka dubultterapija ar dabigatrāna eteksilātu un P2Y12 antagonistu ievērojami samazina asiņošanas risku salīdzinājumā ar varfarīna trīskāršo terapiju, un tā nav mazāka par trombemboliju notikumu kompozītu pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju, kuriem tika veikta PCI ar stentēšanu.

DVT un PE ārstēšana pieaugušajiem (DVT/PE ārstēšana)

Efektivitāte un drošība tika pētīta divos daudzcentru, randomizētos, dubultaklos, paralēlās grupās atkārtotos pētījumos RE-COVER un RE-COVER II. Šajos pētījumos tika salīdzināts dabigatrāna eteksilāts (150 mg bid) ar varfarīnu (mērķa INR 2,0- 3,0) pacientiem ar akūtu DVT un/vai PE. Šo pētījumu primārais mērķis bija noteikt, vai dabigatrāna eteksilāts nav sliktāks par varfarīnu, samazinot primāro beigu punktu, kas bija atkārtotas simptomātiskas DVT un/vai PE un ar to saistītu nāves gadījumu kopums 6 mēnešu ārstēšanas periodā.

Kopumā RE-COVER un RE-COVER II apvienotajos pētījumos izlases veidā tika atlasīti 5 153 pacienti un ārstēti 5 107 pacienti.

Ārstēšanas ilgums ar fiksētu dabigatrāna devu bija 174,0 dienas bez koagulācijas monitorēšanas. Pacientiem, kuriem pēc nejaušības principa tika izvēlēts varfarīns, vidējais terapeitiskā diapazona (INR 2,0 līdz 3,0) uzturēšanās laiks bija 60,6 %.

Pētījumi pierādīja, ka ārstēšana ar dabigatrāna eteksilātu 150 mg divas reizes dienā nav zemāka par ārstēšanu ar salīdzinājumā ar ārstēšanu ar varfarīnu (neprevalences robeža RE-COVER un RE-COVER II: 3,6 riska starpībai un 2,75 riska attiecībai). -

22. tabula. Primāro un sekundāro efektivitātes galīgo rādītāju analīze (VTE ir DVT un/vai PE kopums) līdz pēcterapijas perioda beigām apvienotajos RE- COVER un RE-COVER II pētījumos

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Ārstētie pacienti	2 553	2 554
Atkārtota simptomātiska VTE un ar VTE saistīta nāve	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Riska attiecība pret varfarīnu (95% ticamības	1,09 (0,77; 1,54)	
Sekundārā efektivitāte gala punkti		
Atkārtota simptomātiska VTE un visu cēloņu izraisīti	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95 % ticamība intervāls	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Simptomātiska dziļās	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95 % ticamība intervāls	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Simptomātiska PE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95 % ticamība intervāls	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Ar VTE saistīti nāves	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 % ticamība intervāls	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Visu cēloņu izraisīti	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95 % ticamība intervāls	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Atkārtotas dziļās trombozes un PE profilakse pieaugušajiem (DVT/PE profilakse)

Pacientiem, kas iepriekš ārstēti ar antikoagulācijas terapiju, tika veikti divi nejaušināti, paralēlo grupu, dubultakli pētījumi. RE-MEDY, varfarīna kontrolētajā pētījumā, tika iekļauti pacienti, kas jau 3 līdz 12 mēnešus ārstēti ar nepieciešamību turpināt antikoagulantu terapiju, un RE-SONATE, placebo kontrolētajā pētījumā, tika iekļauti pacienti, kas jau 6 līdz 18 mēnešus ārstēti ar K vitamīna inhibitoriem.

RE-MEDY pētījuma mērķis bija salīdzināt perorālā dabigatrāna eteksilāta (150 mg divreiz dienā) drošību un efektivitāti ar varfarīnu (mērķa INR 2,0- 3,0) atkārtotas, simptomātiskas DVT un/vai PE ilgtermiņa ārstēšanā un profilaksē. Kopumā randomizēti 2 866 pacienti un ārstēti 2 856 pacienti. Dabigatrāna eteksilāta terapijas ilgums bija no 6 līdz 36 mēnešiem (mediāna 534,0 dienas). Pacientiem, kuriem pēc nejaušības principa tika izvēlēts varfarīns, vidējais terapeitiskā diapazons (INR 2,0- 3,0) uzturēšanās laiks bija 64,9 %.

RE-MEDY pierādīja, ka ārstēšana ar dabigatrāna eteksilātu 150 mg divas reizes dienā nav zemāka par varfarīnu (neaugstvērtības robeža: 2,85 riska attiecībai un 2,8 riska starpībai).

23. tabula. RE-MEDY pētījuma primāro un sekundāro efektivitātes galīgo rādītāju analīze (VTE ir DVT un/vai PE) līdz pēcterapijas perioda beigām

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Ārstētie pacienti	1 430	1 426
Atkārtota simptomātiska VTE un VTE-ar nāvi saistīta nāve	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Riska attiecība pret varfarīnu (95% ticamības intervāls)	1,44 (0,78; 2,64)	
Neaugstvērtības robeža	2,85	
Pacienti ar notikumu 18 mēnešu laikā	22	17
Kumulatīvais risks pie 18 mēnešiem (%)	1,7	1,4
Riska atšķirība salīdzinājumā ar varfarīnu (%)	0,4	
95% ticamības intervāls		
Neaugstvērtības robeža	2,8	
Sekundārie efektivitātes galīgie rādītāji		
Atkārtota simptomātiska VTE un visu... nāves cēlonis	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95 % ticamības intervāls	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Simptomātiska dziļās asinsrites tromba	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 saistīti nāves gadījumi	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 % ticamības intervāls	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Visu cēloņu izraisīti nāves gadījumi	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 atkārtotas simptomātiskas DVT un/vai PE profilaksei pacientiem, kuri jau bijuši 6 līdz 18 mēnešus ārstēti ar KVA. Paredzētā terapija bija 6 mēnešus ilga dabigatrāna eteksilāta 150 mg divas reizes dienā bez uzraudzības.

RE-SONATE pierādīja, ka dabigatrāna eteksilāts ir labāks par placebo atkārtotu simptomātisku DVT/PE gadījumu, tostarp neizskaidrojamu nāves gadījumu, profilaksē, samazinot risku no 5,6 %.

līdz 0,4 % (relatīvā riska samazinājums 92 %, pamatojoties uz riska attiecību) ārstēšanas periodā ($p < 0,0001$). Visas sekundārās un jutīguma analīzes attiecībā uz primāro beigu punktu un visiem sekundārajiem beigu punktiem parādīja dabigatrāna eteksilāta pārākumu salīdzinājumā ar placebo.

Pētījums ietvēra novērošanu 12 mēnešus pēc ārstēšanas beigām. Pēc pētāmo zāļu lietošanas pārtraukšanas efekts saglabājās līdz novērošanas beigām, kas liecina, ka dabigatrāna eteksilāta sākotnējais ārstēšanas efekts bija noturīgs. Netika novērots atgriezenisks efekts. Pēcpārbaudes beigās VTE notikumi ar dabigatrāna eteksilātu ārstētajiem pacientiem bija 6,9 % salīdzinājumā ar 10,7 % placebo grupā (riskā attiecība 0,61 (95 % PI 0,42, 0,88), $p=0,0082$).

24. tabula. RE-SONATE pētījuma primāro un sekundāro efektivitātes galīgo rādītāju analīze (VTE ir DVT un/vai PE) līdz pēcterapijas perioda beigām

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Placebo
Ārstētie pacienti	681	662
Atkārtota simptomātiska	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Riska attiecība pret placebo (95% ticamības	0,08 (0,02; 0,25)	
p-vērtība pārākumam	< 0,0001	
Sekundārā efektivitāte gala punkti		
Atkārtota simptomātiska VTE un visu cēloņu	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95% ticamības	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Simptomātiska dziļās	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95% ticamības	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Simptomātiska PE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95% ticamības	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Ar VTE saistīti nāves	0 (0)	0 (0)
95% ticamības	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Neizskaidrojami nāves	0 (0)	2 (0,3 %)
95% ticamības	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Visu cēloņu izraisīti	0 (0)	2 (0,3 %)
95% ticamības intervāls	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Klīniskie pētījumi trombembolijas profilaksei pacientiem ar sirds vārstuļu protēzēm

II fāzes pētījumā tika pētīts dabigatrāna eteksilāts un varfarīns 252 pacientiem, kuriem nesen veikta mehāniskā sirds vārstuļa protezēšanas operācija (t. i., pašreizējās hospitalizācijas laikā), un pacientiem, kuriem mehāniskā sirds vārstuļa protezēšana veikta pirms vairāk nekā trim mēnešiem. Lietojot dabigatrāna eteksilātu, novēroja vairāk trombembolisku notikumu (galvenokārt insulta un simptomātiskas/asimptomātiskas vārstuļa protēzes trombozes gadījumi) un vairāk asiņošanas gadījumu nekā lietojot varfarīnu. Pacientiem agrīnā pēcoperācijas periodā liela asiņošana izpaudās galvenokārt kā hemorāģiski perikarda izsvīdumi, īpaši pacientiem, kuri agri (t.i., 3. dienā) pēc sirds vārstuļa protezēšanas operācijas sāka lietot dabigatrāna eteksilātu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Insulta un sistēmiskās embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar NVAF ar vienu vai vairākiem riska faktoriem

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar dabigatrāna eteksilātu

visās pediatrikās populācijas apakšgrupās saistībā ar insulta un sistēmiskās embolijas profilakses indikāciju pacientiem ar NVAF (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

VTE ārstēšana un recidivējošas VTE profilakse pediatrikajiem pacientiem

DIVERSITY pētījums tika veikts, lai pierādītu dabigatrāna eteksilāta efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar standarta aprūpi (SA) VTE ārstēšanai pediatrikiem pacientiem no dzimšanas līdz 18 gadu vecumam. Pētījums tika plānots kā atklāts, randomizēts, paralēlo grupu pētījums vismaz līdzvērtīgas iedarbības novērtēšanai. Uzņemtie pacienti tika attiecībā 2:1 shēmas, lai saņemtu vai nu dabigatrāna eteksilātu vecumam atbilstošā zāļu formā (kapsulas, apvalkotās granulas vai šķīdumu iekšķīgai lietošanai) (devas pielāgotas vecumam un svaram), vai arī SA, ko veidoja mazmolekulārie heparīni (*low molecular weight heparins*- LMWH) vai K vitamīna antagonisti (KVA), vai fondaparīnukss (1 pacients 12 gadu vecumā). Primārais mērķa kritērijs bija salikts mērķa kritērijs - bija kombinēts un ietvēra pacientus ar pilnīgu tromba izzušanu, VTE recidīva neesamību un ar VTE saistītas mirstības neesamību. Nieklāšanās kritēriji ietvēra aktīvu meningītu, encefalītu un intrakraniālu abscesu.

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

No 267 randomizētajiem pacientiem 81 pacients (45,8 %) dabigatrāna eteksilāta grupā un 38 pacienti (42,2 %) SA grupā atbilda saliktā primārā mērķa kritērijiem (pilnīga tromba izzušana, VTE recidīva neesamība un ar VTE saistītas mirstības neesamība). Attiecīgā rādītāja atšķirības liecināja, ka dabigatrāna eteksilāts ir vismaz līdzvērtīgs SA. Konsekventi rezultāti kopumā tika novēroti arī dažādās apakšgrupās: ārstēšanas efekts būtiski neatšķīrās starp apakšgrupām pēc vecuma, dzimuma, reģiona un noteiktu riska faktoru klātbūtnes. Attiecībā uz 3 dažādiem vecuma slāņiem to pacientu īpatsvars, kuri sasniedza primāro efektivitātes mērķa kritēriju, dabigatrāna eteksilāta un SA grupā bija attiecīgi 13/22 (59,1 %) un 7/13 (53,8 %) pacientiem 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.

Pēc korekcijas masīva asiņošana tika konstatēta 4 pacientiem (2,3 %) dabigatrāna eteksilāta grupā un 2 pacientiem (2,2 %) SA grupā. Laikā līdz pirmajai lielai asiņošanai nebija statistiski nozīmīgas atšķirības. Trīsdesmit astoņiem pacientiem (21,6 %) dabigatrāna eteksilāta grupā un 22 pacientiem (24,4 %) SA grupā tika konstatēts jebkāds apstiprināts asiņošanas gadījums, no kuriem lielākā daļa tika klasificēti kā maznozīmīgi. Kombinētais mērķa kritērijs, kas ietvēra konstatētas masīvas asiņošanas koriģēto rādītāju un klīniski nozīmīgu nelielu asiņošanu (*clinically relevant non-major* - CRNM) (ārstēšanas laikā) - tika ziņots 6 (3,4%) pacientiem dabigatrāna eteksilāta grupā un 3 (3,3%) pacientiem SA grupā.

Lai novērtētu dabigatrāna eteksilāta drošumu recidivējošas VTE profilaksei pediatrikajiem pacientiem vecumā no dzimšanas līdz 18 gadiem, tika veikts atklāts, vienas grupas, daudzcentru, prospektīvs kohortu III fāzes drošuma pētījums (1160.108). Pētījumā drīkstēja iekļaut pacientus, kuriem pēc sākotnējās ārstēšanas pabeigšanas apstiprinātas VTE gadījumā (vismaz 3 mēnešus) vai pēc DIVERSITY pētījuma pabeigšanas bija nepieciešama turpmāka antikoagulācija klīniska riska faktora klātbūtnes dēļ. Atbilstošie pacienti saņēma vecumam un ķermeņa masai pielāgotas dabigatrāna eteksilāta devas, lietojot vecumam atbilstošu zāļu formu (kapsulas, apvalkotās granulas vai šķīdumu iekšķīgai lietošanai), līdz klīniskais riska faktors izzuda vai ne ilgāk kā 12 mēnešus. Pētījuma primārie mērķa kritēriji ietvēra VTE recidīvu, masīvu un nelielu asiņošanu un mirstību (kopējo un ar trombotiskiem vai trombemboliskiem notikumiem saistīto) pēc 6 un 12 mēnešiem. Iznākuma notikumus koriģēja neatkarīga vērtēšanas komiteja.

Kopumā pētījumā iesaistījās 214 pacienti; no tiem 162 pacienti 1. vecuma grupā (no 12 līdz mazāk nekā 18 gadu vecumam), 43 pacienti 2. vecuma grupā (no 2 līdz mazāk nekā 12 gadu vecumam) un 9 pacienti 3. vecuma grupā (no dzimšanas līdz mazāk nekā 2 gadu vecumam). Ārstēšanas periodā 3 pacientiem (1,4 %) pirmo 12 mēnešu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas bija ar slēdzienu apstiprināta atkārtota VTE. Par apstiprinātu asiņošanu ārstēšanas perioda laikā tika ziņots 48 pacientiem (22,5 %) pirmajos 12 mēnešos. Lielākā daļa asiņošanas gadījumu bija maznozīmīgi. Pirmajos 12 mēnešos 3 pacientiem (1,4 %) bija novēroti masīvas asiņošanas gadījumi, kas apstiprināti ar slēdzienu. Pirmajos 12 mēnešos 3 pacientiem

(1,4 %) tika ziņots par apstiprinātu CRNM asiņošanu. Neviens nāves gadījums ārstēšanas laikā nenotika. Ārstēšanas perioda laikā 3 pacientiem (1,4 %) pirmo 12 mēnešu laikā attīstījās pēctrombotiskais sindroms (PTS) vai PTS pasliktinājās.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc perorālas lietošanas dabigatrāna eteksilāts ātri un pilnībā pārvēršas par dabigatrānu, kas ir aktīvā forma plazmā. Dominējošā metabolisma reakcija ir dabigatrāna eteksilāta priekšzāļu šķelšanās esterāžu katalizētas hidrolīzes ceļā līdz aktīvajam dabigatrānam. Dabigatrāna absolūtā biopieejamība pēc perorālas dabigatrāna eteksilāta lietošanas bija aptuveni 6,5 %. Pēc dabigatrāna eteksilāta perorālas lietošanas veselīgiem brīvprātīgajiem dabigatrāna farmakokinētiskajam profilam plazmā ir raksturīga koncentrācijas plazmā strauja palielināšanās, C_{max} sasniedzot 0,5 līdz 2,0 stundas pēc lietošanas.

Uzsūkšanās

Pētījumā, kurā tika vērtēta dabigatrāna eteksilāta uzsūkšanās pēc operācijas, 1- 3 stundas pēc operācijas, tika konstatēta salīdzinoši lēna uzsūkšanās salīdzinājumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem, ar vienmērīgu koncentrācijas plazmā-laika profilu bez augstas maksimālās koncentrācijas plazmā. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 6 stundas pēc zāļu lietošanas pēcoperācijas periodā tādu veicinošu faktoru dēļ kā anestēzija, kuņģa-zarnu trakta parēze un ķirurģiska ietekme, kas nav atkarīgi no perorālo zāļu preparāta. Turpmākā pētījumā tika pierādīts, ka lēna un aizkavēta uzsūkšanās parasti ir tikai operācijas dienā. Turpmākajās dienās dabigatrāna uzsūkšanās ir ātra, un maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 2 stundas pēc zāļu lietošanas.

Ēdiens neietekmē dabigatrāna eteksilāta biopieejamību, bet par 2 stundām aizkavē maksimālās koncentrācijas plazmā sasniegšanas laiku. C_{max} un AUC bija proporcionāli devai.

Perorālā biopieejamība var palielināties par 75 % pēc vienreizējas devas lietošanas un par 37 % līdzsvara stāvoklī, salīdzinot ar standarta kapsulas sastāvu, ja granulas tiek lietotas bez hidroksipropilmetilcelulozes (HPMC) kapsulas apvalka. Tādēļ HPMC kapsulu integritāte klīniskajā lietošanā vienmēr jāsaglabā, lai izvairītos no nejauši palielinātas dabigatrāna eteksilāta biopieejamības (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Tika novērota zema (34- 35 %) no koncentrācijas neatkarīga dabigatrāna saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām. Dabigatrāna izklijes tilpums 60 - 70 l pārsniedza kopējo ūdens tilpumu organismā, kas norāda uz mērenu dabigatrāna izklijas audos.

Biotransformācija

Dabigatrāna metabolisms un izdalīšanās tika pētīta pēc vienreizējas intravenozas radioaktīvi iezīmētas dabigatrāna devas lietošanas veseliem vīriešiem. Pēc intravenozas devas ievadīšanas dabigatrāna radioaktivitāte galvenokārt izdalījās ar urīnu (85 %). Ar fecēm izdalījās 6 % no ievadītās devas. Kopējās radioaktivitātes atgūšana bija 88- 94 % no ievadītās devas līdz 168 stundām pēc devas ievadīšanas.

Dabigatrāns ir pakļauts konjugācijai, veidojot farmakoloģiski aktīvus acilglikuronīdus. Pastāv četri pozicionālie izomēri, 1-O, 2-O, 3-O, 3-O, 4-O-aceilglikuronīdi, katrs veido mazāk nekā 10 % no kopējā dabigatrāna daudzuma plazmā. Citu metabolītu zīmes bija nosakāmas tikai ar ļoti jutīgām analītiskajām metodēm. Dabigatrāns galvenokārt neizmainītā veidā izdalās ar urīnu ar ātrumu aptuveni 100 ml/min, kas atbilst glomerulārās filtrācijas ātrumam.

Eliminācija

Dabigatrāna koncentrācija plazmā veseliem gados vecākiem cilvēkiem uzrādīja bieksponeciālu samazināšanos ar vidējo terminālo pusperiodu 11 stundas. Pēc vairāku devu lietošanas tika novērots aptuveni 12- 14 stundu terminālais pusperiods. Pusperiods bija neatkarīgs no devas. Pusperiods pagarinās, ja ir traucēta nieru darbība, kā norādīts 25. tabulā.

Īpašas pacientu grupas

Nieru mazspēja

I fāzes pētījumos dabigatrāna iedarbība (AUC) pēc dabigatrāna eteksilāta perorālas lietošanas pieaugušiem brīvprātīgajiem ar vidēji smagu nieru mazspēju (CrCL no 30 līdz 50 ml/min) ir aptuveni 2,7 reizes lielāka nekā tiem, kam nav nieru mazspējas.

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

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

Glomerulu ātrums [ml/min]	filtrācijas (CrCL _{cr})	g Vidējais (gCV %; diapazons) 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 ekspozīcija (pie mininālās un maksimālās koncentrācijas) tika novērtēta prospektīvā atklātā randomizētā farmakokinētikas pētījumā NVAF pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (definēti kā kreatinīna klīrenss [CrCl] 15- 30 ml/min), kuri saņēma dabigatrāna eteksilātu 75 mg divas reizes dienā. Lietojot šādu shēmu, vidējā ģeometriskā minimālā koncentrācija bija 155 ng/ml (gCV 76,9 %), kas bija nosakāma tieši pirms nākamās devas lietošanas, un vidējā ģeometriskā maksimālā koncentrācija 202 ng/ml (gCV 70,6 %), kas bija nosakāma divas stundas pēc pēdējās devas lietošanas.

Dabigatrāna klīrenss ar hemodialīzes palīdzību tika pētīts 7 pieaugušiem pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (ESRD) bez priekškambaru fibrilācijas. Dialīze tika veikta ar 700 ml/min dialīzes plūsmas ātrumu, četru stundu ilgumu un asins plūsmas ātrumu 200 ml/min vai 350- 390 ml/min. Tādējādi tika izvadīti attiecīgi 50 % līdz 60 % dabigatrāna koncentrācijas. Dializējot izvadītās vielas daudzums ir

proporcionāls asins plūsmas ātrumam līdz asins plūsmas ātrumam 300 ml/min. Dabigatrāna antikoagulējošā aktivitāte samazinājās, samazinoties koncentrācijai plazmā, un procedūra neietekmēja PK/PD attiecību.

RE-LY vidējais CrCL bija 68,4 ml/min. Gandrīz pusei (45,8 %) RE-LY pacientu CrCL bija > 50- < 80 ml/min. Pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL no 30 līdz 50 ml/min) vidēji 2,29 reizes un 1,81 reizi palielinājās dabigatrāna koncentrācija plazmā pirms un pēc devas lietošanas, salīdzinot ar pacientiem bez nieru darbības traucējumiem (CrCL $\geq$ 80 ml/min).

RE-COVER pētījumā CrCL mediāna bija 100,3 ml/min. 21,7 % pacientu bija viegli nieru darbības traucējumi (CrCL > 50- < 80 ml/min) un 4,5 % pacientu bija vidēji smagi nieru darbības traucējumi (CrCL no 30 līdz 50 ml/min). Pacienti ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem līdzsvara stāvoklī dabigatrāna koncentrācija plazmā pirms devas ievadīšanas bija vidēji 1,7 reizes un 3,4 reizes augstāka, salīdzinot ar pacientiem ar CrCL > 80 mL/min. Līdzīgas CrCL vērtības tika konstatētas arī RE-COVER II pētījumā.

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

Gados vecāki pacienti

Īpašos I fāzes farmakokinētikas pētījumos gados vecākiem cilvēkiem novēroja, ka AUC palielinās par 40-60 % un C_{max} - par vairāk nekā 25 %, salīdzinot ar gados jauniem cilvēkiem. Vecuma ietekme uz dabigatrāna iedarbību tika apstiprināta RE-LY pētījumā, kur aptuveni par 31 % augstāka minimālā koncentrācija $\geq$ 75 gadus veciem cilvēkiem un par aptuveni 22 % zemāka minimālā koncentrācija < 65 gadus veciem cilvēkiem, salīdzinot ar personām vecumā no 65 līdz 75 gadiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Dabigatrāna iedarbība nemainījās 12 pieaugušiem cilvēkiem ar vidēji smagu aknu mazspēju (Child Pugh B) salīdzinājumā ar 12 personām kontroles grupā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ķermeņa masa

Pieaugušiem pacientiem ar ķermeņa masu > 100 kg, salīdzinot ar 50- 100 kg, dabigatrāna zemākā koncentrācija bija par aptuveni 20 % zemāka. Lielākā daļa (80,8 %) pētāmo personu bija ķermeņa masas kategorijā no $\geq$ 50 kg līdz < 100 kg, un izteiktas atšķirības (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Ir pieejami ierobežoti klīniskie dati par pieaugušiem pacientiem ar masu ir < 50 kg.

Dzimums

Sieviešu dzimuma pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju bija vidēji par 30 % augstāka koncentrācija pēc devas ievadīšanas. Deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Etniskā izcelsme

Dabigatrāna farmakokinētikā un farmakodinamikā netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības starp baltās rases, afroamerikāņu, spāņu, japāņu un ķīniešu pacientiem.

Pediatriskā popuācija

Perorāli lietojot dabigatrāna eteksilātu saskaņā ar protokolā noteikto dozēšanas algoritmu, iedarbība bija tādā diapazonā, kāds novērots pieaugušajiem ar DVT/PE. Pamatojoties uz pētījumu DIVERSITY un 1160.108 farmakokinētikas datu apkopoto analīzi, novērotā vidējā ģeometriskā ekspozīcija 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 pediatriiskajiem VTE pacientiem.

Farmakokinētiskā mijiedarbība

In vitro mijiedarbības pētījumi neuzrādīja citohroma P450 galveno izoenzīmu inhibīciju vai indukciju. To apstiprināja *in vivo* pētījumi ar veselīgiem brīvprātīgajiem, kuros netika konstatēta mijiedarbība starp šo terapiju un šādām aktīvajām vielām: atorvastatīnu (CYP3A4), digoksīnu (P-gp transportiera mijiedarbība) un diklofenaku (CYP2C9).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ne-klīniskie dati neliecina par īpašu risku cilvēkiem, pamatojoties uz parastajiem farmakoloģiskās drošības, atkārtotu devu toksicitātes un genotoksicitātes pētījumiem.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos novēroto ietekmi izraisīja dabigatrāna pastiprinātā farmakodinamiskā iedarbība.

Lietojot 70 mg/kg (5 reizes pārsniedza iedarbību plazmā pacientiem) tika novērota ietekme uz mātišu auglību, kas izpaudās kā implantāciju skaita samazināšanās un pirmsimplantācijas zudumu skaita palielināšanās. Lietojot mātītēm toksiskas devas (5 līdz 10 reizes pārsniedza iedarbības līmeni plazmā pacientiem), žurkām un trušiņiem novēroja augļa ķermeņa masas un dzīvotspējas samazināšanos, kā arī augļa variāciju palielināšanos. Pre- un postnatālajā pētījumā lietojot mātītēm toksiskas devas (atbilst plazmas ekspozīcijas līmenim, kas 4 reizes pārsniedz pacientiem novēroto), tika novērota augļu mirstības palielināšanās.

Ar Han Wistar žurkām veiktajā juvenilās toksicitātes pētījumā mirstība bija saistīta ar asiņošanas gadījumiem pie līdzīgas iedarbības, ar kādu asiņošana tika novērota pieaugušiem dzīvniekiem. Uzskata, ka gan pieaugušām, gan jaunām žurkām mirstība ir saistīta ar dabigatrāna pastiprināto farmakoloģisko aktivitāti saistībā ar mehāniskā spēka iedarbību devu lietošanas un pārvietošanas laikā. Juvenilās toksicitātes pētījuma dati neliecina ne par paaugstinātu toksicitātes jutīgumu, ne arī par juveniliem dzīvniekiem specifisku toksicitāti.

Toksikoloģijas pētījumos ar žurkām un pelēm visā to dzīves garumā netika iegūti pierādījumi par dabigatrāna tumorigenitātes potenciālu līdz maksimālajām devām 200 mg/kg.

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Vīnskābe
Hidroksipropilceluloze
Talks
Hipromeloze

Kapsulas apvalks

Indigo karmīns (E132)
Kālija hlorīds
Karagīnāns
Titāna dioksīds (E171)

Hipromeloze

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Blisteris:

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blisteris

OPA-Al-PVH/Al blisteris ar 30, 60 vai 180 cietajām kapsulām.

OPA-Al-PVH/Al perforētas dozējamu devu blisteru iepakojumi, kas satur 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 vai 180 x 1 cieto kapsulu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Visas neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1769/016 EU/1/23/1769/017

EU/1/23/1769/018

EU/1/23/1769/019

EU/1/23/1769/020

EU/1/23/1769/021

EU/1/23/1769/022

EU/1/23/1769/023

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 19 februāris 2024

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

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 REGISTRĀCIJAS 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 Dabigatran etexilater Teva kapsulu par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, N° 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Gvadalajara
SPĀNIJA

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 atjauninājumos, kas publicēti Eiropas zāļu tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ ZĀĻU DROŠU UN EFEKTĪVU 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 samazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošina izglītojošu materiālu katrai terapeitiskajai indikācijai, kas paredzēts visiem ārstiem, kuri izraksta/izmanto Dabigatran Etexilate Teva. Šī izglītojošā materiāla mērķis ir palielināt informētību par iespējamo asiņošanas risku Dabigatran Etexilate Teva ārstēšanas laikā un sniegt norādījumus par to, kā šo risku pārvaldīt.

Pirms izglītojošā materiāla izplatīšanas Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāsaskaņo izglītojošā materiāla saturs un formāts, kā arī komunikācijas plāns ar valsts kompetento iestādi. Izglītojošajam materiālam jābūt pieejamam izplatīšanai visām terapeitiskajām indikācijām pirms tā ieviešanas tirgū dalībvalstī.

Ārsta izglītojošajā materiāliem jāietver:

- zāļu apraksts;
- izrakstīšanas pamācības;
- pacienta brīdinājuma kartes.

Izrakstīšanas pamācībā jāietver šādi galvenie drošības norādījumi:

- sīkāka informācija par iedzīvotāju grupām, kurām var būt lielāks asiņošanas risks;
- informācija par zālēm, kuras ir kontrindicētas vai kuras jālieto piesardzīgi paaugstināta asiņošanas riska un/vai paaugstinātas dabigatrāna iedarbības dēļ;
- kontrindikācija pacientiem ar sirds vārstuļu protēzēm, kam nepieciešama antikoagulantu terapija;
- dažādu devu formu dozēšanas tabulas (tikai bērnu VTE);
- ieteikums par nieru funkcijas mērījumiem;
- ieteikumi par devas samazināšanu riska grupām (tikai pieaugušo indikācijām);
- rīcība pārdozēšanas situācijās;
- koagulācijas testu izmantošana un to interpretācija;
- visiem pacientiem/aprūpes locekļiem būtu jāizsniedz pacienta brīdinājuma karte un jāsaņem konsultācijas par:
 - asiņošanas pazīmēm vai simptomiem un kad meklēt medicīnisku palīdzību;
 - atbilstošas ārstēšanas nozīmīgumu;
 - nepieciešamību vienmēr nēsāt līdz pacienta brīdinājuma karti;
 - nepieciešamību informēt veselības aprūpes speciālistus par visiem medikamentiem, ko pacients pašlaik lieto;
 - nepieciešamību informēt veselības aprūpes speciālistus par Dabigatran Etxilate Teva lietošanu, ja ir jāveic kāda operācija vai invazīva procedūra;
- norādījums, kā lietot Dabigatran Etxilate Teva.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina Pacienta brīdinājuma kartes pieejamību kā arī iepakojumā kopā ar lietošanas instrukciju. Pacienta brīdinājuma kartes teksts ir iekļauts III pielikumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
KARTONA KĀRBA (BLISTERIEM)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dabigatran etexilate Teva 75 mg cietās kapsulas

Dabigatran etexlate Teva 110 mg cietās kapsulas

Dabigatran etexilate Teva 150 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).

Katra cietā kapsula satur 110 mg dabigatrāna eteksilāta (mesilāta veidā).

Katra cietā kapsula satur 150 mg dabigatrāna eteksilāta (mesilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

10 cietās kapsulas

30 cietās kapsulas

60 cietās kapsulas

180 cietās kapsulas

10 x 1 cietās kapsulas

30 x 1 cietās kapsulas

60 x 1 cietās kapsulas

100 x 1 cietās kapsulas

180 x 1 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Norijiet veselu, kapsulu nesakošļājiet un nesalauziet.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Pacienta brīdinājuma karte iekšpusē.

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

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

75 mg cietās kapsulas

EU/1/23/1769/001 10 kapsulas
EU/1/23/1769/002 10 x 1 kapsula (dozējama vienība)
EU/1/23/1769/003 30 kapsulas
EU/1/23/1769/004 30 x 1 kapsula (dozējama vienība)
EU/1/23/1769/005 60 kapsulas
EU/1/23/1769/006 60 x 1 kapsula (dozējama vienība)

110 mg cietās kapsulas

EU/1/23/1769/007 10 kapsulas
EU/1/23/1769/008 10 x 1 kapsula (dozējama vienība)
EU/1/23/1769/009 30 kapsulas
EU/1/23/1769/010 30 x 1 kapsula (dozējama vienība)
EU/1/23/1769/011 60 kapsulas
EU/1/23/1769/012 60 x 1 kapsula (dozējama vienība)
EU/1/23/1769/013 100 x 1 kapsula (dozējama vienība)
EU/1/23/1769/014 180 kapsulas
EU/1/23/1769/015 180 x 1 kapsula (dozējama vienība)

150 mg cietās kapsulas

EU/1/23/1769/016 10 x 1 kapsula (dozējama vienība)
EU/1/23/1769/017 30 kapsulas

EU/1/23/1769/018 30 x 1 kapsula (dozējama vienība)
EU/1/23/1769/019 60 kapsulas
EU/1/23/1769/020 60 x 1 kapsula (dozējama vienība)
EU/1/23/1769/021 100 x 1 kapsula (dozējama vienība)
EU/1/23/1769/022 180 kapsulas
EU/1/23/1769/023 180 x 1 kapsula (dozējama vienība)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dabigatran etexilate Teva 75 mg

Dabigatran etexilate Teva 110 mg

Dabigatran etexilate Teva 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**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dabigatran etexilate Teva 75 mg cietās kapsulas

Dabigatran etexilate Teva 110 mg cietās kapsulas

Dabigatran etexilate Teva 150 mg cietās kapsulas
dabigatranum etexilatam

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

TEVA GmbH

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: Informācija pacientam

Dabigatran etexilate Teva 75 mg cietās kapsulas dabigatran etexilate

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 Teva un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Dabigatran etexilate Teva lietošanas
3. Kā lietot Dabigatran etexilate Teva
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Dabigatran etexilate Teva
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Dabigatran etexilate Teva un kādam nolūkam tās lieto

Dabigatran etexilate Teva satur aktīvo vielu dabigatrāna eteksilātu un pieder zāļu grupai, ko sauc par antikoagulantiem. Tas darbojas, bloķējot vielu organismā, kas ir iesaistīta asins trombu veidošanās procesā.

Dabigatran etexilate Teva lieto pieaugušajiem, lai:

- novērstu asins trombu veidošanos vēnās pēc ceļa vai gūžas locītavas protezēšanas operācijas.

Dabigatran etexilate Teva lieto bērniem:

- asins trombu ārstēšanai un lai novērstu asins trombu atkārtotu rašanos.

2. Kas Jums jāzina pirms Dabigatran etexilate Teva lietošanas

Nelietojiet Dabigatran etexilate Teva:

- 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 nopietnas asiņošanas risku (piemēram, kuņģa čūla, smadzeņu trauma vai asiņošana, nesen veikta smadzeņu vai acs operācija);
- ja Jums ir pastiprināta nosliece uz asiņošanu. Tas var būt iedzimts, nezināma iemesla vai citu zāļu lietošanas dēļ;
- ja lietojat zāles asins recēšanas novēršanai (piemēram, varfarīnu, rivaroksabānu, apiksabānu vai heparīnu), izņemot antikoagulantu terapijas maiņas gadījumus, kad Jums ir pievienota venoza vai arteriāla līnija un Jūs saņemat heparīnu caur šo līniju, lai to uzturētu atvērtu, vai ja Jūsu sirdsdarbība tiek atjaunota normālā stāvoklī, veicot procedūru, ko sauc par katetru ablāciju priekškambaru fibrilācijas gadījumā;
- ja Jums ir stipri traucēta aknu darbība vai aknu slimība, kas var izraisīt nāvi.
- ja lietojat perorāli ketokonazolu vai itrakonazolu - zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai;

- ja lietojat perorāli lietojamo ciklosporīnu, zāles orgānu atgrūšanas novēršanai pēc transplantācijas;
- ja lietojat dronedaronu, zāles, ko lieto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai;
- ja lietojat glekaprevira un pibrentasvira kombināciju - pretvīrusu zāles, ko lieto C hepatīta ārstēšanai;
- ja Jums ir ievietots mākslīgais sirds vārstulis, kura dēļ nepieciešama pastāvīga asins šķidrināšana.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms lietot Dabigatran etexilate Teva, konsultējieties ar ārstu. Ārstēšanas laikā ar šīm zālēm Jums var būt nepieciešams konsultēties ar ārstu, ja Jums rodas simptomi vai ja Jums jāveic operācija.

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai ir bijuši kādi veselības traucējumi vai slimības, jo īpaši kāda no tālāk minētajām slimībām:

- ja Jums ir paaugstināts asiņošanas risks, piemēram:
 - ja Jums nesen ir bijusi asiņošana;
 - ja pēdējā mēneša laikā Jums ir veikta ķirurģiska audu izņemšana (biopsija);
 - ja esat guvis nopietnu traumu (piemēram, kaulu lūzumu, galvas traumu vai jebkuru traumu, kuras dēļ nepieciešama ķirurģiska ārstēšana);
 - ja Jums ir barības vada vai kuņģa iekaisums;
 - ja Jums ir problēmas ar kuņģa sulas atvērni barības vadā;
 - ja saņemat zāles, kas var palielināt asiņošanas risku. Skatīt tālāk "Citas zāles un Dabigatran etexilate Teva";
 - ja lietojat pretiekaisuma zāles, piemēram, diklofenaku, ibuprofēnu, piroksikāmu;
 - ja Jums ir sirds infekcija (bakteriāls endokardīts);
 - ja zināt, ka Jums ir pavājināta nieru darbība vai Jums ir dehidratācija (simptomi ir slāpju sajūta un samazināts tumšas krāsas (koncentrēta) / putojoša urīna daudzums);
 - ja esat vecāks par 75 gadiem;
 - ja esat pieaudzis pacients un sverat 50 kg vai mazāk;
 - tikai bērniem: ja bērnam ir infekcija ap smadzenēm vai smadzeņu iekšienē.
- ja Jums ir bijusi sirdslēkme vai ja Jums ir diagnosticētas slimības, kas palielina sirdslēkmes risku.
- ja Jums ir aknu slimība, kas saistīta ar asins analīžu izmaiņām. Šajā gadījumā šo zāļu lietošana nav ieteicama.

Īpaša piesardzība, lietojot Dabigatran etexilate Teva

- Ja Jums nepieciešama operācija:
Šādā gadījumā Dabigatran etexilate Teva lietošana būs uz laiku jāpārtrauc, jo palielinās asiņošanas risks operācijas laikā un neilgi pēc tās. Ir ļoti svarīgi lietot Dabigatran etexilate Teva pirms un pēc operācijas tieši tajos laikos, kā Jums norādījis ārsts.
- Ja operācija ir saistīta ar katetra vai injekcijas ievadīšanu mugurkaulā (piemēram, epidurālās vai muguras anestēzijas vai sāpju mazināšanas nolūkā):
 - ir ļoti svarīgi lietot Dabigatran etexilate Teva pirms un pēc operācijas tieši tajos laikos, kā norādījis ārsts.
 - nekavējoties paziņojiet ārstam, ja pēc anestēzijas beigām Jums rodas kāju nejutīgums vai vājums vai problēmas ar zarnām vai urīnpūsli, jo šādos gadījumos ir nepieciešama steidzama palīdzība.
- Ja ārstēšanas laikā nokrītāt vai savainojaties, īpaši, ja sasiņāt galvu. Lūdz, steidzami meklējiet medicīnisko palīdzību. Jums var būt nepieciešama ārsta pārbaude, jo Jums var būt paaugstināts asiņošanas risks.

- Ja zināt, ka Jums ir slimība, ko sauc par antifosfolipīdu sindromu (imūnsistēmas traucējumi, kas izraisa paaugstinātu asins trombu veidošanās risku), informējiet par to ārstu, kurš izlems, vai ārstēšanu var būt nepieciešams mainīt.

Citas zāles un Dabigatran etexilate Teva

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja lietojat, nesen esat lietojis vai, iespējams, lietošiet kādas citas zāles. Jo **īpaši pirms Dabigatran etexilate Teva lietošanas jāpaziņo ārstam, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:**

- zāles asins recēšanas mazināšanai (piemēram, varfarīns, fenprokumons, acenokumarols, heparīns, klopidoģreļs, presugreļs, tikagrelors, rivaroksabāns, acetilsalicilskābe);
- zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, ketokonazols, itrakonazols), ja vien tās netiek lietotas tikai uz ādas;
- zāles sirds darbības traucējumu ārstēšanai (piemēram, amiodarons, dronedarons, hinidīns, verapamils). Ja lietojat amiodaronu, hinidīnu vai verapamilu saturošas zāles, Jūsu ārsts var noteikt lietot samazinātu Dabigatran etexilate Teva devu atkarībā no stāvokļa, kura ārstēšanai tas Jums ir nozīmēts. Skatīt arī 3. punktu;
- zāles orgānu atgrūšanas novēršanai pēc transplantācijas (piemēram, takrolīms, ciklosporīns);
- glekšņvīrusa un pibrentasvīrusa (pretvīrusu zāles, ko lieto C hepatīta ārstēšanai) kombinētais preparāts;
- pretiekaisuma un pret sāpju zāles (piemēram, acetilsalicilskābe, ibuprofēns, diklofenaks);
- asinszāle, augu izcelsmes zāles pret depresiju;
- antidepresanti, ko sauc par selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem vai serotonīnorepinefrīna atpakaļsaistes inhibitoriem;
- rifampicīns vai klaritromicīns (divas antibiotikas);
- pretvīrusu zāles AIDS ārstēšanai (piem., ritonavīrs);
- dažas zāles epilepsijas ārstēšanai (piemēram, karbamazepīns, fenitoīns).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Dabigatran etexilate Teva ietekme uz grūtniecību un nedzimušo bērnu nav zināma. Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja esat grūtniece, ja vien ārsts nav ieteicis, ka tas ir droši. Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, Jums vajadzētu izvairīties no grūtniecības iestāšanās Dabigatran etexilate Teva lietošanas laikā.

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti, kamēr lietojat Dabigatran etexilate Teva.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dabigatran etexilate Teva neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Dabigatran etexilate Teva

Dabigatran etexilate Teva kapsulas var lietot pieaugušie un bērni vecumā no 8 gadiem, kuri spēj norīt kapsulas veselas.

- Šai populācijai var būt piemērotākas citas zāļu formas, piemēram, apvalkotās granulas, kuras var lietot bērniem, kuri jaunāki par 12 gadiem, tiklīdz bērns spēj norīt mīkstu pārtiku.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts noteicis. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu.

Dabigatran etexilate Teva lietojiet, kā ieteikts, šādu stāvokļu gadījumā.

Asins trombu veidošanās profilakse pēc ceļa vai gūžas locītavas protezēšanas operācijas

Ieteicamā deva ir **220 mg vienu reizi dienā** (2 kapsulas pa 110 mg).

Ja Jūsu **nieru darbība ir samazināta** vairāk nekā uz pusi vai ja esat **75 gadus vecs vai vecāks**, ieteicamā deva ir **150 mg vienu reizi dienā** (lietojiet 2 kapsulas pa 75 mg).

Ja lietojat **amiodaronu, hinidīnu vai verapamilu** saturošas zāles, ieteicamā deva ir **150 mg vienu reizi dienā** (2 kapsulas pa 75 mg).

Ja lietojat **verapamilu saturošas zāles un Jūsu nieru darbība ir samazināta** vairāk nekā uz pusi, Jums jālieto mazāka Dabigatran etexilate Teva deva **75 mg**, jo var palielināties asiņošanas risks. Abu veidu operāciju gadījumā šo zāļu lietošanu nedrīkst sākt, ja ir asiņošana operācijas vietā. Ja ārstēšanu nevar sākt līdz nākamajai dienai pēc operācijas, tad zāļu lietošana jāsāk ar 2 kapsulām vienu reizi dienā.

Pēc ceļa locītavas protezēšanas operācijas

Ārstēšana ar Dabigatran etexilate Teva jāsāk 1-4 stundu laikā pēc operācijas beigām, lietojot vienu kapsulu. Pēc tam divas kapsulas vienu reizi dienā jālieto kopā 10 dienas.

Pēc gūžas locītavas protezēšanas operācijas

Ārstēšana ar Dabigatran etexilate Teva jāsāk 1-4 stundu laikā pēc operācijas beigām, lietojot vienu kapsulu. Pēc tam divas kapsulas vienu reizi dienā jālieto kopā 28- 35 dienas.

Asins trombu ārstēšana un atkārtotas asins trombu veidošanās novēršana bērniem

Dabigatran etexilate Teva jālieto divas reizes dienā, vienu devu no rīta un vienu devu vakarā, katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā. Dozēšanas intervālam jābūt pēc iespējas tuvākam 12 stundām.

Ieteicamā deva ir atkarīga no svara un vecuma. Pareizo devu noteiks ārsts. Ārsts var pielāgot devu ārstēšanas gaitā. Turpiniet lietot visas pārējās zāles, ja vien ārsts Jums nav licis pārtraukt to lietošanu.

1. tabulā norādītas Dabigatran etexilate Teva reizes devas un kopējās dienas devas miligramos (mg). Devas ir atkarīgas no pacienta ķermeņa masas kilogramos (kg) un vecuma gados.

1. tabula. Dabigatran etexilate Teva kapsulu dozēšanas tabula

Ķermeņa masas/vecuma kombinācijas		Reizes deva mg	Kopējā dienas deva Mg
Ķermeņa masa kg	Vecums gados		
11 līdz mazāk nekā 13 kg	8 līdz mazāk nekā 9 gadi	75	150
13 līdz mazāk nekā 16 kg	no 8 līdz mazāk nekā 11 gadiem	110	220
16 līdz mazāk nekā 21 kg	no 8 līdz mazāk nekā 14 gadiem	110	220
21 līdz mazāk nekā 26 kg	no 8 līdz mazāk nekā 16 gadiem	150	300
26 līdz mazāk nekā 31 kg	no 8 līdz mazāk nekā 18 gadiem	150	300
31 līdz mazāk nekā 41 kg	no 8 līdz mazāk nekā 18 gadiem	185	370
41 līdz mazāk nekā 51 kg	no 8 līdz mazāk nekā 18 gadiem	220	440
51 līdz mazāk nekā 61 kg	no 8 līdz mazāk nekā 18 gadiem	260	520

61 līdz mazāk nekā 71 kg	no 8 līdz mazāk nekā 18 gadiem	300	600
71 līdz mazāk nekā 81 kg	no 8 līdz mazāk nekā 18 gadiem	300	600
81 kg vai vairāk	no 10 līdz mazāk nekā 18 gadiem	300	600

Reizes devas, kam nepieciešamas kombinācijas no vairāk nekā vienas kapsulas:

300 mg: divas 150 mg kapsulas
vai četras 75 mg kapsulas.

260 mg: viena 110 mg un viena 150 mg kapsula vai
vienu 110 mg un divas 75 mg kapsulas

220 mg: divas 110 mg kapsulas

185 mg: viena 75 mg un viena 110 mg kapsula

150 mg: viena 150 mg kapsula
vai divas 75 mg kapsulas.

Kā lietot Dabigatran etexilate Teva

Dabigatran etexilate Teva var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Kapsula jānorij vesela, uzdzerot glāzi ūdens, lai nodrošinātu kapsulas nokļūšanu kuņģī. Kapulu nelauzt, nekošļāt, un nedrīkst izbērt granulas no kapsulas, jo tas var palielināt asiņošanas risku.

Antikoagulantu terapijas maiņa

Bez īpašiem ārsta norādījumiem nemainiet antikoagulantu terapiju.

Ja esat lietojis Dabigatran etexilate Teva vairāk nekā noteikts

Lietojot pārāk daudz šo zāļu, palielinās asiņošanas risks. Ja esat iedzēris pārāk daudz kapsulu, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Ir pieejamas īpašas ārstēšanas iespējas.

Ja esat aizmirsis lietot Dabigatran etexilate Teva

Asins trombu veidošanās profilakse pēc ceļa vai gūžas locītavas protezēšanas operācijas

Turpiniet lietot atlikušās Dabigatran etexilate Teva dienas devas tajā pašā laikā nākamajā dienā. Nelietojiet dubultu devu, lai kompensētu aizmirsto devu.

Asins trombu ārstēšana un atkārtotas asins trombu veidošanās novēršana bērniem

Aizmirsto devu joprojām var lietot līdz 6 stundām pirms nākamās paredzētās devas. Izlaistā deva jāizlaiž, ja līdz nākamajai paredzētajai devai atlikušas mazāk nekā 6 stundas. Nedrīkst dubultot devu, lai kompensētu aizmirsto devu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Dabigatran etexilate Teva

Dabigatran etexilate Teva lietojiet precīzi, kā noteikts. Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, iepriekš neapspriežoties ar ārstu, jo, pārtraucot ārstēšanu pārāk agri, asins trombu veidošanās risks var būt lielāks. Ja pēc Dabigatran etexilate Teva lietošanas Jums rodas gremošanas traucējumi, sazinieties ar ārstu.

Ja Jums ir vēl kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, tomēr ne visiem tās izpaužas.

Dabigatran etexilate Teva ietekmē asins recēšanu, tāpēc lielākā daļa blakusparādību ir saistītas ar tādām pazīmēm kā zilumi vai asiņošana. Var rasties liela vai smaga asiņošana, tās ir visnopietnākās blakusparādības un neatkarīgi no atrašanās vietas var izraisīt invaliditāti, apdraudēt dzīvību vai pat izraisīt nāvi. Dažos gadījumos šīs asiņošanas var nebūt acīmredzamas.

Ja Jums rodas asiņošana, kas pati no sevis neapstājas, vai ja Jums rodas pārmērīgas asiņošanas pazīmes (ārkārtējs vājums, nogurums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojams pietūkums), nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Ārsts var nolemt Jūs rūpīgāk uzraudzīt vai mainīt zāles.

Ja rodas nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni, nekavējoties informējiet ārstu.

Iespējamās blakusparādības ir uzskaitītas turpmāk, sagrupējot pēc to rašanās biežuma.

Asins trombu veidošanās profilakse pēc ceļa vai gūžas locītavas protezēšanas operācijas

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- hemoglobīna daudzuma samazināšanās asinīs (sarkano asinsķermenīšu sastāvā esošā viela);
- aknu darbības laboratorisko rādītāju novirzes.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- asiņošana var būt no deguna, kuņģa vai zarnu trakta, no dzimumlocekļa/vagīnas vai urīnceļiem (tostarp asinis urīnā, kas iekrāso urīnu sārtā vai sarkanā krāsā), no hemoroīdiem, no taisnās zarnas, zem ādas, locītavā, pēc traumas vai operācijas;
- hematomu veidošanās vai zilumi pēc operācijas;
- ar laboratorijas testu izkārņījumos konstatētas asinis;
- sarkano asinsķermenīšu skaita samazināšanās asinīs;
- asins šūnu īpatsvara samazināšanās;
- alerģiska reakcija;
- vemšana;
- bieža mīksta vai šķidra vēdera izeja;
- slikta pašsajūta;
- izdalījumi no brūces (šķidrums, kas izdalās no operācijas brūces);
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis;
- aknu vai asins problēmu izraisīta ādas vai acu baltuma dzelte.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- asiņošana;
- iespējama asiņošana galvas smadzenēs, ķirurģiskā griezumā vietā, injekcijas ievadīšanas vietā vai katetra ievadīšanas vietā vēnā;
- asins izdalījumi no katetra ievadīšanas vietas vēnā;
- asins atklepošana vai asiņainu krēpu atkrēpošana;
- trombocītu skaita samazināšanās asinīs;
- sarkano asinsķermenīšu 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, ko izraisa alerģiskas reakcijas izraisīti tumši sarkani, paaugstināti, niezoši izciļņi;
- pēkšņas ādas izmaiņas, kas ietekmē tās krāsu un izskatu;
- nieze;
- kuņģa vai zarnu čūla (arī čūla barības vadā);
- zarnu un kuņģa iekaisums;
- kuņģa sulas atvilkis barības vadā;
- vēdera sāpes vai kungī;

- gremošanas traucējumi;
- grūtibas norīt;
- izdalījumi no brūces;
- izdalījumi no pēc operācijas brūces

Nav zināms (biežumu nevar novērtēt no pieejamajiem datiem):

- apgrūtināta elpošana vai sēkšana;
- balto asinsķermenīšu (kas palīdz cīnīties ar infekcijām) skaita samazināšanās vai pat to trūkums;
- matu izkrišana.

Asins trombu ārstēšana un atkārtotas asins trombu veidošanās novēršana bērniem

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- sarkano asinsķermenīšu skaita samazināšanās asinīs;
- trombocītu skaita samazināšanās asinīs;
- ādas izsitumi, ar tumši sarkaniem, paceltiem, niezošiem izciļņiem, ko izraisa alerģiska reakcija;
- pēkšņas ādas izmaiņas, kas ietekmē tās krāsu un izskatu;
- hematomu veidošanās;
- deguna asiņošana;
- kuņģa sulas atvilkis barības vadā;
- vemšana;
- slikta pašsajūta;
- bieža mīksta vai šķidra vēdera izeja;
- gremošanas traucējumi;
- matu izkrišana;
- paliecināts aknu enzīmu līmenis.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- samazināts balto asinsķermenīšu (kas palīdz cīnīties ar infekcijām) skaits;
- iespējama asiņošana kuņģī vai zarnās, smadzenēs, taisnajā zarnā, asiņošana no dzimumlocekļa/vagīnas vai urīnceļiem (tostarp asinis urīnā, kas iekrāso urīnu sārtā vai sarkanā krāsā), vai zemādā;
- hemoglobīna (vielas, kas ir sarkano asinsķermenīšu sastāvā) daudzuma samazināšanās asinīs;
- asins šūnu īpatsvara samazināšanās;
- nieze;
- atklepošana ar asinīm vai asinis krēpās;
- kuņģa sāpes vai sāpes vēderā;
- alerģiska reakcija;
- rīšanas grūtības;
- deguna vai acu baltumu dzeltēšana, ko izraisa aknu vai asins problēmas.

Nav zināms (biežumu nevar novērtēt no pieejamajiem datiem):

- balto asinsķermenīšu (kas palīdz cīnīties ar infekcijām) trūkums;
- smaga alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni;
- smaga alerģiska reakcija, kas izraisa sejas vai kakla pietūkumu;
- apgrūtināta elpošana vai sēkšana;
- asiņošana;
- iespējama asiņošana locītavā vai pēc traumas, pēc ķirurģiska griezuma, injekcijas ievadīšanas vietā vai katetra ievadīšanas vietā vēnā;
- hemoroīdu asiņošana;
- kuņģa vai zarnu čūla (tostarp čūla barības vadā);
- neparasti aknu funkciju laboratorisko testu rezultāti.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz jebkurām iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas kontaktinformāciju.

Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt iegūt vairāk informācijas par šo zāļu drošību.

5. Kā uzglabāt Dabigatran etexilate Teva

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona kārbas vai blistera pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Blistera iepakojumam: Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Dabigatran etexilate Teva satur

- Aktīvā viela ir dabigatrāna eteksilāts. Katra cietā kapsula satur 75 mg dabigatrāna eteksilāta (mesilāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir vīnskābe, hidroksipropilceluloze, talks un hipromeloze.
- Kapsulas apvalks satur kālija hlorīdu, karaginānu, titāna dioksīdu (E171) un hipromelozi.

Dabigatran etexilate Teva ārējais izskats un iepakojums

Dabigatran etexilate Teva 75 mg ir kapsulas (aptuveni 18 mm) ar baltu necaurspīdīgu vāciņu un baltu necaurspīdīgu korpusu, pildītas ar gaiši dzeltenām līdz dzeltenīgām peletēm.

Dabigatran etexilate Teva ir pieejams iepakojumos, kas satur 10, 30 vai 60 cietās kapsulas alumīnija-alumīnija blisteros.

Dabigatran etexilate Teva ir pieejams iepakojumos, kas satur 10 x 1, 30 x 1 vai 60 x 1 cieto kapsulu alumīnija perforētās dozējamu vienību blisteros.

Visi iepakojumu lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Vācija

Ražotājs

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, N° 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Gvadalajara

SPĀNIJA

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar zāļu reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A. /AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 2 489 95 85

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

ratiopharm GmbH
+49 (0) 731 402 02

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel.: +372 6610801

Ελλάδα

Teva Hellas A.E.
Τηλ: +30 211 880 5000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel.: + 34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 (0) 207 540 7117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: + 354 550 3300

Italia

Teva Italia S.r.l
Tel.: +39 028917981

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 02 03

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Tél: +49 731 402 02

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: (+36) 1 288 6400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 (0) 207 540 7117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o
Telephone: +421257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.

Ελλάδα

Τηλ: +30 211 880 5000

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +46 (0)42 12 11 00

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā

Tel: +371 67 323 666

LVRA@teva.lt

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland

Ireland

Tel: +44 (0) 207 540 7117

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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

Lietošanas instrukcija: Informācija pacientam

Dabigatrana etexilate Teva 110 mg cietās kapsulas dabigatran etexilate

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, vaicājiēt 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 etexilateTeva un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Dabigatran etexilate Teva lietošanas
3. Kā lietot Dabigatran etexilate Teva
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Dabigatran etexilate Teva
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Dabigatran etexilate Teva un kādam nolūkam tās lieto

Dabigatran etexilate Teva satur aktīvo vielu dabigatrāna eteksilātu un pieder zāļu grupai, ko sauc par antikoagulantiem. Tas darbojas, bloķējot vielu organismā, kas ir iesaistīta asins trombu veidošanās procesā.

Dabigatran etexilate Teva lieto pieaugušajiem, lai:

- novērstu asins trombu veidošanos vēnās pēc ceļa vai gūžas locītavas protezēšanas operācijas.
- novērstu asins trombu veidošanos smadzenēs (insults) un citos ķermeņa asinsvados, ja Jums ir neregulāra sirds ritma forma, ko sauc par nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju, un vismaz viens papildu riska faktors.
- ārstēt asins recekļus kāju un plaušu vēnās un novērst asins recekļu atkārtotu veidošanos kāju un plaušu vēnās.

Dabigatran etexilate Teva lieto bērniem:

- asins trombu ārstēšanai un lai novērstu asins trombu atkārtotu rašanos.

2. Kas Jums jāzina pirms Dabigatran etexilate Teva lietošanas

Nelietojiet Dabigatran etexilate Teva:

- 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 nopietnas asiņošanas risku (piemēram, kuņģa čūla, smadzeņu trauma vai asiņošana, nesen veikta smadzeņu vai acs operācija);

- ja Jums ir pastiprināta nosliece uz asiņošanu. Tas var būt iedzimts, nezināma iemesla vai citu zāļu lietošanas dēļ;
- ja lietojat zāles asins recēšanas novēršanai (piemēram, varfarīnu, rivaroksabānu, apiksabānu vai heparīnu), izņemot antikoagulantu terapijas maiņas gadījumus, kad Jums ir pievienota venoza vai arteriāla līnija un Jūs saņemat heparīnu caur šo līniju, lai to uzturētu atvērtu, vai ja Jūsu sirdsdarbība tiek atjaunota līdz normālai, veicot procedūru, ko sauc par katetru ablāciju priekšnamu fibrilācijas gadījumā;
- ja Jums ir stipri traucēta aknu darbība vai aknu slimība, kas var izraisīt nāvi.
- ja lietojat perorāli ketokonazolu vai itraconazolu - zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- ja lietojat perorāli lietojamu ciklosporīnu, zāles orgānu atgrūšanas novēršanai pēc transplantācijas;
- ja lietojat dronedaronu, zāles, ko lieto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai;
- ja lietojat glekaprevira un pibrentasvira kombināciju - pretvīrusu zāles, ko lieto C hepatīta ārstēšanai;
- ja Jums ir ievietots mākslīgais sirds vārstulis, kura dēļ nepieciešama pastāvīga asins šķidrināšana.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms lietot Dabigatran etexilate Teva, konsultējieties ar ārstu. Ārstēšanas laikā ar šīm zālēm Jums var būt nepieciešams konsultēties ar ārstu, ja Jums rodas simptomi vai ja Jums jāveic operācija.

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai ir bijuši kādi veselības traucējumi vai slimības, jo īpaši kāda no tālāk minētajām slimībām:

- ja Jums ir paaugstināts asiņošanas risks, piemēram:
 - ja Jums nesen ir bijusi asiņošana;
 - ja pēdējā mēneša laikā Jums ir veikta ķirurģiska audu izņemšana (biopsija);
 - ja esat guvis nopietnu traumu (piemēram, kaulu lūzumu, galvas traumu vai jebkuru traumu, kuras dēļ nepieciešama ķirurģiska ārstēšana);
 - ja Jums ir barības vada vai kuņģa iekaisums;
 - ja Jums ir problēmas ar kuņģa sulas reflukšu barības vadā;
 - ja saņemat zāles, kas var palielināt asiņošanas risku. Skatīt tālāk "Citas zāles un Dabigatran etexilate Teva";
 - ja lietojat pretiekaisuma zāles, piemēram, diklofenaku, ibuprofēnu, piroksikāmu;
 - ja Jums ir sirds infekcija (bakteriāls endokardīts);
 - ja zināt, ka Jums ir pavājināta nieru darbība vai Jums ir dehidratācija (simptomi ir slāpju sajūta un samazināts tumšas krāsas (koncentrēta)/putojoša urīna daudzums);
 - ja esat vecāks par 75 gadiem;
 - ja esat pieaudzis pacients un sverat 50 kg vai mazāk;
 - tikai bērniem: ja bērnam ir infekcija ap smadzenēm vai smadzeņu iekšienē.
- ja Jums ir bijusi sirdslēkme vai ja Jums ir diagnosticētas slimības, kas palielina sirdslēkmes risku.
- ja Jums ir aknu slimība, kas saistīta ar asins analīžu izmaiņām. Šajā gadījumā šo zāļu lietošana nav ieteicama.

Īpaša piesardzība lietojot Dabigatran etexilate Teva

- Ja Jums nepieciešama operācija:
Šādā gadījumā Dabigatran etexilate Teva lietošana būs uz laiku jāpārtrauc, jo palielinās asiņošanas risks operācijas laikā un neilgi pēc tās. Ir ļoti svarīgi lietot Dabigatran etexilate Teva pirms un pēc operācijas tieši tajos laikos, kā Jums norādījis ārsts.

- Ja operācija ir saistīta ar katetra vai injekcijas ievadīšanu mugurkaulā (piemēram, epidurālās vai muguras anestēzijas vai sāpju mazināšanas nolūkā):
 - ir ļoti svarīgi lietot Dabigatran etexilate Teva pirms un pēc operācijas tieši tajos laikos, kā norādījis ārsts.
 - nekavējoties paziņojiet ārstam, ja pēc anestēzijas beigām Jums rodas kāju nejutīgums vai vājums vai problēmas ar zarnām vai urīnpūsli, jo šādos gadījumos ir nepieciešama steidzama palīdzība.
- Ja ārstēšanas laikā nokrītat vai savainojaties, īpaši, ja sasītat galvu. Lūdzu, steidzami meklējiet medicīnisko palīdzību. Jums var būt nepieciešama ārsta pārbaude, jo Jums var būt paaugstināts asiņošanas risks.
- Ja zināt, ka Jums ir slimība, ko sauc par antifosfolipīdu sindromu (imūnsistēmas traucējumi, kas izraisa paaugstinātu asins trombu veidošanās risku), informējiet par to ārstu, kurš izlems, vai ārstēšanu var būt nepieciešams mainīt.

Citas zāles un Dabigatran etexilate Teva

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja lietojat, nesen esat lietojis vai, iespējams, lietosiet kādas citas zāles. Jo **īpaši pirms Dabigatran etexilate Teva lietošanas jāpaziņo ārstam, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:**

- zāles asins recēšanas mazināšanai (piemēram, varfarīns, fenprokumons, acenokumarols, heparīns, klopidoģrels, presugrels, tikagrelors, rivaroksabāns, acetilsalicilskābe);
- zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, ketokonazols, itraķonazols), ja vien tās netiek lietotas tikai uz ādas;
- zāles sirds darbības traucējumu ārstēšanai (piemēram, amiodarons, dronedarons, hinidīns, verapamils). Ja lietojat amiodaronu, hinidīnu vai verapamilu saturošas zāles, Jūsu ārsts var noteikt lietot samazinātu Dabigatran etexilate Teva devu atkarībā no stāvokļa, kura ārstēšanai tas Jums ir nozīmēts. Skatīt 3. punktu;
- zāles orgānu atgrūšanas novēršanai pēc transplantācijas (piemēram, takrolīms, ciklosporīns);
- gleķaprevīra un pibrentasvīra (pretvīrusu zāles, ko lieto C hepatīta ārstēšanai) kombinētais preparāts;
- pretiekaisuma un pret sāpju zāles (piemēram, acetilsalicilskābe, ibuprofēns, diklofenaks);
- asinszāle, augu izcelsmes zāles pret depresiju;
- antidepresanti, ko sauc par selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem vai serotonīnnorepinefrīna atpakaļsaistes inhibitoriem;
- rifampicīns vai klaritromicīns (divas antibiotikas);
- pretvīrusu zāles AIDS ārstēšanai (piem., ritonavī);
- dažas zāles epilepsijas ārstēšanai (piemēram, karbamazepīns, fenitoīns).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Dabigatran etexilate Teva ietekme uz grūtniecību un nedzimušo bērnu nav zināma. Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja esat grūtniece, ja vien ārsts nav ieteicis, ka tas ir droši. Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, Jums vajadzētu izvairīties no grūtniecības iestāšanās Dabigatran etexilate Teva lietošanas laikā. Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti, kamēr lietojat Dabigatrana etexilate Teva.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dabigatran etexilate Teva neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Dabigatran etexilate Teva

Dabigatran etexilate Teva kapsulas var lietot pieaugušie un bērni vecumā no 8 gadiem, kuri spēj norīt kapsulas veselas.

- Šai populācijai var būt piemērotākas citas zāļu formas, piemēram, apvalkotās granulas, kuras var lietot bērniem, kuri jaunāki par 12 gadiem, tiklīdz bērns spēj norīt mīkstu pārtiku.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts noteicis. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu.

Dabigatran etexilate Teva lietojiet, kā ieteikts, šādu stāvokļu gadījumā.

Asins trombu veidošanās profilakse pēc ceļa vai gūžas locītavas protezēšanas operācijas

Ieteicamā deva ir **220 mg vienu reizi dienā** (2 kapsulas pa 110 mg).

Ja Jūsu **nieru darbība ir samazināta** vairāk nekā uz pusi vai ja esat **75 gadus vecs vai vecāks**, ieteicamā deva ir **150 mg vienu reizi dienā** (lietojiet 2 kapsulas pa 75 mg).

Ja lietojat **amiodaronu, hinidīnu vai verapamilu** saturošas zāles, ieteicamā deva ir **150 mg vienu reizi dienā** (2 kapsulas pa 75 mg).

Ja lietojat **verapamilu saturošas zāles un Jūsu nieru darbība ir samazināta** vairāk nekā uz pusi, Jums jālieto mazāka Dabigatran etexilate Teva deva **75 mg**, jo var palielināties asiņošanas risks. Abu veidu operāciju gadījumā šo zāļu lietošanu nedrīkst sākt, ja ir asiņošana operācijas vietā. Ja ārstēšanu nevar sākt līdz nākamajai dienai pēc operācijas, tad zāļu lietošana jāsāk ar 2 kapsulām vienu reizi dienā.

Pēc ceļa locītavas protezēšanas operācijas

Ārstēšana ar Dabigatran etexilate Teva jāsāk 1- 4 stundu laikā pēc operācijas beigām, lietojot vienu kapsulu. Pēc tam divas kapsulas vienu reizi dienā jālieto kopā 10 dienas.

Pēc gūžas locītavas protezēšanas operācijas

Ārstēšana ar Dabigatran etexilate Teva jāsāk 1- 4 stundu laikā pēc operācijas beigām, lietojot vienu kapsulu. Pēc tam divas kapsulas vienu reizi dienā jālieto kopā 28- 35 dienas.

Smadzeņu vai ķermeņa asinsvadu nosprostojuma profilakse, ko rada asins receklis, kas veidojas pēc sirdsdarbības traucējumiem, un asins recekļu veidošanās novēršana kāju un plaušu vēnās, tostarp asins recekļu atkārtotas rašanās novēršana kāju un plaušu vēnās.

Ieteicamā deva ir 300 mg, kas tiek lietota kā **viena 150 mg kapsula divas reizes dienā**.

Ja esat **80 gadus vecs vai vecāks**, ieteicamā deva ir 220 mg, lietojot **vienu 110 mg kapsulu divas reizes dienā**.

Ja lietojat **verapamilu saturošas zāles**, Jums jālieto samazināta Dabigatran eteksilāta Teva deva - 220 mg, lietojot **pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā**, jo var palielināties asiņošanas risks.

Ja Jums ir **potenciāli lielāks asiņošanas risks**, ārsts var izrakstīt 220 mg devu, kas tiek lietota kā **viena 110 mg kapsula divas reizes dienā**.

Jūs varat turpināt lietot šīs zāles, ja jūsu sirdsdarbība jāatjauno līdz normālai, veicot procedūru, ko sauc par kardioversiju. Dabigatrāna eteksilātu Teva lietojiet tā, kā Jums norādījis ārsts.

Ja asinsvadā ir ievietota medicīniskā ierīce (stents), lai saglabātu to atvērtu procedūrā, ko sauc par perkutāno koronāro intervenci ar stentēšanu, Jūs var ārstēt ar Dabigatran eteksilātu Teva pēc tam, kad Jūsu ārsts ir nolēmis, ka ir panākta normāla asins recēšanas kontrole. Lietojiet Dabigatran etexilate Teva, kā Jums norādījis ārsts.

Asins trombu ārstēšana un atkārtotas asins trombu veidošanās novēršana bērniem

Dabigatran etexilate Teva jālieto divas reizes dienā, vienu devu no rīta un vienu devu vakarā, katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā. Dozēšanas intervālam jābūt pēc iespējas tuvākam 12 stundām.

Ieteicamā deva ir atkarīga no svara un vecuma. Pareizo devu noteiks ārsts. Ārsts var pielāgot devu ārstēšanas gaitā. Turpiniet lietot visas pārējās zāles, ja vien ārsts Jums nav licis pārtraukt to lietošanu.

1. tabulā norādītas Dabigatran etexilate Teva reizes devas un kopējās dienas devas miligramos (mg). Devas ir atkarīgas no pacienta ķermeņa masas kilogramos (kg) un vecuma gados.

1. tabula. Dabigatran etexilate Teva kapsulu dozēšanas tabula

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

Reizes devas, kam nepieciešamas kombinācijas no vairāk nekā vienas kapsulas:

300 mg: divas 150 mg kapsulas
vai četras 75 mg kapsulas.

260 mg: viena 110 mg un viena 150 mg kapsula vai
viena 110 mg un divas 75 mg kapsulas

220 mg: divas 110 mg kapsulas

185 mg: viena 75 mg un viena 110 mg kapsula

150 mg: viena 150 mg kapsula
vai divas 75 mg kapsulas.

Kā lietot Dabigatran etexilate Teva

Dabigatran etexilate Teva var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Kapsula jānorij vesela, uzdzerot glāzi ūdens, lai nodrošinātu kapsulas nokļūšanu. Kapulu nelauzt, nekošļāt un nedrīkst izbērt granulas no kapsulas, jo tas var palielināt asiņošanas risku.

Antikoagulantu terapijas maiņa

Bez īpašiem ārsta norādījumiem nemainiet antikoagulantu terapiju.

Ja esat lietojis Dabigatran etexilate Teva vairāk nekā noteikts

Lietojot pārāk daudz šo zāļu, palielinās asiņošanas risks. Ja esat iedzēris pārāk daudz kapsulu, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Ir pieejamas īpašas ārstēšanas iespējas.

Ja esat aizmirsis lietot Dabigatran etexilate Teva

Asins trombu profilakse pēc ceļ vai gūžas locītavas protezēšanas operācijas

Turpiniet lietot atlikušās Dabigatran etexilate Teva dienas devas tajā pašā laikā nākamajā dienā. Nelietojiet dubultu devu, lai kompensētu aizmirsto devu.

Lietošana pieaugušajiem: Smadzeņu vai ķermeņa asinsvadu nosprostojuma profilakse, ko rada asins receklis, kas veidojas pēc sirdsdarbības traucējumiem, un asins recekļu ārstēšana kāju un plaušu vēnās, tostarp asins recekļu atkārtotas veidošanās novēršana kāju un plaušu vēnās.

Lietošana bērniem: Asins recekļu veidošanās ārstēšana un profilakse no atkārtotas veidošanās.

Aizmirsto devu joprojām var lietot līdz 6 stundām pirms nākamās paredzētās devas.

Izlaistā deva jāizlaiž, ja līdz nākamajai paredzētajai devai atlikušas mazāk nekā 6 stundas. Nedrīkst dubultot devu, lai kompensētu aizmirsto devu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Dabigatran etexilate Teva

Dabigatran etexilate Teva lietojiet precīzi, kā noteikts. Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, iepriekš neapspriežoties ar ārstu, jo, pārtraucot ārstēšanu pārāk agri, asins trombu veidošanās risks var būt lielāks. Ja pēc Dabigatran etexilate Teva lietošanas Jums rodas gremošanas traucējumi, sazinieties ar ārstu.

Ja Jums ir vēl kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, tomēr ne visiem tās izpaužas.

Dabigatran etexilate Teva ietekmē asins recēšanu, tāpēc lielākā daļa blakusparādību ir saistītas ar tādām pazīmēm kā zilumi vai asiņošana. Var rasties liela vai smaga asiņošana, tās ir visnopietnākās blakusparādības un neatkarīgi no atrašanās vietas var izraisīt invaliditāti, apdraudēt dzīvību vai pat izraisīt nāvi. Dažos gadījumos šīs asiņošanas var nebūt acīmredzamas.

Ja Jums rodas asiņošana, kas pati no sevis neapstājas, vai ja Jums rodas pārmērīgas asiņošanas pazīmes (ārkārtējs vājums, nogurums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojams pietūkums), nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Ārsts var nolemt Jūs rūpīgāk uzraudzīt vai mainīt zāles.

Ja rodas nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni, nekavējoties informējiet ārstu.

Iespējamās blakusparādības ir uzskaitītas turpmāk, sagrupējot pēc to rašanās biežuma.

Asins trombu veidošanās profilakse pēc ceļa vai gūžas locītavas protezēšanas operācijas

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- hemoglobīna daudzuma samazināšanās asinīs (sarkano asinsķermenīšu sastāvā esošā viela);
- aknu darbības laboratorisko rādītāju novirzes.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- asiņošana var būt no deguna, kuņģa vai zarnu trakta, no dzimumlocekļa/vagīnas vai urīnceļiem (tostarp asinis urīnā, kas iekrāso urīnu sārtā vai sarkanā krāsā), no hemoroīdiem, no taisnās zarnas, zem ādas, locītavā, pēc traumas vai operācijas;
- hematomas veidošanās vai zilumi pēc operācijas;
- ar laboratorijas testu izkārņījumos konstatētas asinis;
- darkano asinsķermenīšu skaita samazināšanās asinīs;
- asins šūnu īpatsvara samazināšanās;
- alerģiska reakcija;
- vemšana;
- bieža mīksta vai šķidra vēdera izeja;
- slikta pašsajūta;
- izdalījumi no brūces (šķidrums, kas izdalās no operācijas brūces);
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis
- aknu vai asins problēmu izraisīta ādas vai acu baltuma dzelte.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- asiņošana;
- iespējama asiņošana galvas smadzenēs, ķirurģiskā griezumā vietā, injekcijas ievadīšanas vietās vai katetra ievadīšanas vietā vēnā;
- asins izdalījumi no katetra ievadīšanas vietas vēnā;
- asins vai asinīm iekrāsotu krēpu klepus;
- trombocītu skaita samazināšanās asinīs;
- sarkano asinsķermenīšu 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, ko izraisa alerģiskas reakcijas izraisīti tumši sarkani, paaugstināti, niezoši izciļņi;
- pēkšņas ādas izmaiņas, kas ietekmē tās krāsu un izskatu;
- nieze;
- kuņģa vai zarnu čūla (arī čūla barības vadā);
- zarnu un kuņģa iekaisums;
- kuņģa sulas atvilkis barības vadā;
- vēdera vai vēdera sāpes;
- gremošanas traucējumi;
- grūtības norīt;
- izdalījumiķidrums no brūces;
- izdalījumi no pēc operācijas brūces.

Nav zināms (biežumu nevar novērtēt no pieejamajiem datiem):

- apgrūtināta elpošana vai sēkšana;
- balto asinsķermenīšu (kas palīdz cīnīties ar infekcijām) skaita samazināšanās vai pat to trūkums;
- matu izkrišana.

Smadzeņu vai ķermeņa asinsvadu nosprostošuma profilakse, ko izraisa asins receklis, kas veidojas pēc sirdsdarbības traucējumiem.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- asiņošana var notikt no deguna, kuņģa vai zarnu trakta, no dzimumlocekļa/vagīnas vai urīnceļiem (tostarp asinis urīnā, kas iekrāso urīnu rozā vai sarkanā krāsā), vai zem ādas;
- sarkano asinsķermenīšu skaita samazināšanās asinīs;
- vēdera vai vēdera sāpes;
- gremošanas traucējumi;
- bieža vaļīga vai šķidra zarnu kustība;
- slikta pašsajūta.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- asiņošana;
- asiņošana var notikt no pāļiem, no taisnās zarnas vai smadzenēs;
- hematomu veidošanās;
- atklepošana ar asinīm vai asinis krēpās;
- trombocītu skaita samazināšanās asinīs;
- hemoglobīna daudzuma samazināšanās asinīs (sarkano asinsķermenīšu sastāvā esošā viela);
- alerģiska reakcija;
- pēkšņas ādas izmaiņas, kas ietekmē tās krāsu un izskatu;
- nieze;
- kuņģa vai zarnu čūla (arī čūla barības vadā);
- zarnu un kuņģa iekaisums;
- kuņģa sulas atvilkšanās barības vadā;
- vemšana;
- grūtības norīt;
- neparasti aknu darbības laboratorisko testu rezultāti,

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- asiņošana var notikt locītavā, no ķirurģiska griezuma, no traumas, no injekcijas ievadīšanas vietas vai no katetra ievadīšanas vietas vēnā;
- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni;
- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa sejas vai rīkles pietūkumu;
- ādas izsitumi, ko izraisa alerģiskas reakcijas izraisīti tumši sarkani, paaugstināti, niezoši izciļņi;
- asins šūnu īpatsvara samazināšanās;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis;
- aknu vai asins problēmu izraisīta ādas vai acu baltuma dzeltēšana.

Nav zināms (biežumu nevar novērtēt no pieejamajiem datiem):

- apgrūtināta elpošana vai sēkšana;
- balto asinsķermenīšu (kas palīdz cīnīties ar infekcijām) skaita samazināšanās vai pat to trūkums;
- matu izkrišana.

Klīniskajā pētījumā sirdslēkmju biežums, lietojot Dabigatran etexilate Teva, bija skaitliski lielāks nekā lietojot varfarīnu. Kopējais sastopamības biežums bija zems.

Asins trombu ārstēšana kāju un plaušu vēnās, tostarp asins trombu atkārtotas rašanās novēršana kāju un/vai plaušu vēnās.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- asiņošana var notikt no deguna, kuņģa vai zarnu trakta, no taisnās zarnas, dzimumlocekļa/vagīnas vai urīnceļiem (tostarp asinis urīnā, kas iekrāso urīnu rozā vai sarkanā krāsā) vai zem ādas;
- gremošanas traucējumi.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- asiņošana;
- asiņošana var notikt locītavā vai no traumas;
- asiņošana var notikt no pāļi;
- sarkano asinsķermenīšu skaita samazināšanās asinīs;
- hematomas veidošanās;
- asins vai asinīm iekrāsotu krēpu klepus;
- alerģiska reakcija;
- pēkšņas ādas izmaiņas, kas ietekmē tās krāsu un izskatu;
- nieze;
- kuņģa vai zarnu čūla (arī čūla barības vadā);
- zarnu un kuņģa iekaisums;
- kuņģa sulas atvilkis barības vadā;
- slikta pašsajūta;
- vemšana;
- vēdera vai vēdera sāpes;
- bieža mīksta vai šķidra vēdera izeja;
- neparasti aknu darbības laboratorisko testu rezultāti;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- iespējama asiņošana galvas smadzenēs, ķirurģiskā griezumā vietā, injekcijas ievadīšanas vietā vai katetra ievadīšanas vietā vēnā;
- trombocītu skaita samazināšanās asinīs;
- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni;
- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa sejas vai rīkles pietūkumu;
- ādas izsitumi, ko izraisa alerģiskas reakcijas izraisīti tumši sarkani, paaugstināti, niezoši izciļņi;
- grūtības norīt.

Nav zināms (biežumu nevar novērtēt no pieejamajiem datiem):

- apgrūtināta elpošana vai sēkšana;
- hemoglobīna daudzuma samazināšanās asinīs (sarkano asinsķermenīšu sastāvā esošā viela);
- asins šūnu īpatsvara samazināšanās;
- balto asinsķermenīšu (kas palīdz cīnīties ar infekcijām) skaita samazināšanās vai pat to trūkums;
- aknu vai asins problēmu izraisīta ādas vai acu baltuma dzeltēšana;
- matu izkrišana.

Pētījuma programmā sirdslēkmju biežums, lietojot Dabigatrāna etexilate Teva, bija lielāks nekā lietojot varfarīnu. Kopējais sastopamības biežums bija zems. Pacientiem, kas ārstēti ar dabigatrānu, salīdzinājumā ar pacientiem, kas ārstēti ar placebo, sirdslēkmju biežuma nelīdzsvarotība netika novērota.

Asins recekļu veidošanās ārstēšana un profilakse no atkārtotas asins recekļu veidošanās bērniem

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- sarkano asinsķermenīšu skaita samazināšanās asinīs;
- trombocītu skaita samazināšanās asinīs;
- ādas izsitumi, ar tumši sarkaniem, paceltiem, niezošiem izciļņiem, ko izraisa alerģiska reakcija;
- pēkšņas ādas izmaiņas, kas ietekmē tās krāsu un izskatu;
- hematomu veidošanās;
- deguna asiņošana;
- kuņģa sulas atvilkis barības vadā;
- vemšana;

- slikta pašsajūta;
- bieža mīkstavaļīga vai šķidra vēdera izeja;
- gremošanas traucējumi;
- matu izkrišana;
- palielināts aknu enzīmu līmenis.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- samazināts balto asinsķermenīšu (kas palīdz cīnīties pret infekcijām) skaits;
- iespējama asiņošana kuņģī vai zarnās, smadzenēs, taisnasā zarnā, asiņošana no dzimumlocekļa/vagīnas vai urīnceļiem (tostarp asinis urīnā, kas iekrāso urīnu sārtā vai sarkanā krāsā), vai zem ādā;
- hemoglobīna (vielas, kas ir sarkano asinsķermenīšu sastāvā) daudzuma samazināšanās asinīs;
- asins šūnu īpatsvara samazināšanās;
- nieze;
- atklepošana ar asinīm vai asinis krēpās;
- kuņģa sāpes vai sāpes vēderā;
- alerģiska reakcija;
- rīšanas grūtības;
- deguna vai acu baltumu dzeltenums, ko izraisa aknu vai asins problēmas.

Nav zināms (biežumu nevar novērtēt no pieejamajiem datiem):

- balto asinsķermenīšu (kas palīdz cīnīties ar infekcijām) trūkums;
- smaga alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni;
- smaga alerģiska reakcija, kas izraisa sejas vai kakla pietūkumu;
- apgrūtināta elpošana vai sēkšana;
- asiņošana;
- iespējama asiņošana locītavā vai pēc traumas, no ķirurģiska griezuma, injekcijas ievadīšanas vietā vai katetra ievadīšanas vietās vēnā;
- hemoroīdu asiņošana;
- kuņģa vai zarnu čūla (tostarp čūla barības vadā);
- neparasti aknu funkciju laboratorisko testu rezultāti.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz jebkurām iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas kontaktinformāciju.

Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt iegūt vairāk informācijas par šo zāļu drošību.

5. Kā uzglabāt Dabigatran etexilate Teva

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona kārbas vai blistera pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Blistera iepakojumam: Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Dabigatran etexilate Teva satur

- Aktīvā viela ir dabigatrāna eteksilāts. Katra cietā kapsula satur 110 mg dabigatrāna eteksilāta (mesilāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir vīnskābe, hidroksipropilceluloze, talks un hipromeloze.
- Kapsulas apvalks satur indigo karmīnu (E132), kālija hlorīdu, karaginānu, titāna dioksīdu (E171) un hipromelozi.

Dabigatran etexilate Teva ārējais izskats un iepakojums

Dabigatran etexilate Teva 110 mg ir kapsulas (aptuveni 19 mm) ar gaiši zilu necaurspīdīgu vāciņu un gaiši zilu necaurspīdīgu korpusu, pildītas ar baltas līdz dzeltenīgas krāsas peletēm.

Dabigatran etexilate Teva ir pieejams iepakojumos, kas satur 10, 30, 60 vai 180 cietās kapsulas alumīnija-alumīnija blisteros.

Dabigatran etexilate Teva ir pieejams iepakojumos, kas satur 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 vai 180 x 1 cieto kapsulu alumīnija perforētās dozējamu vienību blisteros.

Visi iepakojumu lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Vācija

Ražotājs

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, N° 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Gvadalajara
SPĀNIJA

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar zāļu reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A. /AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 2 489 95 85

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Tél: +49 731 402 02

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: (+36) 1 288 6400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 (0) 207 540 7117

Deutschland

ratiopharm GmbH
+49 (0) 731 402 02

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel.: +372 6610801

Ελλάδα

Teva Hellas A.E.
Τηλ: +30 211 880 5000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel.: + 34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 (0) 207 540 7117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: + 354 550 3300

Italia

Teva Italia S.r.l
Tel.: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 211 880 5000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666
LVRA@teva.lt

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o
Telephone: +421257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 (0)42 12 11 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 (0) 207 540 7117

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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

Lietošanas instrukcija: Informācija pacientam

Dabigatran etexilate Teva 150 mg cietās kapsulas dabigatran etexilate

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 Teva un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Dabigatran etexilate Teva lietošanas
3. Kā lietot Dabigatran etexilate Teva
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Dabigatran etexilate Teva
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Dabigatran etexilate Teva un kādam nolūkam tās lieto

Dabigatran etexilate Teva satur aktīvo vielu dabigatrāna eteksilātu un pieder zāļu grupai, ko sauc par antikoagulantiem. Tas darbojas, bloķējot vielu organismā, kas ir iesaistīta asins trombu veidošanās procesā.

Dabigatran etexilate Teva lieto pieaugušajiem, lai:

- novērstu asins trombu veidošanos smadzenēs (insults) un citos ķermeņa asinsvados, ja Jums ir neregulāra sirds ritma forma, ko sauc par nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju, un vismaz viens papildu riska faktors.
- ārstēt asins recekļus kāju un plaušu vēnās un novērst asins recekļu atkārtotu veidošanos kāju un plaušu vēnās.

Dabigatran etexilate Teva lieto bērniem, lai:

- asins trombu ārstēšanai un lai novērstu asins trombu atkārtotu rašanos.

2. Kas Jums jāzina pirms Dabigatran etexilate Teva lietošanas

Nelietojiet Dabigatran etexilate Teva:

- ja Jums ir alerģija pret dabigatrāna eteksilātu vai kādu citu (6.punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu (6. apakšpunktā);
- ja Jums ir stipri pavājinātas amazināta nieru darbība;
- ja Jums pašlaik ir asiņošana;
- ja Jums ir kāda orgāna slimība, kas palielina nopietnas asiņošanas risku (piemēram, kuņģa čūla, smadzeņu trauma vai asiņošana, nesen veikta smadzeņu vai acs operācija);

- ja Jums ir pastiprināta nosliece uz asiņošanu. Tas var būt iedzimts, nezināma iemesla vai citu zāļu lietošanas dēļ;
- ja lietojat zāles asins recēšanas novēršanai (piemēram, varfarīnu, rivaroksabānu, apiksabānu vai heparīnu), izņemot antikoagulantu terapijas maiņas gadījumus, kad Jums ir pievienota venoza vai arteriāla līnija un Jūs saņemat heparīnu caur šo līniju, lai to uzturētu atvērtu, vai ja Jūsu sirdsdarbība tiek atjaunota līdz normālai, veicot procedūru, ko sauc par katetru ablāciju priekšnamu fibrilācijas gadījumā;
- ja Jums ir stipri traucēta aknu darbība vai aknu slimība, kas var izraisīt nāvi.
- ja lietojat perorāli ketokonazolu vai itraconazolu - zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- ja lietojat perorāli lietojamo ciklosporīnu, zāles orgānu atgrūšanas novēršanai pēc transplantācijas;
- ja lietojat dronedaronu, zāles, ko lieto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai;
- ja lietojat glekaprevira un pibrentasvira kombināciju - pretvīrusu zāles, ko lieto C hepatīta ārstēšanai;
- ja Jums ir ievietots mākslīgais sirds vārstulis, kura dēļ nepieciešama pastāvīga asins šķidrināšana.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms lietot Dabigatran etexilate Teva, konsultējieties ar ārstu. Ārstēšanas laikā ar šīm zālēm var būt nepieciešams konsultēties ar ārstu, ja Jums rodas simptomi vai ja Jums jāveic operācija.

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai ir bijuši kādi veselības traucējumi vai slimības, jo īpaši kāda no tālāk minētajām slimībām:

- ja Jums ir paaugstināts asiņošanas risks, piemēram:
 - ja Jums nesen ir bijusi asiņošana;
 - ja pēdējā mēneša laikā Jums ir veikta ķirurģiska audu izņemšana (biopsija);
 - ja esat guvis nopietnu traumu (piemēram, kaulu lūzumu, galvas traumu vai jebkuru traumu, kuras dēļ nepieciešama ķirurģiska ārstēšana);
 - ja Jums ir barības vada vai kuņģa iekaisums;
 - ja Jums ir problēmas ar kuņģa sulas atvērni barības vadā;
 - ja saņemat zāles, kas var palielināt asiņošanas risku. Skatīt tālāk "Citas zāles un Dabigatran etexilate Teva";
 - ja lietojat pretiekaisuma zāles, piemēram, diklofenaku, ibuprofēnu, piroksikāmu;
 - ja Jums ir sirds infekcija (bakteriāls endokardīts);
 - ja zināt, ka Jums ir pavājināta nieru darbība vai Jums ir dehidratācija (simptomi ir slāpju sajūta un samazināts tumšas krāsas (koncentrēta)/putojoša urīna daudzums);
 - ja esat vecāks par 75 gadiem;
 - ja esat pieaudzis pacients un sverat 50 kg vai mazāk;
 - tikai bērniem: ja bērnam ir infekcija ap smadzenēm vai smadzeņu iekšienē.
- ja Jums ir bijusi sirdslēkme vai ja Jums ir diagnosticētas slimības, kas palielina sirdslēkmes risku.
- ja Jums ir aknu slimība, kas saistīta ar asins analīžu izmaiņām. Šajā gadījumā šo zāļu lietošana nav ieteicama.

Īpaša piesardzība lietojot Dabigatran etexilate Teva

- Ja Jums nepieciešama operācija:
Šādā gadījumā Dabigatran etexilate Teva lietošana uz laiku jāpārtrauc, jo palielinās asiņošanas risks operācijas laikā un neilgi pēc tās. Ir ļoti svarīgi lietot Dabigatran etexilate Teva pirms un pēc operācijas tieši tajos laikos, kā Jums norādījis ārsts.
- Ja operācija ir saistīta ar katetru vai injekcijas ievadīšanu mugurkaulā (piemēram, epidurālās vai muguras anestēzijas vai sāpju mazināšanas nolūkā):

- ir ļoti svarīgi lietot Dabigatran etexilate Teva pirms un pēc operācijas tieši tajos laikos, kā norādījis ārsts.
- nekavējoties paziņojiet ārstam, ja pēc anestēzijas beigām Jums rodas kāju nejutīgums vai vājums vai problēmas ar zarnām vai urīnpūsli, jo šādos gadījumos ir nepieciešama steidzama palīdzība.
- Ja ārstēšanas laikā nokrītat vai savainojaties, īpaši, ja sasitat galvu. Lūdzu, steidzami meklējiet medicīnisko palīdzību. Jums var būt nepieciešama ārsta pārbaude, jo Jums var būt paaugstināts asiņošanas risks.
- Ja zināt, ka Jums ir slimība, ko sauc par antifosfolipīdu sindromu (imūnsistēmas traucējumi, kas izraisa paaugstinātu asins trombu veidošanās risku), informējiet par to savu ārstu, kurš izlems, vai ārstēšanu var būt nepieciešams mainīt.

Citas zāles un Dabigatran etexilate Teva

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja lietojat, nesen esat lietojis vai, iespējams, lietosiet kādas citas zāles. Jo **īpaši pirms Dabigatran etexilate Teva lietošanas jāpaziņo ārstam, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:**

- zāles asins recēšanas mazināšanai (piemēram, varfarīns, fenprokumons, acenokumarols, heparīns, klopidoģrels, presugrels, tikagrelors, rivaroksabāns, acetilsalicilskābe);
- zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, ketokonazols, itrakonazols), ja vien tās netiek lietotas tikai uz ādas;
- zāles sirds darbības traucējumu ārstēšanai (piemēram, amiodarons, dronedarons, hinidīns, verapamils). Ja lietojat verapamilu saturošas zāles, Jūsu ārsts var noteikt lietot samazinātu Dabigatran etexilate Teva devu atkarībā no stāvokļa, kura ārstēšanai tas Jums ir nozīmēts. Skatīt 3. punktu;
- zāles orgānu atgrūšanas novēršanai pēc transplantācijas (piemēram, takrolīms, ciklosporīns);
- glekapevīra un pibrentasvīra (pretvīrusu zāles, ko lieto C hepatīta ārstēšanai) kombinētais preparāts;
- pretiekaisuma un pret sāpju zāles (piemēram, acetilsalicilskābe, ibuprofēns, diklofenaks);
- asinszāle, augu izcelsmes zāles pret depresiju;
- antidepresanti, ko sauc par selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem vai serotonīnnorepinefrīna atpakaļsaistes inhibitoriem;
- rifampicīns vai klaritromicīns (divas antibiotikas);
- pretvīrusu zāles AIDS ārstēšanai (piem., ritonavīrs);
- dažas zāles epilepsijas ārstēšanai (piemēram, karbamazepīns, fenitoīns).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Dabigatran etexilate Teva ietekme uz grūtniecību un nedzimušo bērnu nav zināma. Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja esat grūtniece, ja vien ārsts nav ieteicis, ka tas ir droši. Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, Jums vajadzētu izvairīties no grūtniecības iestāšanās Dabigatran etexilate Teva lietošanas laikā.

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti, kamēr lietojat Dabigatran etexilate Teva.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dabigatran etexilate Teva neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Dabigatran etexilate Teva

Dabigatran etexilate Teva kapsulas var lietot pieaugušie un bērni vecumā no 8 gadiem, kuri spēj norīt kapsulas veselas.

- Šai populācijai var būt piemērotākas citas zāļu formas, piemēram, apvalkotās granulas, kuras var lietot bērniem, kuri jaunāki par 12 gadiem, tiklīdz bērns spēj norīt mīkstu pārtiku.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts noteicis. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu.

Dabigatran etexilate Teva lietojiet, kā ieteikts šādu stāvokļu gadījumā.

Smadzeņu vai ķermeņa asinsvadu nosprostojuma profilakse, ko rada asins receklis, kas veidojas pēc sirdsdarbības traucējumiem, un asins recekļu veidošanās novēršana kāju un plaušu vēnās, tostarp asins trombu atkārtotas rašanās novēršana kāju un plaušu vēnās.

Ieteicamā deva ir 300 mg, kas tiek lietota kā viena **150 mg kapsula divas reizes dienā**.

Ja esat **80 gadus vecs vai vecāks**, ieteicamā deva ir 220 mg, lietojot **vienu 110 mg kapsulu divas reizes dienā**.

Ja lietojat **verapamilu saturošas zāles**, Jums jālieto samazināta Dabigatran etexilate Teva deva - 220 mg, lietojot **pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā**, jo var palielināties asiņošanas risks.

Ja Jums ir **potenciāli lielāks asiņošanas risks**, ārsts var izrakstīt 220 mg devu, kas tiek lietota kā **vienu 110 mg kapsulu divas reizes dienā**.

Jūs varat turpināt lietot šīs zāles, ja jūsu sirdsdarbība jāatjauno līdz normālai, veicot procedūru, ko sauc par kardioversiju, vai procedūru, ko sauc par priekškambaru fibrilācijas katetru ablāciju. Dabigatran etexilate Teva lietojiet tā, kā Jums norādījis ārsts.

Ja asinsvadā ir ievietota medicīniskā ierīce (stents), lai saglabātu to atvērtu procedūrā, ko sauc par perkutāno koronāro intervenci ar stentēšanu, Jūs var ārstēt ar Dabigatran etexilate Teva pēc tam, kad Jūsu ārsts ir nolēmis, ka ir panākta normāla asins recēšanas kontrole. Lietojiet Dabigatran etexilate Teva, kā Jums norādījis ārsts.

Asins trombu veidošanās ārstēšana un profilakse no atkārtotas asins trombu veidošanās bērniem

Dabigatran etexilate Teva jālieto divas reizes dienā, vienu devu no rīta un vienu devu vakarā, katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā. Dozēšanas intervālam jābūt pēc iespējas tuvākam 12 stundām.

Ieteicamā deva ir atkarīga no svara un vecuma. Pareizo devu noteiks ārsts. Ārsts var pielāgot devu ārstēšanas gaitā. Turpiniet lietot visas pārējās zāles, ja vien ārsts Jums nav licis pārtraukt to lietošanu.

1. tabulā norādītas Dabigatran etexilate Teva reizes devas un kopējās dienas devas miligramos (mg). Devas ir atkarīgas no pacienta ķermeņa masas kilogramos (kg) un vecuma gados.

1. tabula: Dabigatran etexilate Teva kapsulu dozēšanas tabula.

Ķermeņa masas/vecuma kombinācijas		Reizes deva mg	Kopējā dienas deva mg
Ķermeņa masa kg	Vecums gados		
11 līdz mazāk nekā 13 kg	8 līdz mazāk nekā 9 gadi	7 5	150
13 līdz mazāk nekā 16 kg	no 8 līdz mazāk nekā 11 gadiem	11 0	220
16 līdz mazāk nekā 21 kg	no 8 līdz mazāk nekā 14 gadiem	11 0	220
21 līdz mazāk nekā 26 kg	no 8 līdz mazāk nekā 16 gadiem	15 0	300
26 līdz mazāk nekā 31 kg	no 8 līdz mazāk nekā 18 gadiem	15 0	300
31 līdz mazāk nekā 41 kg	no 8 līdz mazāk nekā 18 gadiem	18 5	370
41 līdz mazāk nekā 51 kg	no 8 līdz mazāk nekā 18 gadiem	22 0	440
51 līdz mazāk nekā 61 kg	no 8 līdz mazāk nekā 18 gadiem	26 0	520
61 līdz mazāk nekā 71 kg	no 8 līdz mazāk nekā 18 gadiem	30 0	600
71 līdz mazāk nekā 81 kg	no 8 līdz mazāk nekā 18 gadiem	30 0	600
81 kg vai vairāk	no 10 līdz mazāk nekā 18 gadiem	30 0	600

Reizes devas, kam nepieciešamas kombinācijas no vairāk nekā vienas kapsulas:

300 mg: divas 150 mg kapsulas
vai četras 75 mg kapsulas.

260 mg: viena 110 mg un viena 150 mg kapsula vai
viena 110 mg un divas 75 mg kapsulas

220 mg: divas 110 mg kapsulas

185 mg: viena 75 mg un viena 110 mg kapsula

150 mg: viena 150 mg kapsula
vai divas 75 mg kapsulas.

Kā lietot Dabigatran etexilate Teva

Dabigatran etexilate Teva var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Kapsula jānorij vesela, uzdzerot glāzi ūdens, lai nodrošinātu kapsulas nokļūšanu kuņģī. Kapulu nelauzt, nekošļāt, un nedrīkst izbērt granulas no kapsulas, jo tas var palielināt asiņošanas risku.

Antikoagulantu terapijas maiņa

Bez īpašiem ārsta norādījumiem nemainiet antikoagulantu terapiju.

Ja esat lietojis Dabigatran etexilate Teva vairāk nekā noteikts

Lietojot pārāk daudz šo zāļu, palielinās asiņošanas risks. Ja esat iedzēris pārāk daudz kapsulu, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Ir pieejamas īpašas ārstēšanas iespējas.

Ja east aizmirsis lietot Dabigatran etexilate Teva

Aizmirsto devu joprojām var lietot līdz 6 stundām pirms nākamās paredzētās devas.

Izlaistā deva jāizlaiž, ja līdz nākamajai paredzētajai devai atlikušas mazāk nekā 6 stundas. Nedrīkst dubultot devu, lai kompensētu aizmirsto devu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Dabigatran etexilate Teva

Dabigatran etexilate Teva lietojiet precīzi, kā noteikts. Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, iepriekš neapspriežoties ar ārstu, jo, pārtraucot ārstēšanu pārāk agri, asins trombu veidošanās risks var būt lielāks. Ja pēc Dabigatran etexilate Teva lietošanas Jums rodas gremošanas traucējumi, sazinieties ar ārstu.

Ja Jums ir vēl kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, tomēr ne visiem tās izpaužas.

Dabigatran etexilate Teva ietekmē asins recēšanu, tāpēc lielākā daļa blakusparādību ir saistītas ar tādām pazīmēm kā zilumi vai asiņošana. Var rasties liela vai smaga asiņošana, tās ir visnopietnākās blakusparādības un neatkarīgi no atrašanās vietas var izraisīt invaliditāti, apdraudēt dzīvību vai pat izraisīt nāvi. Dažos gadījumos šīs asiņošanas var nebūt acīmredzamas.

Ja Jums rodas asiņošana, kas pati no sevis neapstājas, vai ja Jums rodas pārmērīgas asiņošanas pazīmes (ārkārtējs vājums, nogurums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojams pietūkums), nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Ārsts var nolemt Jūs rūpīgāk uzraudzīt vai mainīt zāles.

Ja rodas nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni, nekavējoties informējiet ārstu.

Iespējamās blakusparādības ir uzskaitītas turpmāk, sagrupējot pēc to rašanās biežuma.

Smadzeņu vai ķermeņa asinsvadu nosprostojuma profilakse, ko izraisa asins receklis, kas veidojas pēc sirdsdarbības traucējumiem.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- asiņošana var būt no deguna, kuņģa vai zarnu trakta, no dzimumlocekļa/vagīnas vai urīnceļiem (tostarp asinis urīnā, kas iekrāso urīnu sārtā vai sarkanā krāsā), vai zem ādas;
- sarkano asinsķermenīšu skaita samazināšanās asinīs;
- vēdera sāpes vai vēdera sāpes;
- gremošanas traucējumi;
- bieža mīksta vai šķidra vēdera izeja;
- slikta pašsajūta.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- asiņošana;
- asiņošana var notikt no pāļiem, no taisnās zarnas vai smadzenēs;
- hematomu veidošanās;
- asins vai asinīm iekrāsotu krēpu klepus;
- trombocītu skaita samazināšanās asinīs;
- hemoglobīna daudzuma samazināšanās asinīs (sarkano asinsķermenīšu sastāvā esošā viela);
- alerģiska reakcija;
- pēkšņas ādas izmaiņas, kas ietekmē tās krāsu un izskatu;

- nieze;
- kuņģa vai zarnu čūla (arī čūla barības vadā);
- zarnu un kuņģa iekaisums;
- kuņģa sulas atvilkšana barības vadā;
- vemšana;
- grūtbības norīt;
- neparasti aknu darbības laboratorisko testu rezultāti.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- asiņošana var notikt locītavā, no ķirurģiska griezuma, no traumas, no injekcijas ievadīšanas vietas vai no katetra ievadīšanas vietas vēnā;
- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni;
- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa sejas vai rīkles pietūkumu;
- ādas izsitumi, ko izraisa alerģiskas reakcijas izraisīti tumši sarkani, paaugstināti, niezoši izciļņi;
- asins šūnu īpatsvara samazināšanās;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis;
- aknu vai asins problēmu izraisīta ādas vai acu baltuma dzelte.

Nav zināms (biežumu nevar novērtēt no pieejamajiem datiem):

- apgrūtināta elpošana vai sēkšana;
- balto asinsķermenīšu (kas palīdz cīnīties ar infekcijām) skaita samazināšanās vai pat to trūkums;
- matu izkrišana.

Klīniskajā pētījumā sirdslēkmju biežums, lietojot Dabigatran etexilate Teva, bija skaitliski lielāks nekā lietojot varfarīnu. Kopējais sastopamības biežums bija zems.

Asins trombu ārstēšana kāju un plaušu vēnās, tostarp asins recekļu atkārtotas rašanās novēršana kāju un/vai plaušu vēnās.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- asiņošana var būt no deguna, kuņģa vai zarnu trakta, no dzimumlocekļa/vagīnas vai urīnceļiem (tostarp asinis urīnā, kas iekrāso urīnu sārtā vai sarkanā krāsā) vai zem ādas;
- gremošanas traucējumi.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- asiņošana;
- asiņošana var notikt locītavā vai no traumas;
- asiņošana var notikt no pāļi;
- sarkano asinsķermenīšu skaita samazināšanās asinīs;
- hematoma veidošanās;
- asiņainu vai asiņainu krēpu atkrēpošana;
- alerģiska reakcija;
- pēkšņas ādas izmaiņas, kas ietekmē tās krāsu un izskatu;
- nieze;
- kuņģa vai zarnu čūla (arī čūla barības vadā);
- zarnu un kuņģa iekaisums
- kuņģa sulas atvilkšana barības vadā;
- slikta pašsajūta;
- vemšana;
- vēdera sāpes vai vēdera sāpes;
- bieža mīksta vai šķidra vēdera izeja;
- neparasti aknu darbības laboratorisko testu rezultāti;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Reti (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēku):

- iespējama asiņošana galvas smadzenēs, ķirurģiskā griezuma vietā, injekcijas ievadīšanas vietā vai katetra ievadīšanas vietā vēnā;
- trombocītu skaita samazināšanās asinīs;
- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni;
- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa sejas vai rīkles pietūkumu;
- adas izsitumi, ko izraisa alerģiskas reakcijas izraisīti tumši sarkani, paaugstināti, niezoši izciļņi;
- grūtības norīt.

Nav zināms (biežumu nevar novērtēt no pieejamajiem datiem):

- apgrūtināta elpošana vai sēkšana;
- hemoglobīna daudzuma samazināšanās asinīs (sarkano asinsķermenīšu sastāvā esošā viela);
- asins šūnu īpatsvara samazināšanās;
- balto asinsķermenīšu (kas palīdz cīnīties ar infekcijām) skaita samazināšanās vai pat to trūkums;
- aknu vai asins problēmu izraisīta ādas vai acu baltuma dzeltēšana;
- matu izkrišana.

Pētījuma programmā sirdslēkmju biežums, lietojot Dabigatrāna eteksilātu Teva, bija lielāks nekā lietojot varfarīnu. Kopējais sastopamības biežums bija zems. Pacientiem, kas ārstēti ar dabigatrānu, salīdzinājumā ar pacientiem, kas ārstēti ar placebo, sirdslēkmju biežuma nelīdzsvarotība netika novērota.

Asins trombu ārstēšana un atkārtotas asins trombu veidošanās novēršana bērniem

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- sarkano asinsķermenīšu skaita samazināšanās asinīs;
- trombocītu skaita samazināšanās asinīs;
- ādas izsitumi, ar tumši sarkaniem, paceltiem, niezošiem izciļņiem, ko izraisa alerģiska reakcija;
- pēkšņas ādas izmaiņas, kas ietekmē tās krāsu un izskatu;
- hematomu veidošanās;
- deguna asiņošana;
- kuņģa sulas reflukss atvilkis barības vadā;
- vemšana;
- slikta pašsajūta;
- bieža mīkstavaļīga vai šķidra vēdera izeja;
- gremošanas traucējumi;
- matu izkrišana;
- palielināts aknu enzīmu līmenis.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- samazinās balto asinsķermenīšu (kas palīdz cīnīties pret infekcijām) skaits.
- iespējama asiņošana kuņģī vai zarnās, smadzenēs, taisnajā zarnā, asiņošana no dzimumlocekļa/vagīnas vai urīnceļiem (tostarp asinis urīnā, kas iekrāso urīnu sārtā vai sarkanā krāsā), vai zem ādā;
- hemoglobīna (vielas, kas ir sarkano asinsķermenīšu sastāvā) daudzuma samazināšanās asinīs;
- asins šūnu īpatsvara samazināšanās;
- nieze;
- atklepošana ar asinīm vai asinis krēpās;
- kuņģa sāpes vai sāpes vēderā;
- alerģiska reakcija;
- rīšanas grūtības;
- deguna vai acu baltumu dzeltenums, ko izraisa aknu vai asins problēmas.

Nav zināms (biežumu nevar novērtēt no pieejamajiem datiem):

- balto asinsķermenīšu (kas palīdz cīnīties ar infekcijām) trūkums;
- smaga alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni;
- smaga alerģiska reakcija, kas izraisa sejas vai kakla pietūkumu;
- apgrūtināta elpošana vai sēkšana;
- asiņošana;
- iespējama asiņošana locītavā vai pēc traumas, no ķirurģiska griezuma, injekcijas ievadīšanas vietā vai katetra ievadīšanas vietā vēnā;
- hemoroīdu asiņošana;
- kuņģa vai zarnu čūla (tostarp čūla barības vadā);
- neparasti aknu funkcijulaboratorisko testu rezultāti.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz jebkurām iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt iegūt vairāk informācijas par šo zāļu drošību.

5. Kā uzglabāt Dabigatran etexilate Teva

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona kārbas vai blistera pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Blistera iepakojumam: Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

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 Teva satur

- Aktīvā viela ir dabigatrāna eteksilāts. Katra cietā kapsula satur 150 mg dabigatrāna eteksilāta (mesilāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir vīnskābe, hidroksipropilceluloze, talks un hipromeloze.
- Kapsulas apvalks satur indigo karmīnu (E132), kālija hlorīdu, karaginānu, titāna dioksīdu (E171) un hipromelozi.

Dabigatran etexilate Teva ārējais izskats un iepakojums

Dabigatran etexilate Teva 150 mg ir kapsulas (aptuveni 22 mm) ar gaiši zilu necaurspīdīgu vāciņu un baltu necaurspīdīgu korpusu, pildītas ar baltas līdz dzeltenīgas krāsas peletēm.

Dabigatran etexilate Teva ir pieejams iepakojumos, kas satur 30, 60 vai 180 cietās kapsulas alumīnija-alumīnija blisteros.

Dabigatran etexilate Teva ir pieejams iepakojumos, kas satur 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 vai 180 x 1 cieto kapsulu alumīnija perforētās dozējamu vienību blisteros.

Visi iepakojumu lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Vācija

Ražotājs

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, N° 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Gvadalajara
SPĀNIJA

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar zāļu reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A. /AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 2 489 95 85

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Tél: +49 731 402 02

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: (+36) 1 288 6400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 (0) 207 540 7117

Deutschland

ratiopharm GmbH
+49 (0) 731 402 02

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel.: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Hellas A.E.
Τηλ: +30 211 880 5000

Österreich

Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel.: + 34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 (0) 207 540 7117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: + 354 550 3300

Italia

Teva Italia S.r.l
Tel.: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 211 880 5000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666
LVRA@teva.lt

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o
Telephone: +421257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 (0)42 12 11 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 (0) 207 540 7117

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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

PACIENTA BRĪDINĀJUMA KARTE

Dabigatran etexilate Teva 75 mg cietās kapsulas

Dabigatran etexilate Teva 110 mg cietās kapsulas

Dabigatran etexilate Teva 150 mg cietās kapsulas

- Šai kartei vienmēr jābūt pie Jums/ Jūsu aprūpes aprūpētāja.
- Pārliecinieties, vai izmantojat jaunāko versiju

Cienījamais pacient / pediatriskā pacienta aprūpētāj,

Jūsu / Jūsu bērna ārsts ir uzsācis ārstēšanu ar Dabigatran etexilate Teva. Lai Dabigatran etexilate Teva lietotu droši, lūdzu, ņemiet vērā svarīgo informāciju, kas sniegta lietošanas instrukcijā.

Tā kā šī pacienta brīdinājuma karte satur svarīgu informāciju par Jūsu / Jūsu bērna ārstēšanu, šai kartei vienmēr jābūt kopā ar Jums/Jūsu bērnu, lai informētu veselības aprūpes speciālistus par to, ka Jūsu/Jūsu bērns .

lieto Dabigatran etexilate Teva.

Informācija pacientiem / pediatrisko pacientu aprūpētājiem par Dabigatran etexilate Teva

Par Jūsu / Jūsu bērna ārstēšanu

- Dabigatran etexilate Teva šķidrina asinis. To lieto esošu asins trombu ārstēšanai vai bīstamu asins trombu veidošanās novēršanai.
- Dabigatran etexilate Teva lietošanas laikā ievērojiet Jūsu / Jūsu bērna ārsta norādījumus. Nekad neizlaidiet devu vai nepārtrauciet Dabigatran etexilate Teva lietošanu, neapspriežoties ar Jūsu / Jūsu bērna ārstu.
- Informējiet Jūsu / Jūsu bērna ārstu par visām zālēm, ko Jūs / Jūsu bērns patlaban lietojat / lieto.
- Pirms jebkuras operācijas/invazīvas procedūras informējiet Jūsu/ Jūsu bērna ārstu par Dabigatran etexilate Teva lietošanu.
- Dabigatran etexilate Teva kapsulas var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā. Kapsula jānorij vesela, uzdzerot glāzi ūdens. Kapsulu nedrīkst lauzt vai košļāt un granulas nedrīkst iztukšot no kapsulas.

Kad meklēt ārsta padomu

- Dabigatran etexilate Teva lietošana var palielināt asiņošanas risku. Nekavējoties sazinieties ar Jūsu / Jūsu bērna ārstu, ja Jums / Jūsu bērnam rodas asiņošanas pazīmes un simptomi, piemēram: pietūkums, diskomforts, neparastas sāpes vai galvassāpes, reibonis, bālums, vājums, neparasti zilumi, asiņošana no deguna, smaganu asiņošana, neparasti ilgi asiņojoši iegriezumi, neparastas menstruācijas vai maksts asiņošana, asinis urīnā, kas var būt rozā vai brūnas, sarkani/melni izkārnījumi, asins atkrēpošana, vemšana ar asinīm vai kafijas biežumiem līdzīgu materiālu.
- Kritiena vai savainojuma gadījumā, īpaši, ja ir sasista galva, steidzami meklējiet medicīnisku palīdzību.
- Nepārtrauciet lietot Dabigatran etexilate Teva, neapspriežoties ar Jūsu / Jūsu bērna ārstu, ja Jums / Jūsu bērnam rodas grēmas, slikta dūša, vemšana, diskomforts vēderā, vēdera pūšanās vai sāpes vēdera augšdaļā.

Dabigatran etexilate Teva Informācija veselības aprūpes speciālistiem

- Dabigatran etexilate Teva ir perorāls antikoagulants (tiešais trombīna inhibitors).
- Pirms ķirurģiskas vai citas invazīvas procedūras var būt jāpārtrauc lietot Dabigatran etexilate Teva.
- Nozīmīgu asiņošanas notikumu gadījumā Dabigatran etexilate Teva lietošana nekavējoties jāpārtrauc.
- Pieaugušiem pacientiem ir pieejams īpašs reversais līdzeklis (idarucizumabs). Īpašā reversā līdzekļa idarucizumaba lietošanas efektivitāte un drošums pediatriskiem pacientiem nav noteikts.
- Sīkāku informāciju un ieteikumus par to, kā novērst Dabigatran etexilate Teva antikoagulantu iedarbību, skatīt Dabigatran etexilate Teva un idarucizumaba zāļu aprakstā.

- Dabigatran etexilate Teva galvenokārt izvada nierēs; jāuztur atbilstoša diurēze. Dabigatran etexilate Teva ir dializējams.

Lūdzu, aizpildiet šo sadaļu vai palūdziet to izdarīt Jūsu/Jūsu bērna ārstam.

Informācija pacientam

Pacienta vārds un uzvārds

Dzimšanas datums

Indikācija antikoagulācijai

Dabigatran etexilate Teva deva