

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dabigatran Eteksylan Teva 75 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 75 mg dabigatranu eteksylanu (w postaci mezylanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Rozmiar 2 (około 18 mm), białe nieprzezroczyste wieczko i biały nieprzezroczysty korpus, twarda kapsułka wypełniona białawymi do żółtawych granulkami.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pierwotna profilaktyka żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów poddanych planowej operacji całkowitej wymiany stawu biodrowego lub całkowitej wymiany stawu kolanowego.

Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u pacjentów pediatrycznych od momentu, gdy dziecko potrafi połykać miękkie pokarmy, do wieku poniżej 18 lat.

Postaci farmaceutyczne odpowiednie dla wieku, patrz punkt 4.2.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Kapsułki Dabigatran Eteksylan Teva mogą być stosowane u dorosłych i dzieci i młodzieży w wieku 8 lat lub starszych, którzy są w stanie połykać kapsułki w całości. Dawkę podaną w odpowiedniej tabeli dawkowania produktu należy przepisać w oparciu o masę ciała i wiek dziecka.

Na rynku dostępne są inne postaci farmaceutyczne dostosowane do wieku, przeznaczone do leczenia dzieci w wieku poniżej 8 lat:

- Inne postaci farmaceutyczne mogą być bardziej odpowiednie do podawania w tej populacji, takie jak powlekane granulki, które mogą być stosowane u dzieci w wieku poniżej 12 lat, gdy tylko dziecko jest w stanie połykać miękkie pokarmy.
- Inne postaci farmaceutyczne, takie jak proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu doustnego, powinny być stosowane wyłącznie u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia.

Profilaktyka pierwotna ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych

Zalecane dawki dabigatranu eteksylanu i czas trwania terapii w profilaktyce pierwotnej ŻChZZ w chirurgii ortopedycznej przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1: Zalecenia dotyczące dawkowania i czasu trwania terapii w profilaktyce pierwotnej ŻChZZ w chirurgii ortopedycznej.

	Rozpoczęcie leczenia w dniu operacji 1- 4 godziny po zakończeniu operacji	Początkowa dawka podtrzymująca w pierwszym dniu po operacji	Czas trwania leczenia dawką podtrzymującą
Pacjenci po planowanym zabiegu kolana operacja wymiany	jedna kapsułka 110 mg dabigatranu eteksylanu	220 mg dabigatranu eteksylanu raz na dobę w postaci 2 kapsułek 110 mg	10 dni
Pacjenci po planowym leczeniu stawu biodrowego operacja wymiany			28- 35 dni
Zalecane zmniejszenie dawki			
Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny (CrCL 30- 50 ml/min)	jedna kapsułka 75 mg dabigatranu eteksylanu	150 mg dabigatranu eteksylanu raz na dobę w postaci 2 kapsułek 75 mg	10 dni (operacja wymiany stawu kolanowego) lub 28- 35 dni (operacja wymiany stawu)
Pacjenci otrzymujący jednocześnie werapamil*, amiodaron, chinidyna			
Pacjenci w wieku 75 lat lub starsi			

*W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek leczonych jednocześnie werapamillem, patrz “Szczególne grupy pacjentów”.

W przypadku obu operacji, jeśli hemostaza nie jest zapewniona, rozpoczęcie leczenia należy opóźnić. Jeśli leczenie nie zostanie rozpoczęte w dniu operacji, należy je rozpocząć od podawania 2 kapsułek raz na dobę.

Ocena czynności nerek przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia dabigatranem eteksylanem

U wszystkich pacjentów, a zwłaszcza u osób w podeszłym wieku (> 75 lat), ponieważ w tej grupie wiekowej mogą często występować zaburzenia czynności nerek:

- Przed rozpoczęciem leczenia dabigatranem eteksylanem należy ocenić czynność nerek, obliczając klirens kreatyniny (CrCL), aby wykluczyć pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (tj. CrCL < 30 ml/min) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).
- W przypadku podejrzenia pogorszenia czynności nerek podczas leczenia (np. hipowolemii, odwodnienia oraz w przypadku jednoczesnego stosowania niektórych produktów leczniczych) należy również ocenić czynność nerek.

Metodą stosowaną do oceny czynności nerek (CrCL w ml/min) jest metoda Cockcrofta-Gaulta.

Pominięta dawka

Zaleca się kontynuowanie przyjmowania pozostałych dawek dobowych dabigatranu eteksylanu o tej samej porze następnego dnia.

Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętych dawek indywidualnych.

Przerwanie stosowania dabigatranu eteksylanu

Leczenia dabigatranem eteksylanem nie należy przerywać bez zalecenia lekarza. Pacjentów należy poinstruować, aby skontaktowali się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpią u nich objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak niestrawność (patrz punkt 4.8).

Zmiana leczenia

Z dabigatranu eteksylanu na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo:

Zaleca się odczekanie 24 godzin od przyjęcia ostatniej dawki przed zamianą dabigatranu eteksylanu na pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy (patrz punkt 4.5).

Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na dabigatran eteksylan:

Pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy należy odstawić, a podawanie dabigatranu eteksylanu należy rozpocząć 0 - 2 godziny przed terminem podania kolejnej dawki leczenia alternatywnego lub w momencie odstawienia leku w przypadku leczenia ciągłego (np. dożylniej niefrakcjonowanej heparyny (UFH)) (patrz punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Leczenie dabigatranem eteksylanem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCL} 30\text{-}50 \text{ ml/min}$) zaleca się zmniejszenie dawki (patrz tabela 1 powyżej oraz punkty 4.4 i 5.1).

Jednoczesne stosowanie dabigatranu eteksylanu z łagodnymi do umiarkowanych inhibitorami glikoproteiny P (P-gp), tj. amiodaronem, chinidyną lub werapamilem.

Dawkowanie należy zmniejszyć zgodnie z tabelą 1 (patrz także punkty 4.4 i 4.5). W takiej sytuacji dabigatran eteksylan i te produkty lecznicze należy przyjmować jednocześnie.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i jednocześnie leczonych werapamilem należy rozważyć zmniejszenie dawki dabigatranu eteksylanu do 75 mg na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Pacjenci w podeszłym wieku

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku > 75 lat zaleca się zmniejszenie dawki (patrz tabela 1 powyżej oraz punkty 4.4 i 5.1).

Masa ciała

Doświadczenie kliniczne u pacjentów o masie ciała $< 50 \text{ kg}$ lub $> 110 \text{ kg}$ w zalecanym dawkowaniu jest bardzo ograniczone. Biorąc pod uwagę dostępne dane kliniczne i kinetyczne, dostosowanie nie jest konieczne (patrz punkt 5.2), ale zalecany jest ścisły nadzór kliniczny (patrz punkt 4.4).

Płeć

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ma istotnego zastosowania dabigatranu eteksylanu u dzieci i młodzieży we wskazaniu pierwotnej profilaktyki ŻChZZ u pacjentów poddanych planowej operacji całkowitej wymiany stawu biodrowego lub całkowitej wymiany stawu kolanowego.

Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży

W leczeniu VTE u pacjentów pediatrycznych leczenie należy rozpocząć po leczeniu pozajelitowym antykoagulantem przez co najmniej 5 dni. W zapobieganiu nawrotom VTE leczenie należy rozpocząć po wcześniejszym leczeniu.

Kapsułki dabigatranu eteksylanu należy przyjmować dwa razy na dobę, jedną dawkę rano i jedną dawkę wieczorem, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Odstęp pomiędzy dawkami powinien być jak najbardziej zbliżony do 12 godzin.

Zalecana dawka kapsułek dabigatranu eteksylanu zależy od masy ciała i wieku pacjenta, jak przedstawiono w tabeli 2. Dawkę należy dostosować do wieku i masy ciała w miarę postępu leczenia.

W przypadku zakresów masy ciała i wieku niewymienionych w tabeli dawkowania nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Tabela 2: Pojedyncza i całkowita dobową dawka dabigatranu eteksylanu w miligramach (mg) w zależności od masy ciała w kilogramach (kg) i wieku pacjenta w latach.

Zakresy masy ciała i wieku		Pojedyncza dawka	Całkowita dawka dobową
Waga w kg	Wiek w latach		
11 do <13	8 do < 9	75	150
13 do < 16	8 do < 11	110	220
16 do < 21	8 do < 14	110	220
21 do < 26	8 do < 16	150	300
26 do < 31	8 do < 18	150	300
31 do < 41	8 do < 18	185	370
41 do < 51	8 do < 18	220	440
51 do < 61	8 do < 18	260	520
61 do < 71	8 do < 18	300	600
71 do < 81	8 do < 18	300	600
> 81	10 do < 18	300	600

Pojedyncze dawki wymagające połączenia więcej niż jednej kapsułki:

300 mg: dwie kapsułki 150 m g lub
cztery kapsułki 75 mg
260 mg: jedna kapsułka 110 mg plus jedna kapsułka 150 mg lub
jedna kapsułka 110 mg plus dwie kapsułki 75 mg
220 mg: dwie kapsułki 110 mg
185 mg: jedna kapsułka 75 mg plus jedna kapsułka 110 mg
150 mg: jedna kapsułka 150 m g
lub dwie kapsułki 75 mg

Ocena czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie

Przed rozpoczęciem leczenia należy oszacować współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) za pomocą wzoru Schwartza (metodę oceny stężenia kreatyniny należy sprawdzić w lokalnym laboratorium).

Leczenie dabigatranem eteksylanem u dzieci i młodzieży z eGFR < 50 ml/min/1,73 m² jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z $eGFR \geq 50$ ml/min/1,73 m² powinni być leczeni dawką zgodną z tabelą 2.

Podczas leczenia czynność nerek powinna być oceniana w pewnych sytuacjach klinicznych, gdy podejrzewa się, że czynność nerek może ulec pogorszeniu (takich jak hipowolemia, odwodnienie, niektóre leki stosowane jednocześnie itp.).

Czas stosowania

Czas trwania terapii powinien być zindywidualizowany w oparciu o ocenę ryzyka korzyści.

Pominięcie dawki

Pominiętą dawkę dabigatranu eteksylanu można przyjąć do 6 godzin przed kolejną zaplanowaną dawką. Od 6 godzin przed kolejną zaplanowaną dawką należy pominąć pominiętą dawkę. Nigdy nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętych dawek indywidualnych.

Przerwanie stosowania dabigatranu eteksylanu

Leczenia dabigatranem eteksylanem nie należy przerywać bez zalecenia lekarza. Pacjentów lub ich opiekunów należy poinstruować, aby skontaktowali się z lekarzem prowadzącym, jeśli u pacjenta wystąpią objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak niestrawność (patrz punkt 4.8).

Zmiana leczenia

Z dabigatranu eteksylanu na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo:

Zaleca się odczekanie 12 godzin od przyjęcia ostatniej dawki przed zamianą dabigatranu eteksylanu na pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy (patrz punkt 4.5).

Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na dabigatran eteksylan:

Należy odstawić pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy i rozpocząć podawanie dabigatranu eteksylanu od 0 do 2 godzin przed planowanym podaniem kolejnej dawki leczenia alternatywnego lub w momencie odstawienia leku w przypadku leczenia ciągłego (np. dożylnie podawanie niefrakcjonowanej heparyny (UFH)) (patrz punkt 4.5).

Leczenie dabigatranem eteksylanem w porównaniu z antagonistami witaminy K (VKA):

Pacjenci powinni rozpocząć stosowanie VKA 3 dni przed odstawieniem dabigatranu eteksylanu. Ponieważ dabigatran eteksylan może wpływać na międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR), INR będzie lepiej odzwierciedlał działanie VKA dopiero po odstawieniu dabigatranu eteksylanu na co najmniej 2 dni. Do tego czasu wartości INR należy interpretować z ostrożnością.

Z VKA na dabigatran eteksylan:

Należy odstawić VKA. Dabigatran eteksylan można podać, gdy tylko INR wyniesie $< 2,0$.

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania doustnego.

Kapsułki można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia. Kapsułki należy połykać w całości, popijając szklanką wody, aby ułatwić ich dostarczenie do żołądka.

Pacjentów należy poinstruować, aby nie otwierali kapsułek, ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia (patrz punkty 5.2 i 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną

w punkcie 6.1.

- Ciężkie zaburzenia czynności nerek ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) u dorosłych pacjentów
- $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ u pacjentów pediatrycznych
- Aktywne klinicznie istotne krwawienie
- Uszkodzenie lub stan chorobowy uznany za istotny czynnik ryzyka poważnego krwawienia. Może to obejmować obecne lub niedawne owrzodzenie przewodu pokarmowego, obecność nowotworów złośliwych o wysokim ryzyku krwawienia, niedawny uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, niedawną znaną lub podejrzaną żylaki przełyku, malformacje tętniczo-żylnie, tętniaki naczyniowe lub poważne wewnątrzrdzeniowe lub wewnątrzmoźgowe nieprawidłowości naczyniowe.
- Jednoczesne leczenie innymi lekami przeciwzakrzepowymi, np. heparyną niefrakcjonowaną (UFH), heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyna, dalteparyna itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuks itp.), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna, rywaroksaban, apiksaban itp.), z wyjątkiem szczególnych okoliczności. Są to: zmiana leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 4.2), gdy UFH jest podawana w dawkach koniecznych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego lub gdy UFH jest podawana podczas ablacji cewnikowej migotania przedsionków (patrz punkt 4.5).
- Zaburzenie czynności wątroby lub choroba wątroby, która może mieć wpływ na przeżycie
- Jednoczesne leczenie następującymi silnymi inhibitorami P-gp: ketokonazolem podawanym ogólnoustrojowo, cyklosporyną, itrakonazolem, dronedaronem i skojarzeniem o ustalonej dawce glekaprewir/pibrentaswir (patrz punkt 4.5).
- Stan po wszczepieniu sztucznej zastawki serca wymagający leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko krwotoku

Dabigatran eteksylian należy stosować ostrożnie w stanach zwiększonego ryzyka krwawienia lub w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych wpływających na hemostazę poprzez hamowanie agregacji płytek krwi. Krwawienie może wystąpić w każdym miejscu podczas leczenia. Niewyjaśniony spadek stężenia hemoglobiny i (lub) hematokrytu lub ciśnienia krwi powinien prowadzić do poszukiwania miejsca krwawienia.

Dla dorosłych pacjentów w sytuacjach zagrożenia życia lub niekontrolowanego krwawienia, gdy wymagane jest szybkie odwrócenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu, dostępny jest specyficzny środek odwracający idarucyzumab. Skuteczność i bezpieczeństwo idarucyzumabu nie zostały ustalone u pacjentów pediatrycznych. Hemodializa może usunąć dabigatran. W przypadku pacjentów dorosłych inne możliwe opcje to świeża krew pełna lub świeżo mrożone osocze, koncentrat czynnika krzepnięcia (aktywowany lub nieaktywowany), rekombinowany czynnik VIIa lub koncentraty płytek krwi (patrz także punkt 4.9).

Stosowanie inhibitorów agregacji płytek krwi, takich jak kłopidogrel i kwas acetylosalicylowy (ASA) lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), a także obecność zapalenia przełyku, zapalenia żołądka lub refluksu żołądkowo-przełykowego zwiększa ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego.

Czynniki ryzyka

Tabela 3 podsumowuje czynniki, które mogą zwiększać ryzyko krwotoku.

Tabela 3: Czynniki, które mogą zwiększać ryzyko krwotoku.

	Czynnik ryzyka
Czynniki farmakodynamiczne i kinetyczne	Wiek ≥ 75 lat
Czynniki zwiększające stężenie dabigatranu w osoczu	<u>Główne:</u> ✓ Umiarkowane zaburzenie czynności nerek u dorosłych pacjentów (30- 50 ml/min CrCL) ✓ Silne inhibitory P-gp (patrz punkt 4.3 i 4.5) ✓ Łagodny do umiarkowanego inhibitor P-gp jednoczesne stosowanie leków (np. amiodaronu, werapamilu, chinidyny i tikagreloru; patrz punkt 4.5) <u>Dodatkowe:</u> ✓ Niska masa ciała (< 50 kg) u dorosłych pacjentów
Interakcje farmakodynamiczne (patrz punkt 4.5)	✓ ASA i inne inhibitory agregacji płytek krwi, takie jak kłopidogrel ✓ NLPZ ✓ SSRI lub SNRI ✓ Inne produkty lecznicze, które mogą zaburzać hemostazę
Choroby / zabiegi o szczególnym ryzyku krwotoku	✓ Wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepnięcia ✓ Małopłytkowość lub zaburzenia czynności płytek krwi ✓ Niedawna biopsja, poważny uraz ✓ Bakteryjne zapalenie wsierdzia ✓ Zapalenie przełyku, zapalenie żołądka lub refluks żołądkowo-przełykowy

Dostępne są ograniczone dane dotyczące dorosłych pacjentów o masie ciała < 50 kg (patrz punkt 5.2).

Jednoczesne stosowanie dabigatranu eteksylanu z inhibitorami P-gp nie było badane u dzieci i młodzieży, ale może zwiększać ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.5).

Środki ostrożności i postępowanie w przypadku ryzyka krwotoku

Postępowanie w przypadku powikłań krwotocznych, patrz także punkt 4.9.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Obecność zmian chorobowych, schorzeń, procedur i/lub leczenia farmakologicznego (takich jak NLPZ, leki przeciwplatekcyjne, SSRI i SNRI, patrz punkt 4.5), które znacząco zwiększają ryzyko poważnych krwawień, wymaga starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka. Dabigatran eteksylan należy podawać tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko krwawienia.

Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące dzieci i młodzieży z czynnikami ryzyka, w tym pacjentów z czynnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, zapaleniem mózgu i ropniem wewnątrzczaszkowym (patrz punkt 5.1). U tych pacjentów dabigatran eteksylan należy podawać tylko

wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają ryzyko krwawienia.

Ścisły nadzór kliniczny

Zaleca się ścisłą obserwację pod kątem objawów krwawienia lub niedokrwistości przez cały okres leczenia, szczególnie w przypadku jednoczesnego występowania czynników ryzyka (patrz tabela 3 powyżej). Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku jednoczesnego podawania dabigatranu eteksylanu z werapamilęm, amiodaronem, chinidyną lub klarytromycyną (inhibitory P--gp), a zwłaszcza w przypadku wystąpienia krwawienia, zwłaszcza u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek (patrz punkt 4.5).

Ścisła obserwacja pod kątem objawów krwawienia jest zalecana u pacjentów jednocześnie leczonych NLPZ (patrz punkt 4.5).

Przerwanie stosowania dabigatranu eteksylanu

U pacjentów, u których wystąpi ostra niewydolność nerek, należy odstawić dabigatran eteksylan (patrz także punkt 4.3).

W przypadku wystąpienia ciężkich krwawień należy przerwać leczenie, zbadać źródło krwawienia i rozważyć zastosowanie specyficznego środka odwracającego działanie (idarucyzumabu) u dorosłych pacjentów. Skuteczność i bezpieczeństwo idarucyzumabu nie zostały ustalone u dzieci i młodzieży. Hemodializa może usunąć dabigatran.

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej

W celu zapobiegania krwawieniom z przewodu pokarmowego można rozważyć podanie inhibitora pompy protonowej (IPP). W przypadku dzieci i młodzieży należy przestrzegać lokalnych zaleceń dotyczących oznakowania inhibitorów pompy protonowej.

Laboratoryjne parametry krzepnięcia

Chociaż ten produkt leczniczy zasadniczo nie wymaga rutynowego monitorowania działania przeciwwązkrzepowego, oznaczenie działania przeciwwązkrzepowego dabigatranu może być pomocny w wykrywaniu nadmiernie wysokiej ekspozycji na dabigatran w obecności dodatkowych czynników ryzyka.

Czas trombinowego krzepnięcia w rozcieńczonym osoczu (dTT), czas krzepnięcia ekaryny (ECT) i aktywowany czas częściowej tromboplastyny (aPTT) mogą dostarczyć przydatnych informacji, ale wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na zmienność między testami (patrz punkt 5.1). Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) jest niewiarygodny u pacjentów przyjmujących dabigatran eteksylan i zgłaszano przypadki fałszywie dodatniego wzrostu INR. Dlatego nie należy wykonywać testów INR.

Tabela 4 przedstawia wartości progowe testu krzepnięcia dla dorosłych pacjentów, które mogą być związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia. Odpowiednie wartości progowe dla pacjentów pediatrycznych nie są znane (patrz punkt 5.1).

Tabela 4: Wartości progowe testu krzepnięcia dla dorosłych pacjentów, które mogą być związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia.

Test (wartość minimalna)	Próg
dTT [ng/ml]	> 67
ECT [x-krotność górnej granicy normy]	Brak danych

aPTT [x-krotność górnej granicy normy]	> 1,3
INR	Nie należy wykonywać

Stosowanie fibrynolitycznych produktów leczniczych w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu

Stosowanie fibrynolitycznych produktów leczniczych w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu można rozważyć, jeśli u pacjenta występuje dTT, ECT lub aPTT nieprzekraczające górnej granicy normy (ULN) zgodnie z lokalnym zakresem referencyjnym.

Chirurgia i interwencje

Pacjenci przyjmujący dabigatran eteksylan poddawani zabiegom chirurgicznym lub inwazyjnym są narażeni na zwiększone ryzyko krwawienia. Dlatego zabiegi chirurgiczne mogą wymagać tymczasowego odstawienia dabigatranu eteksylanu.

Należy zachować ostrożność w przypadku tymczasowego przerwania leczenia z powodu interwencji i konieczności monitorowania leczenia przeciwzakrzepowego. Klirens dabigatranu u pacjentów z niewydolnością nerek może być wydłużony (patrz punkt 5.2). Należy wziąć to pod uwagę przed jakimikolwiek zabiegami. W takich przypadkach badanie krzepnięcia (patrz punkty 4.4 i 5.1) może pomóc w ustaleniu, czy hemostaza jest nadal zaburzona.

Zabieg chirurgiczny w trybie nagłym lub zabiegi pilne

Należy tymczasowo odstawić dabigatran eteksylan. Jeśli wymagane jest szybkie odwrócenie działania przeciwzakrzepowego, dostępny jest specyficzny środek odwracający działanie dabigatranu (idarucyzumab) u dorosłych pacjentów. Skuteczność i bezpieczeństwo idarucyzumabu nie zostały ustalone u dzieci i młodzieży. Hemodializa może usunąć dabigatran.

Przerwanie leczenia dabigatranem naraża pacjentów na ryzyko zakrzepicy związane z chorobą podstawową. Leczenie dabigatranem eteksylanem może być ponownie wznowione 24 godziny po podaniu idarucyzumabu, jeśli pacjent jest stabilny klinicznie i osiągnięto odpowiednią hemostazę.

Podostre zabiegi chirurgiczne/interwencje

Należy tymczasowo przerwać stosowanie dabigatranu eteksylanu. Operację lub zabieg chirurgiczny należy w miarę możliwości opóźnić do co najmniej 12 godzin po przyjęciu ostatniej dawki. Jeśli zabiegu chirurgicznego nie można opóźnić, ryzyko krwawienia może być zwiększone. Ryzyko krwawienia należy porównać z pilnością interwencji.

Planowane zabiegi chirurgiczne

Jeśli to możliwe, dabigatran eteksylan należy odstawić co najmniej 24 godziny przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawienia lub w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych, w których może być wymagana pełna hemostaza, należy rozważyć odstawienie dabigatranu eteksylanu 2- 4 dni przed zabiegiem chirurgicznym.

Tabela 5 podsumowuje zasady przerwania leczenia przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dorosłych pacjentów.

Tabela 5: Zasady dotyczące przerywania leczenia przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dorosłych pacjentów.

Czynność nerek (CrCL w ml/min)	Szacowany okres półtrwania (godziny)	Należy przerwać stosowanie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym.	
		Wysokie ryzyko krwawienia lub poważna operacja	Ryzyko standardowe
≥ 80	~ 13	2 dni wcześniej	24 godziny przed
≥ 50- < 80	~ 15	2- 3 dni wcześniej	1- 2 dni wcześniej
≥ 30- < 50	~ 18	4 dni wcześniej	2- 3 dni przed (> 48 godzin)

Zasady przerywania leczenia przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dzieci i młodzieży podsumowano w tabeli 6.

Tabela 6: Zasady przerywania leczenia przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dzieci i młodzieży.

Czynność nerek (eGFR w ml/min/1,73 m ²)	Należy przerwać stosowanie dabigatranu przed planowanym zabiegiem chirurgicznym
> 80	24 godziny przed
50- 80	2 dni wcześniej
< 50	Nie przebadano tych pacjentów (patrz punkt 4.3).

Znieczulenie rdzeniowe/znieczulenie zewnątrzoponowe/nakłucie lędźwiowe

Procedury takie jak znieczulenie podpajęczynówkowe mogą wymagać pełnej czynności hemostatycznej.

Ryzyko krwaka rdzeniowego lub zewnątrzoponowego może być zwiększone w przypadku urazowego lub wielokrotnego nakłucia oraz długotrwałego stosowania cewników zewnątrzoponowych. Po usunięciu cewnika należy zachować odstęp co najmniej 2 godzin przed podaniem pierwszej dawki dabigatranu eteksylanu. Pacjenci tacy wymagają częstej obserwacji pod kątem neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych występowania krwaków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych.

Faza pooperacyjna

Leczenie dabigatranem eteksylanem należy wznowić po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej tak szybko, jak to możliwe, o ile pozwala na to sytuacja kliniczna i osiągnięto odpowiednią hemostazę.

Należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.1) podczas leczenia pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia krwawienia lub pacjentów narażonych na nadmierną ekspozycję na produkt, a zwłaszcza pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (patrz również tabela 3).

Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka zgonu na skutek zabiegu chirurgicznego oraz z wewnętrznymi czynnikami ryzyka występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabigatranu eteksylanu u tych pacjentów są ograniczone, dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia.

Operacja złamania biodra

Brak danych dotyczących stosowania dabigatranu eteksylanu u pacjentów poddawanych operacji złamania biodra. Z tego względu leczenie tym produktem nie jest zalecane.

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych > 2 ULN zostali wykluczeni z głównych badań. Brak jest doświadczenia w leczeniu tej subpopulacji pacjentów, dlatego nie zaleca się stosowania dabigatranu eteksylanu w tej grupie pacjentów. Przeciwwskazaniami do stosowania produktu leczniczego są zaburzenia czynności wątroby lub choroby wątroby, które mogą mieć jakikolwiek wpływ na czas przeżycia (patrz punkt 4.3).

Interakcje z induktorami P-gp

Oczekuje się, że jednoczesne podawanie leków indukujących P-gp spowoduje zmniejszenie stężenia dabigatranu w osoczu, dlatego należy unikać ich stosowania (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

Doustne antykoagulanty o bezpośrednim działaniu (DOAC), w tym dabigatran eteksylan, nie są zalecane u pacjentów z zakrzepicą w wywiadzie, u których zdiagnozowano zespół antyfosfolipidowy. W szczególności w przypadku pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (w kierunku antykoagulantu toczniowego, przeciwciał antykardiolipinowych i przeciwciał przeciwko beta2-glikoproteinie I), leczenie DOAC może wiązać się ze zwiększoną częstością nawracających zdarzeń zakrzepowych w porównaniu z leczeniem antagonistami witaminy K.

Pacjenci z czynną chorobą nowotworową (dzieci i młodzież z ŻChZZ)

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży z czynną chorobą nowotworową są ograniczone.

Dzieci i młodzież

W przypadku niektórych bardzo szczególnych grup dzieci i młodzieży, np. pacjentów z chorobą jelita cienkiego, u których wchłanianie może być zaburzone, należy rozważyć zastosowanie leku przeciwwakrzepowego podawanego pozajelitowo.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje za pośrednictwem białek transportowych

Dabigatran eteksylan jest substratem dla transportera błonowego P-gp. Oczekuje się, że jednoczesne podawanie inhibitorów P-gp (patrz tabela 7) spowoduje zwiększenie stężenia dabigatranu w osoczu. Jeśli nie opisano inaczej, w przypadku jednoczesnego stosowania dabigatranu z silnymi inhibitorami P-gp wymagany jest ścisły nadzór kliniczny (w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości). Zmniejszenie dawki może być wymagane w połączeniu z niektórymi inhibitorami P-gp (patrz punkty 4.2, 4.3, 4.4 i 5.1).

Tabela 7: Interakcje za pośrednictwem białek transportowych

<u>Inhibitory P-gp</u>	
<i>Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)</i>	
Ketokonazol	Ketokonazol zwiększał całkowite wartości $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} dabigatranu 2,38-krotnie i 2,5-krotnie. 2,35-krotnie, odpowiednio, po podaniu jednorazowej dawki doustnej 400 mg oraz 2,53-krotnie i 3,5-krotnie po podaniu jednorazowej dawki doustnej 400 mg. 2,49-krotnie, odpowiednio, po wielokrotnym doustnym podaniu 400 mg ketokonazolu raz na dobę.

Dronedaron	Gdy dabigatran eteksylan i dronedaron były podawane jednocześnie, to wartości $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} dabigatranu wzrosły odpowiednio około 2,4-krotnie i 2,3--krotnie po wielokrotnym podaniu 400 mg dronedaronu na dobę oraz odpowiednio około 2,1- krotnie i 1,9-krotnie po podaniu pojedynczej dawki 400 mg.
Itrakonazol, cyklosporyna	Na podstawie wyników <i>in vitro</i> można oczekiwać podobnego działania jak w przypadku ketokonazolu.
Glecaprevir i pibrentasvir	Wykazano, że jednoczesne stosowanie dabigatranu eteksylanu z ustaloną dawką kombinacji inhibitorów P-gp glekaprewir i pibrentaswir zwiększa ekspozycję na dabigatran i może zwiększać ryzyko krwawienia.
<i>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania</i>	
Takrolimus	W badaniach <i>in vitro</i> stwierdzono, że takrolimus ma podobny poziom działania hamującego na P-gp, jak w przypadku itrakonazolu i cyklosporyny. Dabigatran eteksylan nie był badany klinicznie w skojarzeniu z takrolimusem. Jednak ograniczone dane kliniczne z innym substratem P-gp (ewerolimusem) sugerują, że hamowanie P-gp przez takrolimus jest słabsze niż obserwowane w przypadku silnych inhibitorów P-gp.
<i>Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania (patrz punkty 4.2 i 4.4).</i>	
Werapamil	W przypadku jednoczesnego podawania dabigatranu eteksylanu (150 mg) i werapamilu doustnie, C_{max} i AUC dabigatranu były zwiększone, lecz zakres tych zmian różniła się w zależności od momentu podawania werapamilu i jego postaci farmaceutycznej (patrz punkty 4.2 i 4.4). Największy wzrost ekspozycji na dabigatran obserwowano po podaniu pierwszej dawki werapamilu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu podanej godzinę przed przyjęciem dabigatranu eteksylanu (wzrost C_{max} o około 2,8 razy i AUC o około 2,5 razy). Efekt ten stopniowo zmniejszał się po podaniu postaci o przedłużonym uwalnianiu (wzrost C_{max} o około 1,9 raza i AUC o około 1,7 raza) lub po podaniu wielokrotnych dawek werapamilu (wzrost C_{max} o około 1,6 raza i AUC o około 1,5 raza). Nie zaobserwowano znaczącej interakcji, gdy werapamil podawano 2 godziny po dabigatranie eteksylanie (wzrost C_{max} o około 1,1 raza i AUC o około 1,2 raza). Wynika to z pełnego wchłaniania dabigatranu po 2 godzinach.
Amiodaron	Gdy dabigatran eteksylan podawano jednocześnie z pojedynczą doustną dawką 600 mg amiodaronu, zakres i szybkość wchłaniania amiodaronu i jego aktywnego metabolitu DEA były zasadniczo niezmienione. AUC i C_{max} dabigatranu były zwiększone o ok. odpowiednio 1,6-krotnie i 1,5-krotnie. Ze względu na długi okres półtrwania amiodaronu możliwość wystąpienia interakcji istnieje przez kilka tygodni po odstawieniu amiodaronu (patrz punkty 4.2 i 4.4).
Chinidyna	Chinidynę podawano w dawce 200 mg co 2 godziny do całkowitej dawki 1000 mg. Dabigatran eteksylan podawano dwa razy na dobę przez 3 kolejne dni, trzeciego dnia z chinidyną lub bez niej. $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatranu były zwiększone średnio, odpowiednio 1,53-krotnie i 1,56-krotnie podczas jednoczesnego stosowania chinidyny (patrz punkty 4.2 i 4.4).
Klarytromycyna	Gdy klarytromycyna (500 mg dwa razy na dobę) była podawana razem z dabigatranem eteksylanem u zdrowych ochotników, obserwowano około 1,19--krotne zwiększenie AUC i około 1,15-krotny wzrost C_{max} .

Tikagrelor	Gdy pojedyncza dawka 75 mg dabigatranu eteksylanu była podawana jednocześnie z dawką nasycającą 180 mg tikagreloru, AUC i $C_{\max}$ dabigatranu były zwiększone odpowiednio 1,73-krotnie i 1,95-krotnie. Po wielokrotnym podaniu dawki 90 mg tikagreloru zwiększenie ekspozycji na dabigatran jest 1,56-krotne i 1,46-krotne odpowiednio dla $C_{\max}$ i AUC. Jednoczesne podawanie dawki nasycającej 180 mg tikagreloru i 110 mg dabigatranu eteksylanu (w stanie stacjonarnym) zwiększało AUCτ_{ss} i $C_{\max,ss}$ dabigatranu odpowiednio 1,49-krotnie i 1,65-krotnie w porównaniu z samym dabigatranem eteksylanem w monoterapii. Gdy dawka nasycająca 180 mg tikagreloru została podana 2 godziny po dawce 110 mg dabigatranu eteksylanu (w stanie stacjonarnym), wzrost wartości AUCτ_{ss} i $C_{\max,ss}$ dabigatranu został obniżony do 1,27-krotnego i 1,23-krotnego w porównaniu z dabigatranem eteksylanem w monoterapii. Takie rozłożone w czasie przyjmowanie jest zalecanym sposobem rozpoczynania leczenia tikagrelorem od dawki nasycającej. Jednoczesne podawanie 90 mg tikagreloru dwa razy na dobę (dawka podtrzymująca) z 110 mg dabigatranu eteksylanu zwiększało skorygowane wartości AUCτ_{ss} i $C_{\max,ss}$ dabigatranu, odpowiednio 1,26-krotnie i 1,29-krotnie w porównaniu z dabigatranem eteksylanem w monoterapii.
Posakonazol	Posakonazol również w pewnym stopniu hamuje P-gp, ale nie był badany klinicznie. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania dabigatranu eteksylanu z posakonazolem.
<u>Induktory P-gp</u>	
<i>Należy unikać jednoczesnego stosowania.</i>	
np. ryfampicyna, dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepina lub fenytoina	Oczekuje się, że jednoczesne podawanie spowoduje zmniejszenie stężenia dabigatranu. Wstępne podawanie induktora sondy, ryfampicyny, w dawce 600 mg raz na dobę przez 7 dni zmniejszało szczytową i całkowitą ekspozycję na dabigatran odpowiednio o 65,5% i 67%. Efekt indukujący zmniejszył się, powodując ekspozycję na dabigatran zbliżoną do wartości referencyjnej w 7. dniu po zaprzestaniu leczenia ryfampicyną. Po kolejnych 7 dniach nie zaobserwowano dalszego wzrostu biodostępności.
<u>Inhibitory proteazy, takie jak rytonawir</u>	
<i>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania</i>	
np. rytonawir i jego kombinacje z innymi inhibitorem proteazy	Wpływają one na P-gp (jako inhibitory lub induktory). Nie zostały one zbadane i nie są zatem zalecane do jednoczesnego leczenia dabigatranem eteksylanem.
<u>Substrat P-gp</u>	
Digoksyna	W badaniu przeprowadzonym z udziałem 24 zdrowych osób, gdy dabigatran eteksylan był podawany jednocześnie z digoksyną, nie zaobserwowano zmian w działaniu digoksyny ani istotnych klinicznie zmian w ekspozycji na dabigatran.

Produkty lecznicze przeciwzakrzepowe i produkty lecznicze zapobiegające agregacji płytek krwi

Brak lub istnieje jedynie ograniczone doświadczenie z następującymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia podczas jednoczesnego stosowania z dabigatranem eteksylanem: produkty lecznicze przeciwzakrzepowe, takie jak heparyna niefrakcjonowana (UFH), heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH) i pochodne heparyny (fondaparynuks, desirudyna), trombolityczne produkty lecznicze i antagoniści witaminy K, rywaroksaban lub inne doustne leki przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.3) oraz przeciwplatekcyjne produkty lecznicze, takie jak antagoniści receptora GPIIb/IIIa, tiklopidyna, prasugrel, tikagrelor, dekstran i sulfinpirazon (patrz punkt 4.4).

UFH można podawać w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego lub podczas ablacji cewnikowej migotania przedsionków (patrz punkt 4.3).

Tabela 8: Interakcje z przeciwzakrzepowymi i przeciwplatekcyjnymi produktami leczniczymi.

NLPZ	Wykazano, że w trakcie podawania NLPZ w celu krótkotrwałego leczenia bólu z dabigatranem eteksylanem nie obserwowano zwiększonego ryzyka krwawienia z dabigatranem eteksylanem. W przypadku przewlekłego stosowania w badaniu klinicznym III fazy porównującym dabigatran z warfaryną w zapobieganiu udaru mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków (RE-LY), leki z grupy NLPZ zwiększały ryzyko krwawienia o około 50%.
Klopidogrel	U młodych, zdrowych ochotników płci męskiej jednoczesne podawanie dabigatranu eteksylanu i klopidogrelu nie powodowało dalszego wydłużenia czasu krwawienia włóśniakowego w porównaniu z monoterapią klopidogrelem. Ponadto, $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatranu oraz pomiary krzepliwości dla działania dabigatranu lub hamowanie agregacji płytek krwi jako miara działania klopidogrelu pozostały zasadniczo niezmiennione w porównaniu z leczeniem skojarzonym i odpowiednimi monoterapiami. Przy dawce nasycającej 300 mg lub 600 mg klopidogrelu, $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatranu były zwiększone o około 30-40% (patrz punkt 4.4).
ASA	Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego i dabigatranu eteksylanu w dawce 150 mg dwa razy na dobę może zwiększać ryzyko wystąpienia krwawienia z 12% do 18% i 24% w przypadku stosowania odpowiednio 81 mg i 325 mg kwasu acetylosalicylowego.
LMWH	Jednoczesne stosowanie LMWH, takich jak enoksaparyna i dabigatran eteksylan, nie zostało szczegółowo zbadane. Po zmianie z trzydniowego leczenia enoksaparyną podawaną podskórnie raz na dobę w dawce 40 mg, 24 godziny po podaniu ostatniej dawki enoksaparyny ekspozycja na dabigatran była nieco mniejsza niż po podaniu samej dawki dabigatranu eteksylanu (pojedyncza dawka 220 mg). Wyższą aktywność anty-FXa/FIIa obserwowano po podaniu dabigatranu eteksylanu po wstępnym leczeniu z enoksaparyną w porównaniu do aktywności po leczeniu tylko dabigatranem eteksylanem. Uważa się, że jest to spowodowane efektem przeniesienia leczenia enoksaparyną i nie ma znaczenia klinicznego. Wyniki pozostałych testów przeciwzakrzepowych związane z dabigatranem nie zmieniły się istotnie pod wpływem wstępnego leczenia enoksaparyną.

Inne interakcje

Tabela 9: Inne interakcje.

<i>Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI)</i>
--

SSRI, SNRI	SSRI i SNRI zwiększały ryzyko krwawienia we wszystkich grupach leczonych w badaniu III fazy. Badanie kliniczne porównujące dabigatran z warfaryną w profilaktyce udaru mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków (RE-LY).
<u>Substancje wpływające na pH żołądka</u>	
Pantoprazol	Gdy dabigatran eteksylan podawano jednocześnie z pantoprazolem, obserwowano zmniejszenie stężenia dabigatranu w surowicy. Zaobserwowano AUC wynoszące około 30%. Pantoprazol i inne inhibitory pompy protonowej (IPP) były podawane jednocześnie z dabigatranem eteksylanem w badaniach klinicznych, a jednoczesne leczenie IPP nie wydawało się zmniejszać skuteczności dabigatranu eteksylanu.
Ranitydyna	Podawanie ranitydyny razem z dabigatranem eteksylanem nie miało klinicznie istotnego wpływu na

Interakcje związane z profilem metabolicznym dabigatranu eteksylanu i dabigatranu

Dabigatran eteksylan i dabigatran nie są metabolizowane przez układ cytochromu P450 i nie mają wpływu w badaniach *in vitro* na ludzkie enzymy cytochromu P450. W związku z tym nie oczekuje się powiązanych interakcji produktów leczniczych z dabigatranem.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia dabigatranem eteksylanem.

Ciąża

Dane dotyczące stosowania dabigatranu eteksylanu u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla ludzi jest nieznane. Dabigatran eteksylan nie powinien być stosowany w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie ma danych klinicznych dotyczących wpływu dabigatranu na niemowlęta podczas karmienia piersią. Podczas leczenia dabigatranem eteksylanem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących ludzi.

W badaniach na zwierzętach zaobserwowano wpływ na płodność samic w postaci zmniejszenia liczby implantacji i zwiększenia utraty przedimplantacyjnej w dawce 70 mg/kg (co odpowiada 5-krotnie wyższemu poziomowi ekspozycji w osoczu w porównaniu z pacjentami). Nie zaobserwowano żadnego innego wpływu na płodność kobiet. Nie zaobserwowano wpływu na płodność mężczyzn. Przy dawkach, które były toksyczne dla matek (co odpowiada 5- do 10-krotnie wyższemu poziomowi narażenia w osoczu w porównaniu z pacjentami), u szczurów i królików zaobserwowano zmniejszenie masy ciała płodu i żywotności zarodka i płodu wraz ze wzrostem zmian płodowych. W badaniu przed i po urodzeniu

zaobserwowano wzrost śmiertelności płodów przy dawkach toksycznych dla matek (dawka odpowiadająca poziomowi narażenia w osoczu 4-krotnie wyższemu niż obserwowany u pacjentów).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Dabigatran eteksylan nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Dabigatran eteksylan był oceniany w badaniach klinicznych łącznie u około 64 000 pacjentów; w tym około 35 000 pacjentów było leczonych dabigatranem eteksylanem.

W aktywnie kontrolowanych badaniach profilaktyki VTE 6 684 pacjentów leczono dawką 150 mg lub 220 mg dabigatranu eteksylanu na dobę.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były krwawienia występujące u około 14% pacjentów; częstość występowania dużych krwawień (w tym krwawień w miejscu rany) wynosi mniej niż 2%.

Mimo rzadkiej częstości występowania w badaniach klinicznych, może wystąpić duże lub silne krwawienie, które niezależnie od lokalizacji może prowadzić do niepełnosprawności, zagrożenia życia, a nawet zgonu.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Tabela 10 przedstawia działania niepożądane uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów (SOC) oraz częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 10: Działania niepożądane.

Klasyfikacja układów i narządów/ Zalecany termin	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Spadek stężenia hemoglobiny	Często
Niedokrwistość	Niezbyt często
Spadek hematokrytu	Niezbyt często
Małopłytkowość	Rzadko
Neutropenia	Nieznana
Agranulocytoza	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nadwrażliwość na lek	Niezbyt często
Reakcja anafilaktyczna	Rzadko
Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
Pokrzywka	Rzadko
Wysypka	Rzadko
Świąd	Rzadko
Skurcz oskrzeli	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	
Krwotok wewnątrzczaszkowy	Rzadko
Zaburzenia układu naczyniowego	
Krwiak	Niezbyt często

Krwotok z rany	Niezbyt często
Krwotok	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Krwawienie z nosa	Niezbyt często
Krwioplucie	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	
Krwotok z przewodu pokarmowego	Niezbyt często
Krwotok z odbytnicy	Niezbyt często
Krwotok z żyłaków odbytu	Niezbyt często
Biegunka	Niezbyt często
Nudności	Niezbyt często
Wymioty	Niezbyt często
Wrzód żołądka lub jelit, w tym owrzodzenie przełyku	Rzadko
Zapalenie żołądka i przełyku	Rzadko
Refluks żołądkowo-przełykowy	Rzadko
Ból brzucha	Rzadko
Niestrawność	Rzadko
Dysfagia	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieprawidłowa czynność wątroby/Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	Często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Niezbyt często
Hiperbilirubinemia	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Krwotok do skóry	Niezbyt często
Łysienie	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Krwiak wewnątrzstawowy	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i układu moczowego	
Krwotok w obrębie układu moczowo-płciowego, w tym krwimocz	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	Rzadko
Krwotok w miejscu cewnikowania	Rzadko
Krwisty wyciek	Rzadko
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Krwotok urazowy	Niezbyt często
Krwiak po zabiegu	Niezbyt często
Krwotok po zabiegu	Niezbyt często
Wyciek po zabiegu	Niezbyt często
Wydzielina z rany	Niezbyt często
Krwotok w miejscu nacięcia	Rzadko
Niedokrwistość pooperacyjna	Rzadko
Procedury chirurgiczne i medyczne	
Drenaż ran	Rzadko
Drenaż po zabiegu	Rzadko

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w postaci krwawień

Ze względu na farmakologiczny sposób działania, stosowanie dabigatranu eteksylanu może być związane ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia z dowolnej tkanki lub narządu. Objawy przedmiotowe i podmiotowe oraz ich nasilenie (w tym skutek śmiertelny) będą się różnić w zależności od umiejscowienia i stopnia lub rozległości krwawienia i/lub niedokrwistości. W badaniach klinicznych krwawienia z błon śluzowych (np. układu pokarmowego, układu moczowo-płciowego) obserwowano częściej podczas długotrwałego leczenia dabigatranem eteksylanem w porównaniu z leczeniem VKA. W związku z tym, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mają wartość w wykrywaniu krwawień utajonych. Ryzyko krwawień może być zwiększone w niektórych grupach pacjentów, np. u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i/lub jednocześnie leczonych lekami wpływającymi na hemostazę lub silnymi inhibitorami P-gp (patrz punkt 4.4 Ryzyko krwotoku). Objawami powikłań krwotocznych mogą być osłabienie, bledność, zawroty głowy, ból głowy lub niewyjaśniony obrzęk, duszność i niewyjaśniony wstrząs.

W przypadku dabigatranu eteksylanu zgłaszano znane powikłania krwawienia, takie jak zespół ciasnoty międzypowięziowej i ostra niewydolność nerek spowodowana obniżoną perfuzją oraz nefropatia związana ze stosowaniem leków przeciwzakrzepowych u pacjentów z predysponującymi czynnikami ryzyka. W związku z tym podczas oceny stanu pacjenta leczonego przeciwzakrzepowo należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia krwotoku. W przypadku niekontrolowanego krwawienia u dorosłych pacjentów dostępny jest swoisty czynnik odwracający działanie dabigatranu, idarucyzumab (patrz punkt 4.9).

Tabela 11 przedstawia liczbę (%) pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane w postaci krwawienia w okresie leczenia we wskazaniu pierwotnego zapobiegania żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej po operacji wymiany stawu biodrowego lub kolanowego w dwóch kluczowych badaniach klinicznych, w zależności od dawki.

Tabela 11: Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane w postaci krwawienia

	Dabigatran eteksylan 150 mg N (%)	Dabigatran eteksylan 220 mg N (%)	Enoksaparyna N (%)
Pacjenci leczenia	1 866 (100,0)	1 825 (100,0)	1 848 (100,0)
Duże krwawienie	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Każde krwawienie	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Agranulocytoza i neutropenia

Agranulocytoza i neutropenia były zgłaszane bardzo rzadko podczas stosowania dabigatranu eteksylanu w okresie po wprowadzeniu. Ponieważ działania niepożądane są zgłaszane w ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu w populacji o nieokreślonej wielkości, nie jest możliwe dokładne określenie ich częstości występowania. Częstość zgłaszania oszacowano na 7 zdarzeń na 1 milion pacjentolat w przypadku agranulocytozy i 5 zdarzeń na 1 milion pacjentolat w przypadku neutropenii.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania dabigatranu eteksylanu w leczeniu VTE i zapobieganiu nawrotom VTE u dzieci i młodzieży badano w dwóch badaniach III fazy (DIVERSITY i 1160,108). Łącznie 328 dzieci i młodzieży było leczonych dabigatranem eteksylanem. Pacjenci otrzymywali dostosowane do wieku i

masy ciała dawki dabigatranu eteksylanu w postaci farmaceutycznej odpowiedniej dla wieku.

Ogólnie rzecz biorąc, oczekuje się, że profil bezpieczeństwa u dzieci będzie taki sam jak u dorosłych.

Ogółem działania niepożądane wystąpiły u 26% dzieci i młodzieży leczonych dabigatranem eteksylanem z powodu VTE i w celu zapobiegania nawrotom VTE.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 12 przedstawia działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach dotyczących leczenia ŻChZZ i prewencji nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży.

Zostały one uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów (SOC) i częstotliwości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznane (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 12: Działania niepożądane.

Klasyfikacja układów i narządów/ Zalecany termin.	Częstość
Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niedokrwistość	Często
Spadek stężenia hemoglobiny	Niezbyt często
Małopłytkowość	Często
Spadek hematokrytu	Niezbyt często
Neutropenia	Niezbyt często
Agranulocytoza	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nadwrażliwość na lek	Niezbyt często
Wysypka	Często
Świąd	Niezbyt często
Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
Obrzęk naczynioruchowy	Nieznana
Pokrzywka	Często
Skurcz oskrzeli	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	
Krwotok wewnątrzczaszkowy	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	
Krwiak	Często
Krwotok	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Krwawienie z nosa	Często
Krwioplucie	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Krwotok do przewodu pokarmowego	Niezbyt często
Ból brzucha	Niezbyt często
Biegunka	Często
Niestrawność	Często
Nudności	Często
Krwotok z odbytnicy	Niezbyt często
Krwotok z żyłaków odbytu	Nieznana
Wrzód żołądka lub jelit, w tym owrzodzenie	Nieznana

przełyku	
Zapalenie żołądka i przełyku	Niezbyt często
Refluks żołądkowo-przełykowy	Często
Wymioty	Często
Dysfagia	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieprawidłowa czynność wątroby/ Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	Nieznana
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Często
Hiperbilirubinemia	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Krwotok do skóry	Niezbyt często
Łysienie	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Krwiak wewnątrzstawowy	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Krwotok w obrębie układu moczowo- płciowego, w tym krwiomocz	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	Nieznana
Krwotok w miejscu cewnikowania	Nieznana
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Krwotok urazowy	Niezbyt często
Krwotok w miejscu nacięcia	Nieznana

Reakcje w postaci krwawień

W dwóch badaniach III fazy dotyczących wskazań do leczenia ŻChZZ i zapobiegania nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży u 7 pacjentów (2,1%) wystąpiło duże krwawienie, u 5 pacjentów (1,5%) klinicznie istotne inne niż duże krwawienie, a u 75 pacjentów (22,9%) małe krwawienie. Częstość występowania krwawień była ogólnie wyższa w najstarszej grupie wiekowej (od 12 do < 18 lat: 28,6%) niż w młodszych grupach wiekowych (od urodzenia do < 2 lat: 23,3%; od 2 do < 12 lat: 16,2%). Duże lub ciężkie krwawienie, niezależnie od lokalizacji, może prowadzić do niepełnosprawności, zagrożenia życia, a nawet śmierci.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Dawki dabigatranu eteksyłanu większe niż zalecane narażają pacjenta na zwiększone ryzyko krwawienia.

W przypadku podejrzenia przedawkowania, testy krzepliwości mogą pomóc w określeniu ryzyka krwawienia (patrz punkty 4.4 i 5.1). Skalibrowany ilościowy test dTT lub powtarzane pomiary dTT

pozwalają przewidzieć czas, w którym zostaną osiągnięte określone poziomy dabigatranu (patrz punkt 5.1), również w przypadku rozpoczęcia dodatkowych działań, np. dializy.

Nadmierna działanie przeciwzakrzepowe może wymagać przerwania leczenia dabigatranem eteksylanem. Ponieważ dabigatran jest wydalany głównie przez nerki, należy utrzymywać odpowiednią diurezę. Ponieważ stopień wiązania z białkami jest niski, dabigatran może być usuwany z organizmu za pomocą dializy; istnieje ograniczone dane kliniczne wykazujące przydatność tego podejścia w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.2).

Postępowanie w przypadku powikłań krwawienia

W przypadku powikłań krwotocznych konieczne jest przerwanie leczenia dabigatranem eteksylanem i zbadanie źródła krwawienia. W zależności od sytuacji klinicznej należy podjąć odpowiednie leczenie wspomagające, takie jak chirurgiczna hemostaza i przetoczenie objętości krwi, według decyzji lekarza przepisującego lek.

Dla dorosłych pacjentów w sytuacjach, gdy wymagane jest szybkie odwrócenie przeciwzakrzepowego działania dabigatranu, dostępny jest swoisty środek odwracający (idarucyzumab) antagonizujący farmakodynamiczne działanie dabigatranu. Skuteczność i bezpieczeństwo idarucyzumabu nie zostały ustalone u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4).

Można wziąć pod uwagę koncentraty czynników krzepnięcia (aktywowane lub nieaktywowane) lub rekombinowany czynnik VIIa. Istnieją pewne dowody eksperymentalne potwierdzające rolę tych produktów leczniczych w odwracaniu przeciwzakrzepowego działania dabigatranu, ale dane na temat ich przydatności w warunkach klinicznych, a także na temat możliwego ryzyka nawrotu choroby zakrzepowo-zatorowej są bardzo ograniczone. Testy krzepnięcia mogą stać się niewiarygodne po podaniu sugerowanych koncentratów czynników krzepnięcia. Należy zachować ostrożność podczas interpretacji tych testów. Należy również rozważyć podanie koncentratów płytek krwi w przypadku trombocytopenii lub stosowania długo działających leków przeciwplatek. Wszelkie leczenie objawowe powinno być prowadzone zgodnie z oceną lekarza.

W zależności od lokalnej dostępności, w przypadku poważnych krwawień należy rozważyć konsultację z ekspertem ds. krzepnięcia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe, bezpośrednie inhibitory trombiny, kod ATC: B01AE07.

Mechanizm działania

Dabigatran eteksylan jest niskocząsteczkowym prolekiem, który nie wykazuje działania farmakologicznego. Po podaniu doustnym dabigatran eteksylan jest szybko wchłaniany i przekształcany do dabigatranu w wyniku hydrolizy katalizowanej przez esterazę hydrolizy w osoczu i wątrobie. Dabigatran jest silnym, kompetycyjnym, odwracalnym bezpośrednim inhibitorem trombiny i jest główną substancją czynną znajdującą się w osoczu.

Ponieważ trombina (proteaza serynowa) umożliwia przekształcenie fibrynogenu w fibrynę podczas kaskady krzepnięcia, jej zahamowanie zapobiega powstawaniu zakrzepów. Dabigatran hamuje wolną trombinę, trombinę związaną z fibryną i agregację płytek indukowaną trombiną.

Działanie farmakodynamiczne

Badania na zwierzętach prowadzone *in vivo* i *ex vivo* wykazały skuteczność i aktywność przeciwzakrzepową dabigatranu po podaniu dożylnym i dabigatranu eteksylanu po podaniu doustnym w różnych zwierzęcych modelach zakrzepicy.

Istnieje związek między stężeniem dabigatranu w osoczu a działaniem przeciwzakrzepowym na podstawie badań klinicznych II fazy. Dabigatran wydłuża czas trombinowy (TT), ECT i aPTT.

Skalibrowany ilościowe badanie trombinowego krzepnięcia w rozcieńczonym osoczu TT (dTT) zapewnia oszacowanie stężenia dabigatranu w osoczu, które można porównać z oczekiwanym stężeniem dabigatranu w osoczu. Gdy skalibrowany test dTT daje wynik stężenia dabigatranu w osoczu na poziomie lub poniżej granicy oznaczalności, należy rozważyć wykonanie dodatkowego testu krzepnięcia, takiego jak TT, ECT lub aPTT.

ECT może zapewnić bezpośredni pomiar aktywności bezpośrednich inhibitorów trombiny.

Badanie aPTT jest powszechnie dostępne i zapewnia przybliżone wskazanie intensywności działania przeciwzakrzepowego dabigatranu. Badanie aPTT ma jednak ograniczoną czułość i nie nadaje się do precyzyjnego ilościowego określania działania przeciwzakrzepowego, zwłaszcza przy wysokich stężeniach dabigatranu w osoczu. Chociaż wysokie wartości aPTT należy interpretować z ostrożnością, wysoka wartość aPTT wskazuje, że u pacjenta występuje antykoagulacja.

Ogólnie można założyć, że te badania działania przeciwzakrzepowego mogą odzwierciedlać stężenie dabigatranu i mogą dostarczać wskazówek do oceny ryzyka krwawienia, tj. przekroczenie 90. percentyla minimalnych stężeń dabigatranu lub badanie krzepnięcia, takiego jak aPTT mierzony na poziomie minimalnym (wartości graniczne aPTT patrz punkt 4.4, tabela 4), jest uważane za związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia.

Prewencja pierwotna ŻChZZ w chirurgii ortopedycznej

Średnie geometryczne szczytowe stężenie dabigatranu w osoczu w stanie stacjonarnym (po 3. dniach), mierzone około 2 godziny po podaniu 220 mg dabigatranu eteksylanu, wynosiło 70,8 ng/ml, z zakresem 35,2- 162 ng/ml (25- 75. percentyl). Średnie geometryczne najniższego stężenia dabigatranu, mierzone pod koniec okresu dawkowania (tj. 24 godziny po podaniu dawki 220 mg dabigatranu), wynosiło średnio 22,0 ng/ml, z zakresem 13,0- 35,7 ng/ml (25- 75. percentyl).

W dedykowanym badaniu przeprowadzonym wyłącznie u pacjentów z nasileniem umiarkowanym zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny, CrCL 30- 50 ml/min) leczonych dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg na dobę, średnie geometryczne najniższego stężenia dabigatranu, mierzone pod koniec okresu dawkowania, wynosiło średnio 47,5 ng/ml, z zakresem 29,6- 72,2 ng/ml (zakres 25- 75. percentyla).

U pacjentów leczonych w celu zapobiegania ŻChZZ po operacji wymiany stawu biodrowego lub kolanowego dabigatranem eteksylanem w dawce 220 mg raz na dobę,

- 90. percentyl stężenia dabigatranu w osoczu wynosił 67 ng/ml, mierzony w punkcie końcowym (20- 28 godzin po poprzedniej dawce) (patrz punkty 4.4 i 4.9),
- 90. percentyl aPTT w punkcie krytycznym (20- 28 godzin po poprzedniej dawce) wynosił 51 sekund, co stanowiłoby 1,3-krotność górnej granicy normy.

Nie mierzono ECT u pacjentów leczonych w celu zapobiegania ŻChZZ po operacji wymiany stawu biodrowego lub kolanowego dabigatranem eteksylanem w dawce 220 mg raz na dobę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Pochodzenie etniczne

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic etnicznych między pacjentami rasy białej, rasy czarnej, pochodzenia latynoamerykańskiego, rasy żółtej.

Badania kliniczne dotyczące zapobiegania ŻChZZ po rozległych operacjach wymiany stawów

W dwóch dużych randomizowanych, równoległych badaniach z podwójnie ślepą próbą, potwierdzających wielkość dawki, pacjenci poddawani planowym rozległym operacjom ortopedycznym (jedna operacja wymiany stawu kolanowego i jedna operacja wymiany stawu biodrowego) otrzymywali 75 mg lub 110 mg dabigatranu eteksylanu w ciągu 1 do 4 godzin od zakończenia operacji, a następnie 150 mg lub 220 mg raz na dobę o ile zapewniono hemostazę lub enoksaparynę w dawce 40 mg w dniu poprzedzającym operację, a następnie codziennie.

W badaniu RE-MODEL (wymiana stawu kolanowego) leczenie trwało 6 do 10 dni, a w badaniu RE--NOVATE (wymiana stawu biodrowego) 28 do 35 dni. Łącznie leczono odpowiednio 2 076 pacjentów (kolano) i 3 494 (biodro).

Pierwszorzędowym punktem końcowym w obu badaniach była złożona całkowita VTE (w tym zatorowość płucna (PE), proksymalna i dystalna zakrzepica żył głębokich (DVT), niezależnie od tego, czy objawowa, czy bezobjawowa wykryta w rutynowej wenografii) oraz śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny. Złożona poważna VTE (w tym PE i proksymalna DVT, niezależnie od objawów lub bezobjawowych wykrytych w rutynowej wenografii) i śmiertelność związana z VTE stanowiły drugorzędowy punkt końcowy i są uważane za mające większe znaczenie kliniczne.

Wyniki obu badań wykazały, że działanie przeciwzakrzepowe dabigatranu eteksylanu w dawkach 220 mg i 150 mg było statystycznie nie gorsze niż enoksaparyny w odniesieniu do całkowitej VTE i śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny. Oszacowanie punktowe częstości występowania dużych epizodów VTE i śmiertelności związanej z VTE dla dawki 150 mg było nieco gorsze niż w przypadku enoksaparyny (tabela 13). Lepsze wyniki zaobserwowano w przypadku dawki 220 mg, gdzie punktowe oszacowanie częstości występowania poważnej VTE było nieco lepsze niż w przypadku enoksaparyny (tabela 13).

Badania kliniczne przeprowadzono w populacji pacjentów w średnim wieku > 65 lat.

W badaniach klinicznych fazy 3 nie stwierdzono różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania pomiędzy mężczyznami i kobietami.

W badanej populacji pacjentów RE-MODEL i RE-NOVATE (5 539 leczonych pacjentów) u 51% występowało nadciśnienie tętnicze, u 9% cukrzyca, u 9% choroba wieńcowa, i u 20% niewydolność żylna w wywiadzie. Żadna z tych chorób nie wykazywała wpływu na wynik działania dabigatranu w zapobieganiu VTE lub częstości krwawień.

Dane dotyczące głównego punktu końcowego epizodu VTE i śmiertelności związanej z VTE były jednorodne w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności i przedstawiono je w tabeli 13.

Dane dotyczące punktu końcowego dużego epizodu VTE i śmiertelności z wszystkich przyczyn przedstawiono w tabeli 14.

Dane dla ocenianych punktów końcowych dotyczących dużych krwawień przedstawiono w tabeli 15 poniżej.

Tabela 13: Analiza dużego epizodu ŻChZZ i śmiertelności związanej z ŻChZZ w okresie leczenia w badaniach RE-MODEL i RE-NOVATE dotyczących chirurgii ortopedycznej.

Badanie	Dabigatran eteksylan 220 mg	Dabigatran eteksylan 150 mg	Enoksaparyna 40 mg
RE-NOVATE (biodro)			
N	909	888	917

Częstość występowania (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do enoksaparyny	0,78	1,09	
95% CI	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (kolano)			
N	506	527	511
Częstość występowania (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do enoksaparyny	0,73	1,08	
95% CI	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

Tabela 14: Analiza łącznych epizodów VTE i wszystkich przyczyn w okresie leczenia w grupie RE-NOVATE i badania chirurgii ortopedycznej RE-MODEL.

Badanie	Dabigatran eteksylan 220 mg	Dabigatran eteksylan 150 mg	Enoksaparyna 40 mg
RE-NOVATE (biodro)			
N	880	874	897
Częstość występowania (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do enoksaparyny	0,9	1,28	
95% CI	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (kolano)			
N	503	526	512
Częstość występowania (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do enoksaparyny	0,97	1,07	
95% CI	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Tabela 15: Incydent dużych krwawień w zależności od leczenia w poszczególnych badaniach RE-MODEL i RE-NOVATE.

Badanie	Dabigatran eteksylan 220 mg	Dabigatran eteksylan 150 mg	Enoksaparyna 40 mg
RE-NOVATE (biodro)			
Leczeni pacjenci N	1 146	1 163	1 154
Liczba MBE N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (kolano)			
Leczeni pacjenci N	679	703	694
Liczba MBE N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Badania kliniczne dotyczące zapobiegania chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z protezami zastawek serca

W badaniu II fazy badano dabigatran eteksylan i warfarynę u łącznie 252 pacjentów po niedawno przebytej operacji wszczepienia zastawki mechanicznej serca (tj. w trakcie obecnego pobytu w szpitalu) oraz u pacjentów, którzy otrzymali mechaniczną wymianę zastawki serca ponad trzy miesiące temu. W przypadku stosowania dabigatranu eteksylanu zaobserwowano więcej zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (głównie udarów i objawowej/ bezobjawowej zakrzepicy protezy zastawki) oraz więcej przypadków krwawienia niż w przypadku stosowania warfaryny. U pacjentów we wczesnym okresie pooperacyjnym duże krwawienia objawiały się głównie jako krwotoczne wysięki osierdziowe, szczególnie u pacjentów, u których stosowanie dabigatranu eteksylanu rozpoczęło wcześniej (tj. w 3. dniu) po operacji wymiany zastawki serca (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Badania kliniczne dotyczące zapobiegania ŻChZZ po rozległych operacjach wymiany stawów

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedkładania wyników badań dabigatranu eteksylanu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu zdarzeniom zakrzepowo-zatorowym we wskazaniu profilaktyki pierwotnej ŻChZZ u pacjentów poddanych planowej operacji całkowitej wymiany stawu biodrowego lub całkowitej wymiany stawu kolanowego (informacje na temat stosowania w pediatrii, patrz punkt 4.2).

Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży

Badanie DIVERSITY przeprowadzono w celu wykazania skuteczności i bezpieczeństwa dabigatranu eteksylanu w porównaniu ze standardową opieką (SOC) w leczeniu ŻChZZ u dzieci i młodzieży od urodzenia do wieku poniżej 18 lat. Badanie zostało zaprojektowane jako otwarte, randomizowane, prowadzone w grupach równoległych, mających na celu potwierdzenie nie mniejszej skuteczności (ang. „non-inferiority”). Pacjenci włączeni do badania byli randomizowani według schematu 2:1 do grupy przyjmującej dabigatran eteksylan w postaci farmaceutycznej odpowiedniej dla wieku (kapsułki, powlekane granulki lub roztwór doustny) (dawki dostosowane do wieku i masy ciała) albo do standardowego leczenia obejmującego heparyny niskocząsteczkowe (LMWH) lub antagonistów witaminy K (VKA) lub fondaparynuksu (1 pacjent w wieku 12 lat). Pierwszorzędownym punktem końcowym był złożony punkt końcowy obejmujący pacjentów z całkowitym rozpuszczeniem zakrzepu, brakiem nawrotów ŻChZZ i brakiem zgonów związanych z ŻChZZ. Kryteria wykluczenia obejmowały aktywne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu i ropień wewnątrzczaszkowy.

Łącznie randomizacją objęto 267 pacjentów. Spośród nich 176 pacjentów było leczonych dabigatranem eteksylanem, a 90 pacjentów zgodnie z standardowym leczeniem (1 randomizowany pacjent nie był leczony). 168 pacjentów było w wieku od 12 do mniej niż 18 lat, 64 pacjentów w wieku od 2 do mniej niż 12 lat, a 35 pacjentów było młodszych niż 2 lata.

Spośród 267 randomizowanych pacjentów 81 pacjentów (45,8%) w grupie dabigatranu eteksylanu i 38 pacjentów (42,2%) w grupie SOC spełniło kryteria złożonego pierwszorzędownego punktu końcowego (całkowite ustąpienie skrzepliny, brak nawrotów VTE i brak VTE związanej ze śmiertelnością). Odpowiednia różnica wskaźników wykazała, że dabigatran eteksylan nie był gorszy od SOC. Ogólnie rzecz biorąc, spójne wyniki zaobserwowano również w podgrupach: nie było istotnych różnic w efekcie leczenia w podgrupach według wieku, płci, regionu i obecności niektórych czynników ryzyka. Dla 3 różnych warstw wiekowych odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pierwszorzędowny punkt końcowy skuteczności w grupach dabigatranu eteksylanu i SOC wynosił odpowiednio 13/22 (59,1%) i 7/13 (53,8%) dla pacjentów od urodzenia do < 2 lat, 21/43 (48,8%) i 12/21 (57,1%) dla pacjentów w wieku od 2 do < 12 lat oraz 47/112 (42,0%) i 19/56 (33,9%) dla pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat.

Duże krwawienie odnotowano u 4 pacjentów (2,3%) w grupie otrzymującej dabigatran eteksylan i u 2 pacjentów (2,2%) w grupie otrzymującej SOC. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w czasie do wystąpienia pierwszego poważnego krwawienia. Trzydziestu ośmiu pacjentów (21,6%) w ramieniu dabigatranu eteksylanu i 22 pacjentów (24,4%) w ramieniu SOC miało jakiekolwiek orzeczone

krwawienie, z których większość sklasyfikowano jako niewielkie. Łączny punkt końcowy w postaci dużego krwawienia (MBE) lub klinicznie istotnego krwawienia innego niż duże (CRNM) (podczas leczenia) odnotowano u 6 (3,4%) pacjentów w grupie dabigatranu eteksylanu i 3 (3,3%) pacjentów w grupie SOC.

Przeprowadzono otwarte, jednoramienne, prospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe badanie III fazy (1160,108) w celu oceny bezpieczeństwa dabigatranu eteksylanu w zapobieganiu nawracającej VTE u pacjentów pediatrycznych w wieku od urodzenia do mniej niż 18 lat. Do badania mogli zostać włączeni pacjenci, którzy wymagali dalszej antykoagulacji z powodu obecności klinicznego czynnika ryzyka po zakończeniu wstępnego leczenia potwierdzonej VTE (przez co najmniej 3 miesiące) lub po zakończeniu badania DIVERSITY. Kwalifikujący się pacjenci otrzymywali dostosowane do wieku i masy ciała dawki odpowiedniego dla wieku preparatu (kapsułki, powlekane granulki lub roztwór doustny) dabigatranu eteksylanu do czasu ustąpienia klinicznego czynnika ryzyka lub maksymalnie do 12 miesięcy. Pierwszorzędowe punkty końcowe badania obejmowały nawrót VTE, poważne i drobne krwawienia oraz śmiertelność (ogólną i związaną ze zdarzeniami zakrzepowymi lub zakrzepowo-zatorowymi) po 6 i 12 miesiącach. Zdarzenia końcowe były oceniane przez niezależny, zaślepiiony komitet oceniający.

Ogółem do badania włączono 214 pacjentów, w tym 162 pacjentów w grupie wiekowej 1 (od 12 do mniej niż 18 lat), 43 pacjentów w grupie wiekowej 2 (od 2 do mniej niż 12 lat) i 9 pacjentów w grupie wiekowej 3 (od urodzenia do mniej niż 2 lat). W okresie leczenia u 3 pacjentów (1,4%) wystąpiła potwierdzona orzeczeniem nawracająca ŻChZZ w ciągu pierwszych 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Przypadki krwawienia potwierdzone orzeczeniem w okresie leczenia zgłoszono u 48 pacjentów (22,5%) w ciągu pierwszych 12 miesięcy. Większość krwawień miała niewielkie nasilenie. U 3 pacjentów (1,4%) w ciągu pierwszych 12 miesięcy wystąpiło poważne krwawienie potwierdzone orzeczeniem. U 3 pacjentów (1,4%) w ciągu pierwszych 12 miesięcy zgłoszono krwawienie z CRNM potwierdzone orzeczeniem. Nie wystąpiły zgony w trakcie leczenia. W okresie leczenia u 3 pacjentów (1,4%) wystąpił zespół pozakrzepowy (PTS) lub pogorszenie PTS w ciągu pierwszych 12 miesięcy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym dabigatran eteksylan jest szybko i całkowicie przekształcany do dabigatranu, który jest aktywną postacią leku w osoczu. Rozszczepienie proleku dabigatranu eteksylanu przez hydrolizę katalizowaną esterazą do aktywnej zasady dabigatranu jest dominującą reakcją metaboliczną. Bezwzględna biodostępność dabigatranu po doustnym podaniu dabigatranu eteksylanu wynosiła około 6,5%. Po doustnym podaniu dabigatranu eteksylanu u zdrowych ochotników profil farmakokinetyczny dabigatranu w osoczu charakteryzuje się szybkim wzrostem stężenia w osoczu z C_{max} osiąganym w ciągu 0,5 i 2,0 godzin po podaniu.

Wchłanianie

Badanie oceniające pooperacyjne wchłanianie dabigatranu eteksylanu po upływie 1-3 godzin od zabiegu chirurgicznego, wykazało stosunkowo powolne wchłanianie w porównaniu z wchłanianiem u zdrowych ochotników, wykazując łagodny profil stężenia w osoczu w czasie bez wysokich szczytowych stężeń w osoczu. Maksymalne stężenie w osoczu są osiągane po 6 godzinach od podania w okresie pooperacyjnym ze względu na czynniki przyczyniające się, takie jak znieczulenie, niedowład żołądkowo-jelitowy i efekty zabiegu chirurgicznego niezależne od postaci doustnego produktu leczniczego. W kolejnym badaniu wykazano, że powolne i opóźnione wchłanianie występuje zwykle tylko w dniu zabiegu chirurgicznego. W kolejnych dniach wchłanianie dabigatranu jest szybkie, a maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest w ciągu 2 godziny po podaniu produktu leczniczego.

Pokarm nie wpływa na biodostępność dabigatranu eteksylanu, ale wydłuża czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w osoczu o 2 godziny.

C_{max} i AUC były proporcjonalne do dawki.

Biodostępność po podaniu doustnym może być zwiększona o 75% po podaniu pojedynczej dawki i o 37% w stanie stacjonarnym w porównaniu z referencyjnym preparatem w postaci kapsułek, gdy peletki są przyjmowane bez otoczki z hydroksypropylometylocelulozy (HPMC). W związku z tym podczas stosowania klinicznego należy zawsze zachować integralność kapsułek HPMC, aby uniknąć niezamierzonego zwiększenia biodostępności dabigatranu eteksylanu (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Zaobserwowano małe (34- 35%) niezależne od stężenia wiązanie dabigatranu z białkami ludzkiego osocza. Objętość dystrybucji dabigatranu wynosząca 60- do 70 L przekraczała objętość całkowitej ilości wody zawartej w organizmie, co wskazuje na umiarkowaną dystrybucję dabigatranu w tkankach.

Metabolizm

Metabolizm i wydalanie dabigatranu badano po podaniu pojedynczej dożylniej dawki radioznakowanego dabigatranu u zdrowych mężczyzn. Po podaniu dożylnym radioaktywność pochodząca z dabigatranu była eliminowana głównie z moczem (85%). Wydalanie z kałem stanowiło 6% podanej dawki. Stopień odzysku całkowitej radioaktywności wahał się od 88 do 94% podanej dawki w ciągu 168 godzin od jej podania.

Dabigatran podlega koniugacji, tworząc farmakologicznie aktywne acyloglukuronidy. Istnieją cztery izomery pozycyjne, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acyloglukuronid, z których każdy stanowi mniej niż 10% całkowitej ilości dabigatranu w osoczu. Ślady innych metabolitów były wykrywalne tylko przy użyciu bardzo czułych metod analitycznych. Dabigatran jest eliminowany głównie w postaci niezmienionej z moczem, z szybkością około 100 ml/min odpowiadającą współczynnikowi filtracji kłębuszkowej.

Eliminacja

U zdrowych ochotników w podeszłym wieku stężenie dabigatranu w osoczu wykazywało dwuwykładniczy spadek ze średnim końcowym okresem półtrwania wynoszącym 11 godzin. Po podaniu wielokrotnym obserwowano okres półtrwania wynoszący około 12 do 14 godzin. Okres półtrwania był niezależny od dawki. Okres półtrwania wydłuża się w przypadku zaburzeń czynności nerek, jak przedstawiono w tabeli 16.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek

W badaniach fazy I ekspozycja (AUC) na dabigatran po doustnym podaniu dabigatranu eteksylanu jest około 2,7-krotnie większy u dorosłych ochotników z umiarkowaną niewydolnością nerek (CrCL między 30 a 50 ml/min) niż u osób bez niewydolności nerek.

U małej liczby dorosłych ochotników z ciężką niewydolnością nerek (CrCL 10- 30 ml/min) ekspozycja (AUC) na dabigatran była około 6 razy większa, a okres półtrwania około 2 razy dłuższy niż obserwowany w populacji bez niewydolności nerek (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Tabela 16: Okres półtrwania całkowitego dabigatranu u zdrowych pacjentów i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Współczynnik przesączania kłębuszkowego (CrCL, [ml/min]	gMean (gCV%; zakres) okres półtrwania [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)

Dodatkowo, ekspozycję na dabigatran (stężenie minimalne i maksymalne) oceniano w prospektywnym, otwartym, randomizowanym badaniu farmakokinetycznym u pacjentów z NVAF i z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (zdefiniowanymi jako klirens kreatyniny [CrCl] 15- 30 ml/min) otrzymujących dabigatran eteksylan w dawce 75 mg dwa razy na dobę. Schemat ten skutkował średnim geometrycznym stężeniem minimalnym wynoszącym 155 ng/ml (gCV 76,9%), mierzonym bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki oraz średnim geometrycznym stężeniem maksymalnym wynoszącym 202 ng/ml (gCV 70,6%), mierzonym dwie godziny po podaniu ostatniej dawki.

Klirens dabigatranu podczas hemodializy badano u 7 dorosłych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) bez migotania przedsionków. Dializę prowadzono z szybkością przepływu dializatu 700 ml/min, przez cztery godziny i z szybkością przepływu krwi 200 ml/min lub 350- 390 ml/min. Spowodowało to usunięcie odpowiednio od 50% do 60% stężenia dabigatranu. Ilość substancji usuwanej przez dializę jest proporcjonalna do szybkości przepływu krwi do szybkości przepływu krwi 300 ml/min. Działanie przeciwzakrzepowe dabigatranu zmniejszała się wraz ze spadkiem stężenia w osoczu, a procedura nie miała wpływu na zależność PK/PD.

Pacjenci w podeszłym wieku

Specjalne badania farmakokinetyczne fazy I z udziałem pacjentów w podeszłym wieku wykazały wzrost AUC o 40-60% i C_{max} o ponad 25% w porównaniu z pacjentami młodymi.

Wpływ wieku na ekspozycję na dabigatran został potwierdzony w badaniu RE-LY z około 31% wyższym stężeniem minimalnym u pacjentów w wieku ≥ 75 lat i o około 22% niższym stężeniem minimalnym u pacjentów w wieku < 65 lat w porównaniu z pacjentami w wieku od 65 do 75 lat (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaobserwowano zmian w ekspozycji na dabigatran u 12 dorosłych pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (Child-Pugh B) w porównaniu z 12 pacjentami z grupy kontrolnej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Masa ciała

Stężenia minimalne dabigatranu były o około 20% niższe u dorosłych pacjentów o masie ciała > 100 kg w porównaniu z pacjentami o masie ciała 50- 100 kg. Większość (80,8%) badanych należała do kategorii ≥ 50 kg i < 100 kg, przy czym nie stwierdzono wyraźnej różnicy (patrz punkty 4.2 i 4.4). Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące dorosłych pacjentów o masie ciała < 50 kg.

Płeć

Ekspozycja na substancję czynną w badaniach profilaktyki pierwotnej VTE była o około 40% do 50% wyższa u pacjentek i nie zaleca się dostosowywania dawki.

Pochodzenie etniczne

W odniesieniu do farmakokinetyki i farmakodynamiki dabigatranu nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic etnicznych między pacjentami rasy białej, czarnej, pochodzenia latynoamerykańskiego, rasy żółtej

Dzieci i młodzież

Doustne podawanie dabigatranu eteksylanu zgodnie z algorytmem dawkowania określonym w protokole skutkowało ekspozycją w zakresie obserwowanym u dorosłych z DVT / PE. Na podstawie zbiorczej analizy danych farmakokinetycznych z badań DIVERSITY i 1160.108, obserwowane średnie geometryczne wartości minimalne ekspozycji wynosiły 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml i 99,1 ng/ml odpowiednio u pacjentów w wieku od 0 do < 2- lat, od 2 do < 12 lat i od 12 do < 18 lat.

Interakcje farmakokinetyczne

Badania interakcji *in vitro* nie wykazały hamowania lub indukcji głównych izoenzymów cytochromu P450. Zostało to potwierdzone w badaniach *in vivo* z udziałem zdrowych ochotników, którzy nie wykazali żadnych interakcji między tym leczeniem a następującymi substancjami czynnymi: atorwastatyną (CYP3A4), digoksyną (interakcja z transporterem P-gp) i diklofenakiem (CYP2C9).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi w oparciu o konwencjonalne badania farmakologii bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności.

Efekty obserwowane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym wynikały z nadmiernego działania farmakodynamicznego dabigatranu.

Zaobserwowano wpływ na płodność samic w postaci zmniejszenia liczby implantacji i zwiększenia utraty przedimplantacyjnej przy dawce 70 mg/kg (5-krotność poziomu ekspozycji w osoczu u pacjentów).

Przy dawkach, które były toksyczne dla matek (5- do 10-krotność poziomu ekspozycji w osoczu u pacjentów), u szczurów i królików zaobserwowano zmniejszenie masy ciała i żywotności płodów wraz ze wzrostem zmian płodowych. W badaniach przed i po urodzeniu zaobserwowano wzrost śmiertelności płodów przy dawkach toksycznych dla matek (dawka odpowiadająca poziomowi narażenia w osoczu 4- krotnie wyższemu niż obserwowany u pacjentów).

W badaniu toksyczności u młodych osobników przeprowadzonym na szczurach Han Wistar śmiertelność była związana z krwawieniami przy podobnej ekspozycji, przy której krwawienia obserwowano u dorosłych zwierząt. Uważa się, że zarówno u dorosłych, jak i młodych szczurów śmiertelność jest związana z nadmierną aktywnością farmakologiczną dabigatranu w połączeniu z działaniem sił mechanicznych podczas dawkowania i przenoszenia. Dane z badania toksyczności u młodych zwierząt nie wykazały ani zwiększonej wrażliwości na toksyczność, ani toksyczności specyficznej dla młodych zwierząt.

W badaniach toksykologicznych na szczurach i myszach nie wykazano potencjału nowotworowego dabigatranu do maksymalnych dawek 200 mg/kg.

Dabigatran, aktywna część składowa mezylanu dabigatranu eteksylanu, jest trwały w środowisku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Kwas winowy
Hydroksypropyloceluloza
Talk
Hypromeloza

Otoczka kapsułki

Potasu chlorek

Karagen

Tytanu dwutlenek (E171)

Hypromeloza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blister

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister

Blister OPA-Aluminium-PVC/Aluminium zawierający 10, 30 lub 60 kapsułek twardych.

Perforowane blistry OPA-Aluminium-PVC/Aluminium zawierające 10 x 1, 30 x 1 i 60 x 1 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 luty 2024 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dabigatran Eteksylan Teva 110 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 110 mg dabigatranu eteksylanu (w postaci mezylanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Rozmiar 1 (około 19 mm), jasnoniebieskie nieprzezroczyste wieczko i jasnoniebieski nieprzezroczysty korpus, twarda kapsułka wypełniona białawymi do żółtawych granulkami.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania terapeutyczne

Pierwotna profilaktyka żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów poddanych planowej operacji całkowitej wymiany stawu biodrowego lub całkowitej wymiany stawu kolanowego.

Zapobieganie udarowi i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf), z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienny (TIA); wiek ≥ 75 lat; niewydolność serca (klasa NYHA $\geq$ II); cukrzyca; nadciśnienie tętnicze.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (DVT) i zatorowości płucnej (PE) oraz zapobieganie nawrotom. ŻŻG i zatorowość płucna u dorosłych.

Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u pacjentów pediatrycznych od momentu, gdy dziecko potrafi połykać miękkie pokarmy, do wieku poniżej 18 lat.

Postaci farmaceutyczne odpowiednie dla wieku, patrz punkt 4.2.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Kapsułki Dabigatran Eteksylan Teva mogą być stosowane u dorosłych i dzieci i młodzieży w wieku 8 lat lub starszych, którzy są w stanie połykać kapsułki w całości. Dawkę podaną w odpowiedniej tabeli dawkowania produktu należy przepisać w oparciu o masę ciała i wiek dziecka.

Na rynku dostępne są inne postaci farmaceutyczne dostosowane do wieku, przeznaczone do leczenia dzieci w wieku poniżej 8 lat:

- Inne postaci farmaceutyczne mogą być bardziej odpowiednie do podawania w tej populacji, takie jak powlekane granulki, które mogą być stosowane u dzieci w wieku poniżej 12 lat, gdy tylko dziecko jest w stanie połykać miękkie pokarmy.
- Inne postaci farmaceutyczne, takie jak proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu

doustnego, powinny być stosowane wyłącznie u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia.

Profilaktyka pierwotna ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych

Zalecane dawki dabigatranu eteksylanu i czas trwania terapii w profilaktyce pierwotnej ŻChZZ w chirurgii ortopedycznej przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1: Zalecenia dotyczące dawkowania i czasu trwania terapii w profilaktyce pierwotnej VTE w chirurgii ortopedycznej.

	Rozpoczęcie leczenia w dniu operacji 1- 4 godziny po zakończeniu operacji	Początkowa dawka podtrzymująca ca pierwszego dnia po operacji	Czas trwania leczenia dawką podtrzymującą
Pacjenci po planowanym zabiegu kolana operacja wymiany	jedna kapsułka 110 mg dabigatranu eteksylanu	220 mg dabigatranu eteksylanu raz na dobę w postaci 2 kapsulek 110 mg	10 dni
Pacjenci po planowym leczeniu stawu biodrowego operacja wymiany			28- 35 dni
<u>Zalecane zmniejszenie dawki</u>			
Pacjenci z- umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny (CrCL) 30- 50 ml/min)	jedna kapsułka 75 mg dabigatranu eteksylanu	150 mg dabigatranu eteksylanu raz na dobę w postaci 2 kapsulek 75 mg	10 dni (operacja wymiany stawu kolanowego) lub 28- 35 dni (operacja wymiany stawu biodrowego)
Pacjenci w wieku 75 lat lub starsi			

*W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek leczonych jednocześnie werapamilem, patrz “Szczególne grupy pacjentów”.

W przypadku obu operacji, jeśli hemostaza nie jest zapewniona, rozpoczęcie leczenia należy opóźnić. Jeśli leczenie nie zostanie rozpoczęte w dniu operacji, należy je rozpocząć od podawania 2 kapsulek raz na dobę.

Ocena czynności nerek przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia dabigatranem eteksylanem

U wszystkich pacjentów, a zwłaszcza u osób w podeszłym wieku (> 75 lat), ponieważ w tej grupie wiekowej mogą często występować zaburzenia czynności nerek:

- Przed rozpoczęciem leczenia dabigatranem eteksylanem należy ocenić czynność nerek, obliczając klirens kreatyniny (CrCL), aby wykluczyć pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (tj. CrCL < 30 ml/min) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).
- W przypadku podejrzenia pogorszenia czynności nerek podczas leczenia (np. hipowolemii,

odwodnienia oraz w przypadku jednoczesnego stosowania niektórych produktów leczniczych) należy również ocenić czynność nerek.

Metodą stosowaną do oceny czynności nerek (CrCL w ml/min) jest metoda Cockcrofta-Gaulta.

Pominięta dawka

Zaleca się kontynuowanie przyjmowania pozostałych dawek dobowych dabigatranu eteksylanu o tej samej porze następnego dnia.

Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętych dawek indywidualnych.

Przerwanie stosowania dabigatranu eteksylanu

Leczenia dabigatranem eteksylanem nie należy przerywać bez zalecenia lekarza. Pacjentów należy poinstruować, aby skontaktowali się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpią u nich objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak niestrawność (patrz punkt 4.8).

Zmiana leczenia

Z dabigatranu eteksylanu na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo:

Zaleca się odczekanie 24 godzin od przyjęcia ostatniej dawki przed zamianą dabigatranu eteksylanu na pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy (patrz punkt 4.5).

Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na dabigatran eteksylan:

Pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy należy odstawić, a podawanie dabigatranu eteksylanu należy rozpocząć 0 - 2 godziny przed terminem podania kolejnej dawki leczenia alternatywnego lub w momencie odstawienia leku w przypadku leczenia ciągłego (np. dożylniej niefrakcjonowanej heparyny (UFH)) (patrz punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Leczenie dabigatranem eteksylanem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCL < 30 ml/min) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCL 30- 50 ml/min) zaleca się zmniejszenie dawki (patrz tabela 1 powyżej oraz punkty 4.4 i 5.1).

Jednoczesne stosowanie dabigatranu eteksylanu z łagodnymi do umiarkowanych inhibitorami glikoproteiny P (P-gp), tj. amiodaronem, chinidyną lub werapamilem.

Dawkowanie należy zmniejszyć zgodnie z tabelą 1 (patrz także punkty 4.4 i 4.5). W takiej sytuacji dabigatran eteksylan i te produkty lecznicze należy przyjmować jednocześnie.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i jednocześnie leczonych werapamilem należy rozważyć zmniejszenie dawki dabigatranu eteksylanu do 75 mg na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Pacjenci w podeszłym wieku

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku > 75 lat zaleca się zmniejszenie dawki (patrz tabela 1 powyżej oraz punkty 4.4 i 5.1).

Masa ciała

Doświadczenie kliniczne u pacjentów o masie ciała < 50 kg lub > 110 kg w zalecanej dawce jest bardzo ograniczone. Biorąc pod uwagę dostępne dane kliniczne i kinetyczne, dostosowanie nie jest konieczne (patrz punkt 5.2), ale zalecany jest ścisły nadzór kliniczny (patrz punkt 4.4).

Płeć

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ma istotnego zastosowania dabigatranu eteksyłanu u dzieci i młodzieży we wskazaniu pierwotnej profilaktyki ŻChZZ u pacjentów, którzy przeszli planową operację całkowitej wymiany stawu biodrowego lub całkowitej wymiany stawu kolanowego.

Zapobieganie udarowi i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka (SPAF) Leczenie DVT i PE oraz zapobieganie nawrotom DVT i PE u dorosłych (DVT/PE)

Zalecane dawki dabigatranu eteksyłanu we wskazaniach SPAF, DVT i PE przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2: Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku SPAF, DVT i PE.

	Zalecenia dotyczące dawkowania
Zapobieganie udarowi i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka (SPAF)	300 mg dabigatranu eteksyłanu przyjmowane jako jedna kapsułka 150 mg dwa razy na dobę.
Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawracającej ŻŻG i zatorowości płucnej u dorosłych (DVT/PE)	300 mg dabigatranu eteksyłanu w postaci jednej kapsułki 150 mg dwa razy na dobę po leczeniu pozajelitowym lekiem przeciwzakrzepowym przez co najmniej 5 dni.
<u>Zalecane zmniejszenie dawki</u>	
Pacjenci w wieku ≥ 80 lat	dzienna dawka 220 mg dabigatranu eteksyłanu przyjmowana jako jedna kapsułka 110 mg dwa razy na dobę
Pacjenci otrzymujący jednocześnie werapamil	
<u>Redukcja dawki do rozważenia</u>	
Pacjenci w wieku 75- 80 lat	dzienną dawkę dabigatranu eteksyłanu wynoszącą 300 mg lub 220 mg należy wybrać na podstawie indywidualnej oceny ryzyka zakrzepowo-zatorowego i ryzyka krwawienia.
Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCL 30- 50 ml/min)	
Pacjenci z zapaleniem żołądka, przełyku lub refluks żołądkowo-przełykowy	

Inni pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawienia
--

W przypadku ZZG/ZTP zalecenie dotyczące stosowania 220 mg dabigatranu eteksylanu w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę opiera się na analizach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych i nie było badane w tej sytuacji klinicznej. Patrz niżej oraz punkty 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2.

W przypadku nietolerancji dabigatranu eteksylanu, pacjenci powinni zostać poinstruowani, aby natychmiast skonsultować się z lekarzem prowadzącym w celu zmiany leczenia na alternatywne dopuszczalne metody zapobiegania udarom i zatorowości systemowej związanej z migotaniem przedsionków lub DVT/PE.

Ocena czynności nerek przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia dabigatranem eteksylanem

U wszystkich pacjentów, a zwłaszcza u osób w podeszłym wieku (> 75 lat), ponieważ w tej grupie wiekowej mogą często występować zaburzenia czynności nerek:

- Przed rozpoczęciem leczenia dabigatranem eteksylanem należy ocenić czynność nerek, obliczając klirens kreatyniny (CrCL), aby wykluczyć pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (tj. CrCL < 30 ml/min) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).
- W przypadku podejrzenia pogorszenia czynności nerek podczas leczenia (np. hipowolemii, odwodnienia oraz w przypadku jednoczesnego stosowania niektórych produktów leczniczych) należy również ocenić czynność nerek.

Dodatkowe wymagania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów w wieku powyżej 75 lat:

- Czynność nerek należy oceniać podczas leczenia dabigatranem eteksylanem co najmniej raz w roku lub częściej w razie potrzeby w określonych sytuacjach klinicznych, gdy podejrzewa się, że czynność nerek może się pogorszyć (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania niektórych produktów leczniczych).

Metodą stosowaną do oceny czynności nerek (CrCL w ml/min) jest metoda Cockcrofta-Gaulta.

Czas stosowania

Czas stosowania dabigatranu eteksylanu we wskazaniach SPAF, DVT i PE przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3: Czas stosowania SPAF i DVT/PE.

Wskazanie	Czas użytkowania
SPAF	Terapia powinna być kontynuowana przez długi czas.
DVT/PE	Czas trwania terapii powinien być zindywidualizowany po dokonaniu dokładnej oceny korzyści z leczenia w stosunku do ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.4). Krótki czas trwania terapii (co najmniej 3 miesiące) powinien być oparty na przejściowych czynnikach ryzyka (np. niedawna operacja, uraz, unieruchomienie), a dłuższy czas trwania powinien być oparty na stałych czynnikach ryzyka lub idiopatycznej ZZG lub ZP.

Pominięta dawka

Pominiętą dawkę dabigatranu eteksylanu można przyjąć do 6 godzin przed kolejną zaplanowaną dawką. Od 6 godzin przed kolejną zaplanowaną dawką należy pominąć pominiętą dawkę. Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętych dawek indywidualnych.

Przerwanie stosowania dabigatranu eteksylanu

Leczenia dabigatranem eteksylanem nie należy przerywać bez zalecenia lekarza. Pacjentów należy poinstruować, aby skontaktowali się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpią u nich objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak niestrawność (patrz punkt 4.8).

Zmiana leczenia

Z dabigatranu eteksylanu na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo:

Zaleca się oczekiwanie 12 godzin od przyjęcia ostatniej dawki przed zamianą dabigatranu eteksylanu na pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy (patrz punkt 4.5).

Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na dabigatran eteksylan:

Pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy należy odstawić, a podawanie dabigatranu eteksylanu należy rozpocząć 0- 2 godziny przed planowanym podaniem kolejnej dawki terapii alternatywnej lub w momencie odstawienia leku w następujących przypadkach w przypadku leczenia ciągłego (np. dożylna heparyna niefrakcjonowana (UFH)) (patrz punkt 4.5).

Leczenie dabigatranem eteksylanem w porównaniu z antagonistami witaminy K (VKA):

Czas rozpoczęcia podawania VKA należy dostosować na podstawie CrCL w następujący sposób:

- CrCL ≥ 50 ml/min, VKA należy rozpocząć 3 dni przed odstawieniem dabigatranu eteksylanu.
- CrCL ≥ 30 - < 50 ml/min, VKA należy rozpocząć 2 dni przed odstawieniem dabigatranu eteksylanu.

Ponieważ dabigatran eteksylan może wpływać na międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR), INR będzie lepiej odzwierciedlał działanie VKA dopiero po odstawieniu dabigatranu eteksylanu na co najmniej 2 dni. Do tego czasu wartości INR należy interpretować z ostrożnością.

VKA na dabigatran eteksylan:

Należy odstawić VKA. Dabigatran eteksylan można podać, gdy tylko INR wyniesie $< 2,0$.

Kardiowersja (SPAF)

Pacjenci mogą przyjmować dabigatran eteksylan podczas kardiowersji.

Ablacja cewnikowa migotania przedsionków (SPAF)

Nie ma dostępnych danych dotyczących leczenia dabigatranem eteksylanem w dawce 110 mg dwa razy na dobę.

Przezskórna interwencja wieńcowa (PCI) ze stentowaniem (SPAF)

Pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków poddawani PCI ze stentowaniem mogą być leczeni dabigatranem eteksylanem w skojarzeniu z lekami przeciwplatekowymi po uzyskaniu hemostazy (patrz punkt 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Informacje na temat modyfikacji dawki w tej populacji znajdują się w tabeli 2 powyżej.

Pacjenci z ryzykiem krwawienia

Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (patrz punkty 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2) powinni być ściśle monitorowani klinicznie (w poszukiwaniu oznak krwawienia lub niedokrwistości). Decyzję o dostosowaniu dawki powinien podejmować lekarz według własnego uznania, po dokonaniu oceny potencjalnych korzyści i ryzyka dla danego pacjenta (patrz tabela 2 powyżej). Badanie krzepnięcia (patrz punkt 4.4) może pomóc w identyfikacji pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia spowodowanym nadmierną ekspozycją na dabigatran. W przypadku stwierdzenia nadmiernej ekspozycji na dabigatran u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia zaleca się stosowanie zmniejszonej dawki 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę. W przypadku wystąpienia klinicznie istotnego krwawienia leczenie należy przerwać.

U osób z zapaleniem błony śluzowej żołądka, zapaleniem przełyku lub refluksem żołądkowo-przełykowym można rozważyć zmniejszenie dawki ze względu na zwiększone ryzyko poważnego krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz tabela 2 powyżej i punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Leczenie dabigatranem eteksylanem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCL } 50 - \leq 80 \text{ ml/min}$). W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCL } 30 - 50 \text{ ml/min}$) zalecana dawka dabigatranu eteksylanu wynosi również 300 mg w postaci jednej kapsułki 150 mg dwa razy na dobę. Jednak u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia należy rozważyć zmniejszenie dawki dabigatranu eteksylanu do 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się ścisły nadzór kliniczny.

Jednoczesne stosowanie dabigatranu eteksylanu z łagodnymi do umiarkowanych inhibitorami glikoproteiny P (P-gp), tj. amiodaronem, chinidyną lub werapamilem.

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego stosowania amiodaronu lub chinidyny (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

U pacjentów otrzymujących jednocześnie werapamil zaleca się zmniejszenie dawki (patrz tabela 2 powyżej oraz punkty 4.4 i 4.5). W takiej sytuacji dabigatran eteksylan i werapamil należy przyjmować jednocześnie.

Masa ciała

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2), ale zaleca się ścisły nadzór kliniczny u pacjentów o masie ciała $< 50 \text{ kg}$ (patrz punkt 4.4).

Płeć

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ma istotnego zastosowania dabigatranu eteksylanu u dzieci i młodzieży we wskazaniu zapobiegania udarowi i zatorowości systemowej u pacjentów z NVAf.

Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży

W leczeniu VTE u pacjentów pediatrycznych leczenie należy rozpocząć po leczeniu pozajelitowym antykoagulantem przez co najmniej 5 dni. W zapobieganiu nawrotom VTE leczenie należy rozpocząć po wcześniejszym leczeniu.

Kapsułki dabigatranu eteksylanu należy przyjmować dwa razy na dobę, jedną dawkę rano i jedną dawkę wieczorem, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Odstęp pomiędzy dawkami powinien być jak najbardziej zbliżony do 12 godzin.

Zalecana dawka kapsułek dabigatranu eteksylanu zależy od masy ciała i wieku pacjenta, jak przedstawiono w tabeli 4. Dawkę należy dostosować do masy ciała i wieku pacjenta w miarę postępu leczenia.

W przypadku zakresów masy ciała i wieku niewymienionych w tabeli dawkowania nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Tabela 4: Pojedyncza i całkowita dobową dawkę dabigatranu eteksylanu w miligramach (mg) w zależności od masy ciała w kilogramach (kg) i wieku pacjenta w latach.

Zakresy masy ciała i wieku		Pojedyncza dawka w mg	Całkowita dawka dobowa w mg
Waga w kg	Wiek w latach		
11 do <13	8 do < 9	75	150
13 do < 16	8 do < 11	110	220
16 do < 21	8 do < 14	110	220
21 do < 26	8 do < 16	150	300
26 do < 31	8 do < 18	150	300
31 do < 41	8 do < 18	185	370
41 do < 51	8 do < 18	220	440
51 do < 61	8 do < 18	260	520
61 do < 71	8 do < 18	300	600
71 do < 81	8 do < 18	300	600
> 81	10 do < 18	300	600

Pojedyncze dawki wymagające połączenia więcej niż jednej kapsułki:

- 300 mg: dwie kapsułki 150 mg lub cztery kapsułki 75 mg
- 260 mg: jedna kapsułka 110 mg plus jedna kapsułka 150 mg lub jedna kapsułka 110 mg plus dwie kapsułki 75 mg
- 220 mg: jako dwie kapsułki 110 mg
- 185 mg: jako jedna kapsułka 75 mg plus jedna kapsułka 110 mg
- 150 mg: jedna kapsułka 150 mg lub dwie kapsułki 75 mg

Ocena czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie

Przed rozpoczęciem leczenia należy oszacować współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) za

pomocą wzoru Schwartz (metodę stosowaną do oceny stężenia kreatyniny należy sprawdzić w lokalnym laboratorium).

Leczenie dabigatranem eteksylanem u dzieci i młodzieży z $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z $\text{eGFR} \geq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ powinni być leczeni dawką zgodną z tabelą 4.

Podczas leczenia czynność nerek powinna być oceniana w pewnych sytuacjach klinicznych, gdy podejrzewa się, że czynność nerek może ulec pogorszeniu (takich jak hipowolemia, odwodnienie, niektóre leki stosowane jednocześnie itp.)

Czas stosowania

Czas trwania terapii powinien być zindywidualizowany w oparciu o ocenę ryzyka korzyści.

Pominięcie dawki

Pominiętą dawkę dabigatranu eteksylanu można przyjąć do 6 godzin przed kolejną zaplanowaną dawką. Od 6 godzin przed kolejną zaplanowaną dawką należy pominąć pominiętą dawkę. Nigdy nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętych dawek indywidualnych.

Przerwanie stosowania dabigatranu eteksylanu

Leczenia dabigatranem eteksylanem nie należy przerywać bez zalecenia lekarza. Pacjentów lub ich opiekunów należy poinstruować, aby skontaktowali się z lekarzem prowadzącym, jeśli u pacjenta wystąpią objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak niestrawność (patrz punkt 4.8).

Zmiana leczenia

Z dabigatranu eteksylanu na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo:

Zaleca się odczekanie 12 godzin od przyjęcia ostatniej dawki przed zamianą dabigatranu eteksylanu na pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy (patrz punkt 4.5).

Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na dabigatran eteksylan:

Należy odstawić pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy i rozpocząć podawanie dabigatranu eteksylanu od 0 do 2 godzin przed planowanym podaniem kolejnej dawki leczenia alternatywnego lub w momencie odstawienia leku w przypadku leczenia ciągłego (np. dożylnie podawanie niefrakcjonowanej heparyny (UFH)) (patrz punkt 4.5).

Leczenie dabigatranem eteksylanem w porównaniu z antagonistami witaminy K (VKA):

Pacjenci powinni rozpocząć stosowanie VKA 3 dni przed odstawieniem dabigatranu eteksylanu.

Ponieważ dabigatran eteksylan może wpływać na międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR), INR będzie lepiej odzwierciedlał działanie VKA dopiero po odstawieniu dabigatranu eteksylanu na co najmniej 2 dni. Do tego czasu wartości INR należy interpretować z ostrożnością.

Z VKA na dabigatran eteksylan:

Należy odstawić VKA. Dabigatran eteksylan można podać, gdy tylko INR wyniesie $< 2,0$.

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania doustnego.

Kapsułki można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia. Kapsułki należy połykać w całości, popijając szklanką wody, aby ułatwić ich dostarczenie do żołądka.

Pacjentów należy poinstruować, aby nie otwierali kapsułki, ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia (patrz punkty 5.2 i 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) u dorosłych pacjentów
- $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ u pacjentów pediatrycznych
- Aktywne klinicznie istotne krwawienie
- Uszkodzenie lub stan chorobowy uznany za istotny czynnik ryzyka poważnego krwawienia. Może to obejmować obecne lub niedawne owrzodzenie przewodu pokarmowego, obecność nowotworów złośliwych o wysokim ryzyku krwawienia, niedawny uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, niedawną operację mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistyczną, niedawny krwotok wewnątrzczaszkowy, znane lub podejrzewane żylaki przełyku, malformacje tętniczo-żylnie, tętniaki naczyniowe lub poważne wewnątrzrdzeniowe lub wewnątrzmoźgowe nieprawidłowości naczyniowe.
- Jednoczesne leczenie innymi lekami przeciwzakrzepowymi, np. heparyną niefrakcjonowaną (UFH), heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyną, dalteparyną itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuksiem itp.), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryną, rywaroksabanem, apiksabanem itp.), z wyjątkiem szczególnych okoliczności, takich jak zmiana leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 4.2), gdy UFH jest podawana w dawkach niezbędnych do utrzymania otwartego centralnego cewnika żylnego lub tętniczego lub gdy UFH jest podawana podczas ablacji cewnikowej migotania przedsionków (patrz punkt 4.5).
- Zaburzenie czynności wątroby lub choroba wątroby, która może mieć wpływ na przeżycie
- Jednoczesne leczenie następującymi silnymi inhibitorami P-gp: ketokonazolem podawanym ogólnoustrojowo, cyklosporyną, itrakonazolem, dronedaronem i skojarzeniem o ustalonej dawce glekaprewir/pibrentaswir (patrz punkt 4.5).
- Stan po wszczepieniu sztucznej zastawki serca wymagający leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko krwotoku

Dabigatran eteksylan należy stosować ostrożnie w stanach zwiększonego ryzyka krwawienia lub w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych wpływających na hemostazę poprzez hamowanie agregacji płytek krwi. Krwawienie może wystąpić w każdym miejscu podczas leczenia. Niewyjaśniony spadek stężenia hemoglobiny i (lub) hematokrytu lub ciśnienia krwi powinien prowadzić do poszukiwania miejsca krwawienia.

Dla dorosłych pacjentów w sytuacjach zagrożenia życia lub niekontrolowanego krwawienia, gdy wymagane jest szybkie odwrócenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu, dostępny jest specyficzny środek odwracający idarucyzumab. Skuteczność i bezpieczeństwo idarucyzumabu nie zostały ustalone u pacjentów pediatrycznych. Hemodializa może usunąć dabigatran. W przypadku pacjentów dorosłych inne możliwe opcje to świeża krew pełna lub świeżo mrożone osocze, koncentrat czynnika krzepnięcia (aktywowany lub nieaktywowany), rekombinowany czynnik VIIa lub koncentraty płytek krwi (patrz także punkt 4.9).

W badaniach klinicznych dabigatran eteksylan wiązał się z wyższym odsetkiem poważnych krwawień z przewodu pokarmowego. Zwiększone ryzyko zaobserwowano u osób w podeszłym wieku (≥ 75 lat) dla schematu dawkowania 150 mg dwa razy na dobę. Dalsze czynniki ryzyka (patrz także tabela 5) obejmują jednoczesne stosowanie inhibitorów agregacji płytek krwi, takich jak kłopidogrel i kwas acetylosalicylowy (ASA) lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), a także obecność zapalenia przełyku, zapalenia żołądka lub refluksu żołądkowo-przełykowego.

Czynniki ryzyka

Tabela 5 podsumowuje czynniki, które mogą zwiększać ryzyko krwotoku.

Tabela 5: Czynniki, które mogą zwiększać ryzyko krwotoku.

	Czynnik ryzyka
Czynniki farmakodynamiczne i kinetyczne	Wiek ≥ 75 lat
Czynniki zwiększające stężenie dabigatranu w osoczu	<u>Główne:</u> • Umiarkowane zaburzenie czynności nerek u dorosłych pacjentów (30- 50 ml/min CrCL) • Silne inhibitory P-gp (patrz punkty 4.3 i 4.5) • Jednoczesne stosowanie inhibitorów P-gp o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (np. amiodaron, werapamil, chinidyna i tikagrelor; patrz punkt 4.5). <u>Dodatkowe :</u> • Niska masa ciała (< 50 kg) u dorosłych pacjentów
Interakcje farmakodynamiczne (patrz punkt 4.5)	• ASA i inne inhibitory agregacji płytek krwi, takie jak kłopidogrel • NLPZ • SSRI lub SNRI • Inne produkty lecznicze, które mogą zaburzać hemostazę
Choroby / zabiegi o szczególnym ryzyku krwotoku	• Wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepnięcia • Małopłytkowość lub zaburzenia czynności płytek krwi • Niedawna biopsja, poważny uraz • Bakteryjne zapalenie wsierdza • Zapalenie przełyku, zapalenie żołądka lub refluks żołądkowo-przełykowy

Dostępne są ograniczone dane dotyczące dorosłych pacjentów o masie ciała < 50 kg (patrz punkt 5.2).

Jednoczesne stosowanie dabigatranu eteksylanu z inhibitorami P-gp nie było badane u dzieci i młodzieży, ale może zwiększać ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.5).

Środki ostrożności i postępowanie w przypadku ryzyka krwotoku

Postępowanie w przypadku powikłań krwotocznych, patrz także punkt 4.9.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Obecność zmian chorobowych, schorzeń, procedur i/lub leczenia farmakologicznego (takich jak NLPZ, leki przeciwplatekcyjne, SSRI i SNRI, patrz punkt 4.5), które znacząco zwiększają ryzyko poważnych krwawień, wymaga starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka. Dabigatran eteksylan należy podawać tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko krwawienia.

Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące dzieci i młodzieży z czynnikami ryzyka, w tym pacjentów z czynnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, zapaleniem mózgu i ropniem wewnątrzczaszkowym (patrz punkt 5.1). U tych pacjentów dabigatran eteksylan należy podawać tylko

wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają ryzyko krwawienia.

Ścisły nadzór kliniczny

Zaleca się ścisłą obserwację pod kątem objawów krwawienia lub niedokrwistości przez cały okres leczenia, szczególnie w przypadku jednoczesnego występowania czynników ryzyka (patrz tabela 5 powyżej). Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku jednoczesnego podawania dabigatranu eteksylanu z werapamilem, amiodaronem, chinidyną lub klarytromycyną (inhibitory P-gp), a zwłaszcza w przypadku wystąpienia krwawienia, zwłaszcza u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek (patrz punkt 4.5).

U pacjentów leczonych jednocześnie NLPZ zaleca się ścisłą obserwację pod kątem objawów krwawienia (patrz punkt 4.5).

Przerwanie stosowania dabigatranu eteksylanu

U pacjentów, u których wystąpi ostra niewydolność nerek, należy odstawić dabigatran eteksylan (patrz także punkt 4.3).

W przypadku wystąpienia ciężkich krwawień należy przerwać leczenie, zbadać źródło krwawienia i rozważyć zastosowanie specyficznego środka odwracającego działanie (idarucizumabu) u dorosłych pacjentów. Skuteczność i bezpieczeństwo idarucizumabu nie zostały ustalone u pacjentów pediatrycznych. Hemodializa może usunąć dabigatran.

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej

W celu zapobiegania krwawieniom z przewodu pokarmowego można rozważyć podanie inhibitora pompy protonowej (IPP). W przypadku dzieci i młodzieży należy przestrzegać lokalnych zaleceń dotyczących inhibitorów pompy protonowej.

Laboratoryjne parametry krzepnięcia

Chociaż ten produkt leczniczy zasadniczo nie wymaga rutynowego monitorowania działania przeciwzakrzepowego, oznaczenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu może być pomocny w wykrywaniu nadmiernie wysokiej ekspozycji na dabigatran w obecności dodatkowych czynników ryzyka.

Czas trombinowego krzepnięcia w rozcieńczonym osoczu (dTT), czas krzepnięcia ekaryny (ECT) i aktywowany czas częściowej tromboplastyny (aPTT) mogą dostarczyć przydatnych informacji, ale wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na zmienność między testami (patrz punkt 5.1). Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) jest niewiarygodny u pacjentów przyjmujących dabigatran eteksylan i zgłaszano przypadki fałszywie dodatniego wzrostu INR. Dlatego nie należy wykonywać testów INR.

W tabeli 6 przedstawiono wartości progowe testu krzepnięcia dla dorosłych pacjentów, które mogą być związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia. Odpowiednie wartości progowe dla pacjentów pediatrycznych nie są znane (patrz punkt 5.1).

Tabela 6: Wartości progowe testu krzepnięcia dla dorosłych pacjentów, które mogą być związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia.

Test (wartość minimalna)	Wskazanie	
	Profilaktyka pierwotna ŻChZZ w chirurgii ortopedycznej	SPAF i DVT/PE
dTT [ng/ml]	> 67	> 200
ECT [x-krotność górnej granicy]	Brak danych	> 3

aPTT [x-krotność górnej granicy]	> 1,3	> 2
INR	Nie należy wykonywać	Nie należy wykonywać

Stosowanie fibrynolitycznych produktów leczniczych w leczeniu ostrego udaru niedokrwinnego mózgu

Stosowanie fibrynolitycznych produktów leczniczych w leczeniu ostrego udaru niedokrwinnego mózgu można rozważyć, jeśli u pacjenta występuje dTT, ECT lub aPTT nieprzekraczające górnej granicy normy (ULN) zgodnie z lokalnym zakresem referencyjnym.

Chirurgia i interwencje

Pacjenci przyjmujący dabigatran eteksylan poddawani zabiegom chirurgicznym lub inwazyjnym są narażeni na zwiększone ryzyko krwawienia. Dlatego zabiegi chirurgiczne mogą wymagać tymczasowego odstawienia dabigatranu eteksylanu.

Pacjenci mogą przyjmować dabigatran eteksylan podczas kardiowersji. Nie ma dostępnych danych dotyczących leczenia dabigatranem eteksylanem w dawce 110 mg dwa razy na dobę u pacjentów poddawanych ablacji cewnikowej z powodu migotania przedsionków (patrz punkt 4.2).

Należy zachować ostrożność w przypadku tymczasowego przerwania leczenia z powodu interwencji i konieczności monitorowania leczenia przeciwzakrzepowego.

Klirens dabigatranu u pacjentów z niewydolnością nerek może być wydłużony (patrz punkt 5.2).

Należy wziąć to pod uwagę przed jakimikolwiek zabiegami. W takich przypadkach badanie krzepnięcia (patrz punkty 4.4 i 5.1) może pomóc w ustaleniu, czy hemostaza jest nadal zaburzona.

Zabieg chirurgiczny w trybie nagłym lub zabiegi pilne

Należy tymczasowo odstawić dabigatran eteksylan. Jeśli wymagane jest szybkie odwrócenie działania przeciwzakrzepowego, u dorosłych pacjentów dostępny jest specyficzny środek odwracający działanie dabigatranu (idarucyzumab). Skuteczność i bezpieczeństwo idarucyzumabu nie zostały ustalone u dzieci i młodzieży. Hemodializa może usunąć dabigatran.

Przerwanie leczenia dabigatranem naraża pacjentów na ryzyko zakrzepicy związane z ich chorobą podstawową. Leczenie dabigatranem eteksylanem może być ponownie wznowione 24 godziny po podaniu idarucyzumabu, jeśli pacjent jest stabilny klinicznie i osiągnięto odpowiednią hemostazę.

Podostre zabiegi chirurgiczne/interwencje

Należy tymczasowo przerwać stosowanie dabigatranu eteksylanu. Operację lub zabieg chirurgiczny należy w miarę możliwości opóźnić do co najmniej 12 godzin po przyjęciu ostatniej dawki. Jeśli zabiegu chirurgicznego nie można opóźnić, ryzyko krwawienia może być zwiększone. Ryzyko krwawienia należy porównać z pilnością interwencji.

Planowane zabiegi chirurgiczne

Jeśli to możliwe, dabigatran eteksylan należy odstawić co najmniej 24 godziny przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawienia lub w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych, w których może być wymagana pełna hemostaza, należy rozważyć odstawienie dabigatranu eteksylanu 2- 4 dni przed zabiegiem chirurgicznym.

Tabela 7 podsumowuje zasady przerwania leczenia przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dorosłych pacjentów.

Tabela 7: Zasady dotyczące przerywania leczenia przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dorosłych pacjentów.

Czynność nerek (CrCL w ml/min)	Szacowany okres półtrwania (godziny)	Należy przerwać stosowanie dabigatranu eteksylanu przed planowanym zabiegiem chirurgicznym.	
		Wysokie ryzyko krwawienia lub	Standardowe ryzyko
≥ 80	~ 13	2 dni wcześniej	24 godziny przed
≥ 50- < 80	~ 15	2- 3 dni wcześniej	1- 2 dni wcześniej
≥ 30- < 50	~ 18	4 dni wcześniej	2- 3 dni przed (> 48 godzin)

Zasady przerywania leczenia przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dzieci i młodzieży podsumowano w tabeli 8.

Tabela 8: Zasady przerywania leczenia przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dzieci i młodzieży.

Czynność nerek (eGFR w ml/min/1,73 m ²)	Należy przerwać stosowanie dabigatranu eteksylanu przed planowanym zabiegiem chirurgicznym
> 80	24 godziny przed
50- 80	2 dni wcześniej
< 50	Nie przebadano tych pacjentów (patrz punkt 4.3).

Znieczulenie podpajęczynówkowe/znieczulenie zewnątrzoponowe/nakłucie lędźwiowe

Procedury takie jak znieczulenie podpajęczynówkowe mogą wymagać pełnej czynności hemostatycznej.

Ryzyko krwaka rdzeniowego lub zewnątrzoponowego może być zwiększone w przypadku urazowego lub wielokrotnego nakłucia oraz długotrwałego stosowania cewników zewnątrzoponowych. Po usunięciu cewnika należy zachować odstęp wynoszący co najmniej

Przed podaniem pierwszej dawki dabigatranu eteksylanu powinny upłynąć 2 godziny. Pacjenci tacy wymagają częstej obserwacji pod kątem neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych występowania krwaków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych .

Faza pooperacyjna

Leczenie dabigatranem eteksylanem należy wznowić/rozpocząć po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej tak szybko, jak to możliwe, o ile pozwala na to sytuacja kliniczna i osiągnięto odpowiednią hemostazę.

Należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.1) podczas leczenia pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia krwawienia lub pacjentów narażonych na nadmierną ekspozycję na produkt, a zwłaszcza pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (patrz również tabela 3).

Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka zgonu na skutek zabiegu chirurgicznego oraz z wewnętrznymi czynnikami ryzyka występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabigatranu eteksylanu u tych pacjentów są ograniczone, dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia.

Operacja złamania biodra

Brak danych dotyczących stosowania dabigatranu eteksylanu u pacjentów poddawanych operacji

złamania biodra. Z tego względu leczenie tym produktem nie jest zalecane.

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych > 2 ULN zostali wykluczeni z głównych badań. Brak jest doświadczenia w leczeniu tej subpopulacji pacjentów, dlatego nie zaleca się stosowania dabigatranu eteksylanu w tej grupie pacjentów. Przeciwwskazaniami do stosowania produktu leczniczego są zaburzenia czynności wątroby lub choroby wątroby, które mogą mieć jakikolwiek wpływ na czas przeżycia (patrz punkt 4.3).

Interakcje z induktorami P-gp

Oczekuje się, że jednoczesne podawanie leków indukujących P-gp spowoduje zmniejszenie stężenia dabigatranu w osoczu, dlatego należy unikać ich stosowania (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

Doustne antykoagulanty o bezpośrednim działaniu (DOAC), w tym dabigatran eteksylan, nie są zalecane u pacjentów z zakrzepicą w wywiadzie, u których zdiagnozowano zespół antyfosfolipidowy. W szczególności w przypadku pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (w kierunku antykoagulantu toczeniowego, przeciwciał antykardiolipinowych i przeciwciał przeciwko beta2-glikoproteinie I) leczenie DOAC może wiązać się ze zwiększoną częstością występowania zakrzepicy. nawracających incydentów zakrzepowych w porównaniu z terapią antagonistami witaminy K.

Zawał mięśnia sercowego (MI)

W badaniu fazy III RE-LY (SPAF, patrz sekcja 5.1) ogólny wskaźnik MI wynosił 0,82, 0,81 i 0,64% / rok dla dabigatranu eteksylanu w dawce 110 mg dwa razy na dobę, dabigatranu eteksylanu w dawce 150 mg dwa razy na dobę i warfaryny, odpowiednio, wzrost względnego ryzyka dla dabigatranu o 29% i 27% w porównaniu z warfaryną. Niezależnie od terapii, najwyższe bezwzględne ryzyko MI obserwowano w następujących podgrupach, przy podobnym ryzyku względnym: pacjenci z wcześniejszym MI, pacjenci w wieku ≥ 65 lat z cukrzycą lub chorobą wieńcową, pacjenci z frakcją wyrzutową lewej komory < 40% oraz pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Ponadto wyższe ryzyko MI obserwowano u pacjentów przyjmujących jednocześnie ASA i kłopidogrel lub sam kłopidogrel.

W trzech aktywnie kontrolowanych badaniach fazy III dotyczących DVT/PE odnotowano wyższy wskaźnik MI u pacjentów otrzymujących dabigatran eteksylan niż u pacjentów otrzymujących warfarynę: 0,4% vs. 0,2% w krótkoterminowych badaniach RE-COVER i RE-COVER II; oraz 0,8% vs. 0,1% w długoterminowym badaniu RE-MEDY. Wzrost ten był statystycznie istotny w tym badaniu ($p=0,022$).

W badaniu RE-SONATE, w którym porównywano dabigatran eteksylan z placebo, wskaźnik MI wynosił 0,1% u pacjentów otrzymujących dabigatran eteksylan i 0,2% u pacjentów otrzymujących placebo.

Pacjenci z czynną chorobą nowotworową (DVT/PE, ŻChZZ u dzieci)

Skuteczność i bezpieczeństwo nie zostały ustalone dla pacjentów z DVT/PE z aktywną chorobą nowotworową. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży z czynną chorobą nowotworową są ograniczone.

Dzieci i młodzież

W przypadku niektórych bardzo szczególnych grup dzieci i młodzieży, np. pacjentów z chorobą jelita

cienkiego, u których wchłanianie może być zaburzone, należy rozważyć zastosowanie leku przeciwwązkowego podawanego pozajelitowo.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje za pośrednictwem białek transportowych

Dabigatran eteksylan jest substratem dla transportera błonowego P-gp. Oczekuje się, że jednoczesne podawanie inhibitorów P-gp (patrz tabela 9) spowoduje zwiększenie stężenia dabigatranu w osoczu.

Jeśli nie opisano inaczej, w przypadku jednoczesnego stosowania dabigatranu z silnymi inhibitorami P-gp wymagany jest ścisły nadzór kliniczny (w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości). Zmniejszenie dawki może być wymagane w połączeniu z niektórymi inhibitorami P-gp (patrz punkty 4.2, 4.3, 4.4 i 5.1).

Tabela 9: Interakcje za pośrednictwem białek transportowych .

<u>Inhibitory P-gp</u>	
<i>Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)</i>	
Ketokonazol	Ketokonazol zwiększał całkowite wartości $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} dabigatranu 2,38-krotnie i 2,5-krotnie. 2,35-krotnie, odpowiednio, po podaniu jednorazowej dawki doustnej 400 mg oraz 2,53-krotnie i 2,5-krotnie po podaniu jednorazowej dawki doustnej 400 mg. 2,49-krotnie, odpowiednio, po wielokrotnym doustnym podaniu 400 mg ketokonazolu raz na dobę.
Dronedaron	Gdy dabigatran eteksylan i dronedaron były podawane jednocześnie, to wartości $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} dabigatranu wzrosły odpowiednio około 2,4-krotnie i 2,3-krotnie po wielokrotnym podaniu 400 mg dronedaronu na dobę oraz odpowiednio około 2,1-krotnie i 1,9-krotnie po podaniu pojedynczej dawki 400 mg.
Itrakonazol, cyklosporyna	Na podstawie wyników <i>in vitro</i> można oczekiwać podobnego działania jak w przypadku ketokonazolu.
Glecaprevir / pibrentasvir	Jednoczesne stosowanie dabigatranu eteksylanu z kombinacją ustalonych dawek Wykazano, że inhibitory P-gp – glecaprevir i pibrentasvir - zwiększają ekspozycję na dabigatran i mogą zwiększać ryzyko krwawienia.
<i>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania</i>	
Takrolimus	W badaniach <i>in vitro</i> stwierdzono, że takrolimus ma podobny poziom działania hamującego na P-gp, jak w przypadku itrakonazolu i cyklosporyny. Dabigatran eteksylan nie był badany klinicznie w skojarzeniu z takrolimusem. Jednak ograniczone dane kliniczne z innym substratem P-gp (ewerolimus) sugeruje, że hamowanie P-gp przez takrolimus jest słabsze niż obserwowane w przypadku silnych inhibitorów P-gp.
<i>Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania (patrz punkty 4.2 i 4.4).</i>	

Werapamil	Gdy dabigatran eteksylan (150 mg) był podawany jednocześnie z doustnym werapamilem C_{max} i AUC dabigatranu były zwiększone, lecz zakres tych zmian różniła się w zależności od lecz zakres tych momentu podania werapamilu i jego postaci farmaceutycznej (patrz punkty 4.2 i 4.4). Największy wzrost ekspozycji na dabigatran zaobserwowano po podaniu pierwszej dawki werapamilu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu podanej godzinę przed przyjęciem dabigatranu eteksylanu (wzrost C_{max} o około 2,8 razy i AUC o około 2,5 razy). Efekt ten ulegał stopniowemu zmniejszeniu po podaniu preparatu o przedłużonym uwalnianiu (wzrost C_{max} o około 1,9 raza i AUC o około 1,7-krotnie) lub podawanie wielokrotnych dawek werapamilu (wzrost C_{max} o około 1,6-krotnie i AUC około 1,5- krotnie). Nie zaobserwowano znaczącej interakcji, gdy werapamil podawano 2 godziny po dabigatranie eteksylanie (wzrost C_{max} o około 1,1 raza i AUC o około 1,2 raza).. Wynika to z pełnego wchłaniania dabigatranu po 2 godzinach.
Amiodaron	Gdy dabigatran eteksylan podawano jednocześnie z pojedynczą doustną dawką 600 mg amiodaronu, zakres i szybkość wchłaniania amiodaronu i jego aktywnego metabolitu DEA były zasadniczo niezmienione. AUC i C_{max} dabigatranu były zwiększone o ok. odpowiednio 1,6-krotnie i 1,5-krotnie. Ze względu na długi okres półtrwania amiodaronu możliwość wystąpienia interakcji istnieje przez kilka tygodni po odstawieniu amiodaronu. (patrz punkty 4.2 i 4.4).
Chinidyna	Chinidynę podawano w dawce 200 mg co 2 godziny do całkowitej dawki 1 000 mg. Dabigatran eteksylan podawano dwa razy na dobę przez 3 kolejne dni, trzeciego dnia z chinidyną lub bez niej. $AUC_{\tau,ss}$ i C_{max} dabigatranu były zwiększone średnio, odpowiednio 1,53-krotnie i 1,56-krotnie podczas jednoczesnego stosowania chinidyny (patrz punkty 4.2 i 4.4).
Klarytromycyna	Gdy klarytromycyna (500 mg dwa razy na dobę) była podawana razem z dabigatranem eteksylanem u zdrowych ochotników, wzrost AUC o około 1,19 razy i C_{max} około 1,15-krotnie .

Tikagrelor	W przypadku jednoczesnego podawania pojedynczej dawki 75 mg dabigatranu eteksylanu Jednocześnie z dawką nasycającą 180 mg tikagreloru, AUC i C_{max} dabigatranu były zwiększone odpowiednio 1,73-krotnie i 1,95-krotnie. Po wielokrotnym podaniu dawki 90 mg tikagreloru zwiększenie ekspozycji na dabigatran jest 1,56-krotne i 1,46-krotne odpowiednio dla C_{max} i AUC. Jednoczesne podawanie dawki nasycającej 180 mg tikagreloru i 110 mg dabigatranu eteksylanu (w stanie stacjonarnym) zwiększało $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatranu o odpowiednio 1,49-krotnie i 1,65-krotnie w porównaniu z dabigatranem eteksylanem w monoterapii. Gdy dawka nasycająca 180 mg tikagreloru została podana 2 godziny po dawce 110 mg dabigatranu eteksylanu (w stanie stacjonarnym), wzrost $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatranu został obniżony do 1,27-krotnego i 1,23-krotnego w porównaniu z podaniem samego dabigatranu eteksylanu w monoterapii. Takie rozłożone w czasie przyjmowanie jest zalecanym sposobem rozpoczynania leczenia tikagrelorem od dawki nasycającej. Jednoczesne podawanie 90 mg tikagreloru dwa razy na dobę (dawka podtrzymująca) z 110 mg dabigatranu eteksylanu zwiększało skorygowane $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatranu, odpowiednio 1,26-krotnie i 1,29-krotnie w porównaniu z dabigatranem eteksylanem w monoterapii sam.
Posakonazol	Posakonazol również w pewnym stopniu hamuje P-gp, ale nie był badany klinicznie. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania dabigatranu eteksylanu z posakonazolem.
<u>Induktory P-gp</u>	
<i>Należy unikać jednoczesnego stosowania.</i>	
np. ryfampicyna, Dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepina lub fenytoina	Oczekuje się, że jednoczesne podawanie spowoduje zmniejszenie stężenie dabigatranu. Wstępne dawkowanie induktora sondy - ryfampicyny w dawce 600 mg raz na dobę dla 7 dni zmniejszyło szczytową i całkowitą ekspozycję na dabigatran odpowiednio o 65,5% i 67%. Efekt indukujący zmniejszył się, powodując ekspozycję na dabigatran zbliżoną do wartości referencyjnej w 7. dniu po zaprzestaniu leczenia ryfampicyną. Po kolejnych 7 dniach nie zaobserwowano dalszego wzrostu biodostępności.
<u>Inhibitory proteazy, takie jak rytonawir</u>	
<i>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania</i>	
np. rytonawir i jego kombinacje z innymi inhibitorem proteazy	Wpływają one na P-gp (jako inhibitory lub induktory). Nie zostały one zbadane i nie są zatem zalecane do jednoczesnego leczenia dabigatranem eteksylanem .
<u>Substrat P-gp</u>	
Digoksyna	W badaniu przeprowadzonym z udziałem 24 zdrowych osób, gdy dabigatran eteksylan podawano jednocześnie z digoksyną, nie zaobserwowano żadnych zmian w działaniu digoksyny ani klinicznie istotnych zmian w ekspozycji na dabigatran.

Produkty lecznicze przeciwzakrzepowe i produkty lecznicze zapobiegające agregacji płytek krwi

Brak lub istnieje jedynie ograniczone doświadczenie z następującymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia podczas jednoczesnego stosowania z dabigatranem eteksylanem: produkty lecznicze przeciwzakrzepowe, takie jak heparyna niefrakcjonowana (UFH), heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH) i pochodne heparyny (fondaparinux, desirudyna), trombolityczne produkty lecznicze i antagoniści witaminy K, rywaroksaban lub inne doustne leki przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.3) oraz przeciwplatekcyjne produkty lecznicze, takie jak antagoniści receptora GPIIb/IIIa, tiklopidyna, prasugrel, tikagrelor, dekstran i sulfinpirazon (patrz punkt 4.4).

Na podstawie danych zebranych w badaniu III fazy RE-LY (patrz punkt 5.1) zaobserwowano, że jednoczesne stosowanie innych doustnych lub pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych zwiększa częstość występowania poważnych krwawień zarówno w przypadku dabigatranu eteksylanu, jak i warfaryny o około 2,5 razy, głównie w sytuacjach zmiany jednego leku przeciwzakrzepowego na inny (patrz punkt 4.3). Ponadto jednoczesne stosowanie leków przeciwplatekcyjnych, ASA lub kłopidogrelu około dwukrotnie zwiększa częstość występowania poważnych krwawień zarówno w przypadku dabigatranu eteksylanu, jak i warfaryny (patrz punkt 4.4).

UFH można podawać w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego lub podczas ablacji cewnikowej migotania przedsionków (patrz punkt 4.3).

Tabela 10: Interakcje z przeciwzakrzepowymi i przeciwplatekcyjnymi produktami leczniczymi.

NLPZ	Wykazano, że w trakcie podawania NLPZ w celu krótkotrwałego leczenia bólu z dabigatranem eteksylanem nie obserwowano zwiększonego ryzyka krwawienia. W przypadku przewlekłego stosowania w badaniu RE-LY, leki z grupy NLPZ zwiększały ryzyko krwawienia o około 50% zarówno w przypadku dabigatranu eteksylanu, jak i warfaryny.
Kłopidogrel	U młodych, zdrowych ochotników płci męskiej jednoczesne podawanie dabigatranu eteksylanu i kłopidogrelu nie powodowało dalszego wydłużenia czasu krwawienia włósniczkowego w porównaniu z monoterapią kłopidogrelem. Ponadto, $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatranu oraz pomiary krzepliwości dla działania dabigatranu lub hamowanie agregacji płytek krwi jako miara działania kłopidogrelu pozostały zasadniczo niezmienione w porównaniu z leczeniem skojarzonym i odpowiednimi monoterapiami. Przy dawce nasycającej 300 mg lub 600 mg kłopidogrelu, $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatranu były zwiększone o około 30-40% (patrz punkt 4.4).
ASA	Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego i dabigatranu eteksylanu w dawce 150 mg dwa razy na dobę może zwiększać ryzyko jakiegokolwiek krwawienia z 12% do 18% i 24% odpowiednio przy 81 mg i 325 mg kwasu acetylosalicylowego. (patrz punkt 4.4).

LMWH	Nie badano skojarzonego stosowania LMWH, takich jak enoksaparyna i dabigatranu eteksylanu. Po zmianie trzydniowego leczenia, w trakcie którego podawano podskórnie 40 mg enoksaparyny raz na dobę, 24 godziny po ostatniej dawce enoksaparyny, ekspozycja na dabigatran była nieco niższa niż po podaniu samej dawki dabigatranu eteksylanu (pojedyncza dawka 220 mg). Wyższą aktywność anty-FXa/FIIa obserwowano po podaniu dabigatranu eteksylanu po wstępnym leczeniu enoksaparyną w porównaniu do aktywności po leczeniu tylko dabigatranem eteksylanem. Uważa się, że jest to spowodowane efektem przeniesienia leczenia enoksaparyną i nie jest uznawane za znaczące klinicznie. Wyniki pozostałych testów działania przeciwzakrzepowego związanego z dabigatranem nie były znamienne różnie w przypadku leczenia wstępnego enoksaparyną.
------	---

Inne interakcje

Tabela 11: Inne interakcje.

<u>Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI)</u>	
SSRI, SNRI	SSRI i SNRI zwiększały ryzyko krwawienia w RE-LY we wszystkich grupach leczenia,
<u>Substancje wpływające na pH żołądka</u>	
Pantoprazol	Gdy dabigatran eteksylan był podawany jednocześnie z pantoprazolem, obserwowano zmniejszenie AUC dabigatranu o około 30%. Pantoprazol i inne inhibitory pompy protonowej (IPP) były podawane jednocześnie z dabigatranem eteksylanem w badaniach klinicznych, a jednoczesne leczenie IPP nie wydawało się zmniejszać skuteczności dabigatranu eteksylanu.
Ranitydyna	Podawanie ranitydyny razem z dabigatranem eteksylanem nie miało klinicznie istotnego wpływu na stopień wchłaniania dabigatranu.

Interakcje związane z profilem metabolicznym dabigatranu eteksylanu i dabigatranu

Dabigatran eteksylan i dabigatran nie są metabolizowane przez układ cytochromu P450 i nie mają wpływu na organizm w badaniach *in vitro* na ludzkie enzymy cytochromu P450. Dlatego nie oczekuje się powiązanych interakcji produktów leczniczych z dabigatranem.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia dabigatranem eteksylanem.

Ciąża

Dane dotyczące stosowania dabigatranu eteksylanu u kobiet w ciąży są ograniczone.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną (patrz sekcja 5.3). Potencjalne zagrożenie dla ludzi jest nieznane. Nie należy stosować dabigatranu eteksylanu w okresie ciąży, chyba że jest to

bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie ma danych klinicznych dotyczących wpływu dabigatranu na niemowlęta podczas karmienia piersią. Podczas leczenia dabigatranem eteksylanem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących ludzi.

W badaniach na zwierzętach zaobserwowano wpływ na płodność samic w postaci zmniejszenia liczby implantacji i zwiększenia utraty przedimplantacyjnej w dawce 70 mg/kg (co odpowiada 5-krotnie wyższemu poziomowi ekspozycji w osoczu w porównaniu z pacjentami). Nie zaobserwowano żadnego innego wpływu na płodność kobiet. Nie zaobserwowano wpływu na płodność mężczyzn. Przy dawkach, które były toksyczne dla matek (co odpowiada 5- do 10-krotnie wyższemu poziomowi narażenia w osoczu w porównaniu z pacjentami), u szczurów i królików zaobserwowano zmniejszenie masy ciała płodu i żywotności zarodka i płodu wraz ze wzrostem zmian płodowych. W badaniu przed i po urodzeniu zaobserwowano wzrost śmiertelności płodów przy dawkach toksycznych dla matek (dawka odpowiadająca poziomowi narażenia w osoczu 4-krotnie wyższemu niż obserwowany u pacjentów).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Dabigatran eteksylan nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Dabigatran eteksylan oceniano w badaniach klinicznych łącznie u około 64 000 pacjentów; w tym około 35 000 pacjentów było leczonych dabigatranem eteksylanem.

W sumie działania niepożądane wystąpiły u około 9% pacjentów leczonych z powodu planowej operacji stawu biodrowego lub kolanowego (leczenie krótkoterminowe przez okres do 42 dni), u 22% pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych w celu zapobiegania udarowi i zatorowości systemowej (leczenie długoterminowe przez okres do 3 lat), u 14% pacjentów leczonych z powodu DVT/PE i u 15% pacjentów leczonych w celu zapobiegania DVT/PE.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były krwawienia występujące u około 14% pacjentów leczonych krótkoterminowo z powodu planowej operacji wymiany stawu biodrowego lub kolanowego, u 16,6% pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych długoterminowo w celu zapobiegania udarowi i zatorowości systemowej oraz u 14,4% dorosłych pacjentów leczonych z powodu DVT/PE. Ponadto krwawienie wystąpiło u 19,4% pacjentów w badaniu zapobiegania DVT/PE RE- MEDY (dorośli pacjenci) i u 10,5% pacjentów w badaniu zapobiegania DVT/PE RE-SONATE (dorośli pacjenci).

Ponieważ populacje pacjentów leczonych w trzech wskazaniach nie są porównywalne, a zdarzenia krwawienia są rozłożone na kilka klas układów i narządów (SOC), skrócony opis poważnych i jakichkolwiek krwawień został podzielony według wskazań i przedstawiony w tabelach 13- 17 poniżej.

Mimo niskiej częstości występowania w badaniach klinicznych, może wystąpić duże lub silne krwawienie, które niezależnie od lokalizacji może prowadzić do niepełnosprawności, zagrożenia życia, a nawet śmierci.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Tabela 12 przedstawia działania niepożądane zidentyfikowane na podstawie badań i danych po wprowadzeniu do obrotu we wskazaniach: profilaktyka pierwotna ŻChZZ po operacji wymiany stawu biodrowego lub kolanowego, profilaktyka udaru zakrzepowo-zatorowego i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków, leczenie ŻŻG/ZTP i profilaktyka ŻŻG/ZTP. Zostały one uszeregowane według pozycji klasy układu narządów (SOC) i częstości występowania przy użyciu następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często $\geq 1/100$ do $< 1/10$, niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$, rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$, bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość `nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 12: Działania niepożądane.

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecany termin.	Częstość		
	Pierwotna ŻChZZ zapobieganie po operacji wymiany stawu biodrowego lub kolanowego	Udar mózgu i układowe zapobieganie zatorowości u pacjentów z migotaniem przedsionków	DVT/PE leczenie i zapobieganie DVT/PE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niedokrwistość	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Spadek hematokrytu	Często	Niezbyt często	Nieznana
Małopłytkowość	Rzadko	Niezbyt często	Rzadko
Obniżony hematokryt	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Neutropenia	Nieznana	Nieznana	Nieznana
Agranulocytoza	Nieznana	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego			
Nadwrażliwość na leki	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Wysypka	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Świąd	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Reakcja anafilaktyczna	Rzadko	Rzadko	Rzadko
Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko	Rzadko	Rzadko
Pokrzywka	Rzadko	Rzadko	Rzadko
Skurcz oskrzeli	Nieznana	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego			
Krwotok wewnętrzzaszkowy	Rzadko	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe			
Krwak	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok z rany	Niezbyt często	-	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Krwawienie z nosa	Niezbyt często	Często	Często
Krwioplucie	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit			
Przewód pokarmowy krwotok	Niezbyt często	Często	Często
Ból brzucha	Rzadko	Często	Niezbyt często
Biegunka	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Dyspepsja	Rzadko	Często	Często
Nudności	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Krwotok z odbytnicy	Niezbyt często	Niezbyt często	Często

Krwotok z żyłaków odbytu	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Wrzód żołądka lub jelit, w tym owrzodzenie przełyku	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Zapalenie żołądka i przełyku	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Refluks żołądkowo-przełykowy	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Wymioty	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Dysfagia	Rzadko	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia i dróg żółciowych			
Nieprawidłowa czynność wątroby/ Nieprawidłowy wynik testu czynności wątroby	Często	Niezbyt często	Niezbyt często
Aminotransferaza alaninowa zwiększona	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Aminotransferaza asparaginianowa zwiększona	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Niezbyt często	Rzadko	Niezbyt często
Hiperbilirubinemia	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Krwotok do skóry	Niezbyt często	Często	Często
Łysienie	Nieznana	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Krwiak wewnątrzstawowy	Niezbyt często	Rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i układu moczowego			
	Niezbyt często		
Krwotok w obrębie układu moczowo-płciowego, w tym krwimocz	Niezwykłe	Często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	Rzadko	Rzadko	Rzadko
Krwotok w miejscu cewnikowania	Rzadko	Rzadko	Rzadko
Krwisty wyciek	Rzadko	-	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
Krwotok urazowy	Niezbyt często	Rzadko	Niezbyt często
Krwotok w miejscu nacięcia	Rzadko	Rzadko	Rzadko
Krwiak po zabiegu	Niezbyt często	-	-
Po zakończeniu procedury krwotok	Niezbyt często	-	

Niedokrwistość pooperacyjna	Rzadko	-	-
Wyciek po zabiegu	Niezbyt często	-	-
Wydzielina z rany	Niezbyt często	-	-
Procedury chirurgiczne i medyczne			
Drenaż ran	Rzadko	-	-
Drenaż po zabiegu	Rzadko	-	.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w postaci krwawień

Ze względu na farmakologiczny sposób działania, stosowanie dabigatranu eteksylanu może być związane ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia z dowolnej tkanki lub narządu. Objawy przedmiotowe i podmiotowe oraz ich nasilenie (w tym skutek śmiertelny) będą się różnić w zależności od umiejscowienia i stopnia lub rozległości krwawienia i/lub niedokrwistości. W badaniach klinicznych krwawienia z błon śluzowych (np. układu pokarmowego, układu moczowo-płciowego) obserwowano częściej podczas długotrwałego leczenia dabigatranem eteksylanem w porównaniu z leczeniem VKA. W związku z tym, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mają wartość w wykrywaniu krwawień utajonych. Ryzyko krwawień może być zwiększone w niektórych grupach pacjentów, np. u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i/lub jednocześnie leczonych lekami wpływającymi na hemostazę lub silnymi inhibitorami P-gp (patrz punkt 4.4 Ryzyko krwotoku). Objawami powikłań krwotocznych krwotoczne mogą być osłabienie, bladość, zawroty głowy, ból głowy lub niewyjaśniony obrzęk, duszność i niewyjaśniony wstrząs.

W przypadku dabigatranu eteksylanu zgłaszano znane powikłania krwawienia, takie jak zespół ciasnoty międzypowięziowej i ostra niewydolność nerek spowodowana obniżoną perfuzją oraz nefropatia związana ze stosowaniem leków przeciwzakrzepowych u pacjentów z predysponującymi czynnikami ryzyka. W związku z tym podczas oceny stanu pacjenta leczonego przeciwzakrzepowo należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia krwotoku. W przypadku niekontrolowanego krwawienia u dorosłych pacjentów dostępny jest swoisty czynnik odwracający działanie dabigatranu, idarucyzumab (patrz punkt 4.9).

Pierwotna profilaktyka ŻChZZ w chirurgii ortopedycznej

Tabela 13 przedstawia liczbę (%) pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane w postaci krwawienia w okresie leczenia w profilaktyce VTE w dwóch kluczowych badaniach klinicznych, w zależności od dawki.

Tabela 13: Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane w postaci krwawienia.

	Dabigatran eteksylan 150 mg raz na dobę N (%)	Dabigatran eteksylan 220 mg raz na dobę N (%)	Enoksaparyna N (%)
Pacjenci leczenia	1 866 (100,0)	1 825 (100,0)	1 848 (100,0)
Duże krwawienie	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Każde krwawienie	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Zapobieganie udarowi i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka

Tabela 14 przedstawia zdarzenia krwotoczne w podziale na poważne i jakiejkolwiek krwawienia w

kluczowym badaniu dotyczącym zapobiegania udarom zakrzepowo-zatorowym i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków.

Tabela 14: Zdarzenia związane z krwawieniem w badaniu dotyczącym zapobiegania udarom zakrzepowo-zatorowym i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków.

	Dabigatran eteksylan 110 mg dwa razy na dobę	Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Osoby poddane randomizacji	6 015	6 076	6 022
Poważne krwawienie	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Krwawienie wewnątrznaczaskowe	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
Krwawienie z układu pokarmowego	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Śmiertelne krwawienie	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Niewielkie krwawienie	1 566 (13,16 %)	1 787 (14,85 %)	1 931 (16,37 %)
Wszelkie krwawienia	1 759 (14,78 %)	1 997 (16,60 %)	2 169 (18,39 %)

U pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej dabigatran eteksylan w dawce 110 mg dwa razy na dobę lub 150 mg dwa razy na dobę występowało istotnie niższe ryzyko zagrażających życiu krwawień i krwawień wewnątrznaczaskowych w porównaniu z warfaryną [$p < 0,05$]. Obie dawki dabigatranu eteksylanu miały również statystycznie istotny niższy całkowity wskaźnik krwawień. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej dabigatran eteksylan w dawce 110 mg dwa razy na dobę mieli znacząco niższe ryzyko poważnych krwawień w porównaniu z warfaryną (współczynnik ryzyka 0,81 [$p=0,0027$]). U pacjentów randomizowanych do dawki 150 mg dabigatranu eteksylanu dwa razy na dobę ryzyko poważnych krwawień z przewodu pokarmowego było istotnie wyższe w porównaniu z warfaryną (współczynnik ryzyka 1,48 [$p=0,0005$]). Efekt ten obserwowano głównie u pacjentów w wieku ≥ 75 lat. Korzyści kliniczne wynikające ze stosowania dabigatranu w odniesieniu do zapobiegania udarom i zatorowości systemowej oraz zmniejszonego ryzyka ICH w porównaniu z warfaryną utrzymują się w poszczególnych podgrupach, np. z zaburzeniami czynności nerek, wiekiem, jednoczesnym stosowaniem produktów leczniczych, takich jak leki przeciwplatekcyjne lub inhibitory P-gp. Podczas gdy niektóre podgrupy pacjentów są narażone na zwiększone ryzyko poważnych krwawień podczas leczenia lekiem przeciwzakrzepowym, nadmierne ryzyko krwawienia w przypadku dabigatranu jest spowodowane krwawieniem z przewodu pokarmowego, zwykle obserwowanym w ciągu pierwszych 3- 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia dabigatranem eteksylanem.

Leczenie DVT i PE oraz zapobieganie nawrotom DVT i PE u dorosłych (leczenie DVT/PE)

Tabela 15 przedstawia zdarzenia związane z krwawieniem w zbiorczych badaniach RE-COVER i RE- COVER II dotyczących leczenia DVT i PE. W badaniach zbiorczych pierwszorzędowe punkty końcowe bezpieczeństwa w postaci poważnego krwawienia, poważnego lub klinicznie istotnego krwawienia oraz jakiegokolwiek krwawienia były istotnie niższe niż w przypadku warfaryny przy nominalnym poziomie alfa wynoszącym 5%.

Tabela 15: Zdarzenia związane z krwawieniem w badaniach RE-COVER i RE-COVER II testujących leczenie DVT i PE.

	Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna	Współczynnik ryzyka w porównaniu z warfaryną (95% przedział ufności)
Pacjenci włączeni do badania bezpieczeństwa	2 456	2 462	
Poważne krwawienia	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36, 0,99)
Krwawienie wewnątrznaczaskowe	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09, 2,74)
Poważne krwawienie z układu pokarmowego	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36, 1,93)
Zagrożenie życia krwawienie	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19, 2,36)
Poważne krwawienie zdarzenia/krwawienia istotne klinicznie	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45, 0,71)
Wszelkie krwawienia	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59, 0,77)
Wszelkie krwawienia z układu pokarmowego	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90, 1,82)

Zdarzenia związane z krwawieniem w przypadku obu metod leczenia są liczone od pierwszego przyjęcia dabigatranu eteksylanu lub warfaryny po przerwaniu leczenia pozajelitowego (okres leczenia wyłącznie doustnego). Obejmuje to wszystkie krwawienia, które wystąpiły podczas leczenia dabigatranem eteksylanem. Uwzględniono wszystkie zdarzenia krwotoczne, które wystąpiły podczas leczenia warfaryną, z wyjątkiem tych, które wystąpiły w okresie nakładania się terapii warfaryną i terapii pozajelitowej.

Tabela 16 przedstawia zdarzenia krwotoczne w kluczowym badaniu RE-MEDY testującym zapobieganie DVT i PE. Niektóre przypadki krwawienia (MBE/CRBE; jakiegokolwiek krwawienie) były znacząco niższe na nominalnym poziomie alfa 5% u pacjentów otrzymujących dabigatran eteksylan w porównaniu z pacjentami otrzymującymi warfarynę.

Tabela 16: Zdarzenia krwawienia w badaniu RE-MEDY badającym zapobieganie DVT i PE.

	Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna	Współczynnik ryzyka vs warfaryna (95% przedział ufności)
Leczeni pacjenci	1 430	1 426	
Poważne krwawienia	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25, 1,16)
Krwawienie wewnątrznaczaskowe	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Nieobliczalne*
Poważne krwawienie z układu pokarmowego	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Nieobliczalne*
Zagrożenie życia krwawienie	1 (0,1 %)	3 (0,2 %))	Nieobliczalne*
Poważne krwawienie /klinicznie istotne krwawienia	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41, 0,72)
Wszelkie krwawienia	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61, 0,83)
Wszelkie krwawienia z układu pokarmowego	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87, 2,20)

*HR nie do oszacowania, ponieważ nie wystąpiło żadne zdarzenie w żadnej z kohort/zabiegów

Tabela 17 przedstawia zdarzenia związane z krwawieniem w kluczowym badaniu RE-SONATE badającym zapobieganie DVT i PE. Częstość występowania kombinacji MBE/CRBE i częstość występowania jakiegokolwiek krwawienia była istotnie niższa na nominalnym poziomie alfa wynoszącym 5% u pacjentów otrzymujących placebo w porównaniu z pacjentami otrzymującymi dabigatran eteksylan.

Tabela 17: Zdarzenia związane z krwawieniem w badaniu RE-SONATE dotyczącym zapobiegania DVT i PE.

	Dabigatran eteksylan 150 m g dwa razy na dobę	Placebo	Współczynnik ryzyka vs placebo (95% przedział ufności)
Leczeni pacjenci	684	659	
Poważne krwawienia	2 (0,3 %)	0	Nie obliczalny*
Krwawienie wewnątrznaczaskowe	0	0	Nie obliczalny*
Poważne krwawienie z układu pokarmowego	2 (0,3%)	0	Nie obliczalny*
Zagrożenie życia krwawienia	0	0	Nie obliczalny*
Poważne krwawienie zdarzenia/krwawienia istotne klinicznie	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43, 5,07)
Wszelkie krwawienia	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20, 2,61)
Wszelkie krwawienia z układu pokarmowego	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46, 12,27)

*HR nie do oszacowania, ponieważ nie wystąpiło żadne zdarzenie w żadnej z metod leczenia

Agranulocytoza i neutropenia

Agranulocytoza i neutropenia były zgłaszane bardzo rzadko podczas stosowania dabigatranu eteksylanu w okresie po wprowadzeniu. Ponieważ działania niepożądane są zgłaszane w ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu w populacji o nieokreślonej wielkości, nie jest możliwe dokładne określenie ich częstości występowania. Częstość zgłaszania oszacowano na 7 zdarzeń na 1 milion pacjentolat w przypadku agranulocytozy i 5 zdarzeń na 1 milion pacjentolat w przypadku neutropenii.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania dabigatranu eteksylanu w leczeniu VTE i zapobieganiu nawrotom VTE u dzieci i młodzieży badano w dwóch badaniach III fazy (DIVERSITY i 1160.108). Łącznie 328 dzieci i młodzieży było leczonych dabigatranem eteksylanem. Pacjenci otrzymywali dostosowane do wieku i masy ciała dawki dabigatranu eteksylanu w postaci farmaceutycznej odpowiedniej dla wieku.

Ogólnie rzecz biorąc, oczekuje się, że profil bezpieczeństwa u dzieci będzie taki sam jak u dorosłych.

Ogółem działania niepożądane wystąpiły u 26% dzieci i młodzieży leczonych dabigatranem eteksylanem z powodu VTE i w celu zapobiegania nawrotom VTE.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 18 przedstawia działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach dotyczących leczenia ŻChZZ i prewencji nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży.

Zostały one uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów

(SOC) i częstość występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznane (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 18: Działania niepożądane.

Klasyfikacja układów i narządów/ Zalecany termin.	Częstość
Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niedokrwistość	Często
Spadek stężenia hemoglobiny	Niezbyt często
Małopłytkowość	Często
Obniżony hematokryt	Niezbyt często
Neutropenia	Niezbyt często
Agranulocytoza	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nadwrażliwość na leki	Niezbyt często
Wysypka	Często
Świąd	Niezbyt często
Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
Obrzęk naczynioruchowy	Nieznana
Pokrzywka	Często
Skurcz oskrzeli	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	
Krwotok wewnątrzczaszkowy	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	
Krwiak	Często
Krwotok	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Krwawienie z nosa	Często
Krwioplucie	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Krwotok do przewodu pokarmowego	Niezbyt często
Ból brzucha	Niezbyt często
Biegunka	Często
Niestrawność	Często
Nudności	Często
Krwotok z odbytnicy	Niezbyt często
Krwotok żylaków odbytu	Nieznana
Wrzód żołądka lub jelit, w tym owrzodzenie przełyku	Nieznana
Zapalenie żołądka i przełyku	Niezbyt często
Refluks żołądkowo-przełykowy	Często
Wymioty	Często
Dysfagia	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieprawidłowa czynność wątroby/ Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	Nieznana

Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Często
Hiperbilirubinemia	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Krwotok do skóry	Niezbyt często
Łysienie	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Krwiak wewnątrzstawowy	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Krwotok w obrębie układu moczowo- płciowego, w tym krwimocz	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Krwotok w miejscu cewnikowania	Nieznana
Krwotok w miejscu cewnika	Nieznana
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Krwotok urazowy	Niezbyt często
Krwotok w miejscu nacięcia	Nieznana

Reakcje w postaci krwawień

W dwóch badaniach III fazy dotyczących wskazań do leczenia ŻChZZ i zapobiegania nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży u 7 pacjentów (2,1%) wystąpiło duże krwawienie, u 5 pacjentów (1,5%) klinicznie istotne inne niż duże krwawienie, a u 75 pacjentów (22,9%) małe krwawienie. Częstość występowania krwawień była ogólnie wyższa w najstarszej grupie wiekowej (od 12 do < 18 lat: 28,6%) niż w młodszych grupach wiekowych (od urodzenia do < 2 lat: 23,3%; od 2 do < 12 lat: 16,2%). Duże lub ciężkie krwawienie, niezależnie od lokalizacji, może prowadzić do niepełnosprawności, zagrożenia życia, a nawet śmierci.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Dawki dabigatranu eteksylanu większe niż zalecane narażają pacjenta na zwiększone ryzyko krwawienia.

W przypadku podejrzenia przedawkowania, testy krzepliwości mogą pomóc w określeniu ryzyka krwawienia (patrz punkty 4.4 i 5.1). Skalibrowany ilościowy test dTT lub powtarzane pomiary dTT pozwalają przewidzieć czas, w którym zostaną osiągnięte określone poziomy dabigatranu (patrz punkt 5.1), również w przypadku rozpoczęcia dodatkowych działań, np. dializy.

Nadmierna działanie przeciwzakrzepowe może wymagać przerwania leczenia dabigatranem eteksylanem. Ponieważ dabigatran jest wydalany głównie przez nerki, należy utrzymywać odpowiednią diurezę. Ponieważ stopień wiązania z białkami jest niski, dabigatran może być usuwany z organizmu za pomocą dializy; istnieje ograniczone dane kliniczne wykazujące przydatność tego podejścia w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.2).

Postępowanie w przypadku powikłań krwawienia

W przypadku powikłań krwotocznych konieczne jest przerwanie leczenia dabigatranem eteksylanem i zbadanie źródła krwawienia. W zależności od sytuacji klinicznej należy podjąć odpowiednie leczenie wspomagające, takie jak chirurgiczna hemostaza i przetoczenie objętości krwi, według decyzji lekarza przepisującego lek. Dla dorosłych pacjentów w sytuacjach, gdy wymagane jest szybkie odwrócenie przeciwwzkrzepowego działania dabigatranu, dostępny jest swoisty środek odwracający (idarucyzumab) antagonizujący farmakodynamiczne działanie dabigatranu. Skuteczność i bezpieczeństwo idarucyzumabu nie zostały ustalone u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4).

Można wziąć pod uwagę koncentraty czynników krzepnięcia (aktywowane lub nieaktywowane) lub rekombinowany czynnik VIIa. Istnieją pewne dowody eksperymentalne potwierdzające rolę tych produktów leczniczych w odwracaniu przeciwwzkrzepowego działania dabigatranu, ale dane na temat ich przydatności w warunkach klinicznych, a także na temat możliwego ryzyka nawrotu choroby zakrzepowo- zatorowej są bardzo ograniczone. Testy krzepnięcia mogą stać się niewiarygodne po podaniu sugerowanych koncentratów czynników krzepnięcia. Należy zachować ostrożność podczas interpretacji tych testów. Należy również rozważyć podanie koncentratów płytek krwi w przypadku trombocytopenii lub stosowania długo działających leków przeciwplatek. Wszelkie leczenie objawowe powinno być prowadzone zgodnie z oceną lekarza.

W zależności od lokalnej dostępności, w przypadku poważnych krwawień należy rozważyć konsultację z ekspertem ds. krzepnięcia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwzkrzepowe, bezpośrednie inhibitory trombiny,

kod ATC: B01AE07.

Mechanizm działania

Dabigatran eteksylan jest niskocząsteczkowym prolekiem, który nie wykazuje działania farmakologicznego. Po podaniu doustnym dabigatran eteksylan jest szybko wchłaniany i przekształcany do dabigatranu w wyniku hydrolizy katalizowanej przez esterazę hydrolizy w osoczu i wątrobie. Dabigatran jest silnym, kompetycyjnym, odwracalnym bezpośrednim inhibitorem trombiny i jest główną substancją czynną znajdującą się w osoczu. Ponieważ trombina (proteaza serynowa) umożliwia przekształcenie fibrynogenu w fibrynę podczas kaskady krzepnięcia, jej zahamowanie zapobiega powstawaniu zakrzepów. Dabigatran hamuje wolną trombinę, trombinę związaną z fibryną i agregację płytek indukowaną trombiną.

Działanie farmakodynamiczne

Badania na zwierzętach prowadzone *in vivo* i *ex vivo* wykazały skuteczność i aktywność przeciwwzkrzepową dabigatranu po podaniu dożylnym i dabigatranu eteksylanu po podaniu doustnym w różnych zwierzęcych modelach zakrzepicy.

Istnieje związek między stężeniem dabigatranu w osoczu a działaniem przeciwwzkrzepowym na podstawie badań klinicznych II fazy. Dabigatran wydłuża czas trombinowy (TT), ECT i aPTT.

Skalibrowany ilościowe badanie trombinowego krzepnięcia w rozcieńczonym osoczu TT (dTT) zapewnia oszacowanie stężenia dabigatranu w osoczu, które można porównać z oczekiwanym

stężeniem dabigatranu w osoczu. Gdy skalibrowany test dTT daje wynik stężenia dabigatranu w osoczu na poziomie lub poniżej granicy oznaczalności, należy rozważyć wykonanie dodatkowego testu krzepnięcia, takiego jak TT, ECT lub aPTT.

ECT może zapewnić bezpośredni pomiar aktywności bezpośrednich inhibitorów trombiny.

Badanie aPTT jest powszechnie dostępne i zapewnia przybliżone wskazanie intensywności działania przeciwzakrzepowego dabigatranu. Badanie aPTT ma jednak ograniczoną czułość i nie nadaje się do precyzyjnego ilościowego określania działania przeciwzakrzepowego, zwłaszcza przy wysokich stężeniach dabigatranu w osoczu. Chociaż wysokie wartości aPTT należy interpretować z ostrożnością, wysoka wartość aPTT wskazuje, że u pacjenta występuje antykoagulacja.

Ogólnie rzecz biorąc, można założyć, że te badania działania przeciwzakrzepowego mogą odzwierciedlać stężenie dabigatranu i mogą dostarczać wskazówek do oceny ryzyka krwawienia, tj. przekroczenie 90. percentyla minimalnych dabigatranu lub badanie krzepnięcia, takiego jak aPTT mierzony na poziomie minimalnym (wartości graniczne aPTT patrz punkt 4.4, tabela 6), jest uważane za związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia.

Prewencja pierwotna ŻChZZ w chirurgii ortopedycznej

Średnie geometryczne szczytowe stężenie dabigatranu w osoczu w stanie stacjonarnym (po 3. dniach), mierzone około 2 godziny po podaniu 220 mg dabigatranu eteksylanu, wynosiło 70,8 ng/ml, z zakresem 35,2- 162 ng/ml (zakres percentyli 25- 75). Średnie geometryczne najniższego stężenia dabigatranu, mierzone pod koniec okresu dawkowania (tj. 24 godziny po podaniu dawki 220 mg dabigatranu), wynosiło średnio 22,0 ng/ml, z zakresem 13,0- 35,7 ng/ml (zakres percentyli 25-75.).

W dedykowanym badaniu przeprowadzonym wyłącznie u pacjentów z nasileniem umiarkowanymi zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny, CrCL 30- 50 ml/min) leczonych dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg na dobę, średnie geometryczne najniższego stężenia dabigatranu, mierzone pod koniec okresu dawkowania, wynosiło średnio 47,5 ng/ml, z zakresem 29,6- 72,2 ng/ml (zakres percentyli 25- 75).

U pacjentów leczonych w celu zapobiegania ŻChZZ po operacji wymiany stawu biodrowego lub kolanowego dabigatranem eteksylanem w dawce 220 mg raz na dobę,

- 90 percentyl stężenia dabigatranu w osoczu wynosił 67 ng/ml, mierzony w punkcie końcowym (20- 28 godzin po poprzedniej dawce) (patrz punkty 4.4 i 4.9),
- 90 percentyl aPTT w punkcie krytycznym (20- 28 godzin po poprzedniej dawce) wynosił 51 sekund, co stanowiłoby 1,3-krotność górnej granicy normy.

Nie mierzono ECT u pacjentów leczonych w celu zapobiegania ŻChZZ po operacji wymiany stawu biodrowego lub kolanowego dabigatranem eteksylanem w dawce 220 mg raz na dobę.

Zapobieganie udarowi i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka (SPAF)

Średnie geometryczne stężenie szczytowe dabigatranu w osoczu w stanie stacjonarnym, mierzone około 2 godziny po podaniu 150 mg dabigatranu eteksylanu dwa razy na dobę, wynosiło 175 ng/ml, z zakresem 117- 275 ng/ml (zakres percentyli 25- 75). Średnie geometryczne stężenie minimalne dabigatranu, mierzone w punkcie minimalnym rano, pod koniec przerwy w dawkowaniu (tj. 12 godzin po wieczornej dawce 150 mg dabigatranu), wynosiło średnio 91,0 ng/ml, z zakresem 61,0- 143 ng/ml (zakres percentyli 25-75).

U pacjentów z NVAF leczonych w celu zapobiegania udarowi i zatorowości systemowej dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg dwa razy na dobę,

- 90. percentyl stężeń dabigatranu w osoczu mierzonych w punkcie końcowym (10- 16 godzin po poprzedniej dawce) wynosił około 200 ng/ml,
- ECT w punkcie szczytowym (10- 16 godzin po poprzedniej dawce), podwyższona około 3- krotnie górna granica normy odnosi się do obserwowanego 90. percentyla wydłużenia ECT wynoszącego 103 sekundy,
- Współczynnik aPTT większy niż 2-krotność górnej granicy normy (wydłużenie aPTT o około 80 sekund), w punkcie szczytowym (10- 16 godzin po poprzedniej dawce) odzwierciedla 90. percentyl obserwacji.

Leczenie DVT i PE oraz zapobieganie nawrotom DVT i PE u dorosłych (DVT/PE)

U pacjentów leczonych z powodu DVT i PE dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg dwa razy na dobę, średnie geometryczne stężenie minimalne dabigatranu, mierzone w ciągu 10- 16 godzin po podaniu dawki, pod koniec przerwy w dawkowaniu (tj. 12 godzin po wieczornej dawce 150 mg dabigatranu), wynosiło 59,7 ng/ml, z zakresem 38,6- 94,5 ng/ml (zakres percentyli 25- 75). W leczeniu ZZG i ZTP dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg dwa razy na dobę,

- 90. percentyl stężenia dabigatranu w osoczu mierzonego na granicy stężenia minimalnego (10- 16 godzin po poprzedniej dawce) wynosiło około 146 ng/ml,
- ECT w punkcie szczytowym (10- 16 godzin po poprzedniej dawce), podwyższony około 2,3-krotnie w porównaniu z wartością wyjściową, odnosi się do obserwowanego 90. percentyla wydłużenia ECT o 74 sekundy,
- 90. percentyl aPTT przy wartości minimalnej (10- 16 godzin po poprzedniej dawce) wynosił 62 sekundy, co oznaczałoby 1,8-krotny wzrost w porównaniu z wartością wyjściową.

Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów leczonych w celu zapobiegania nawrotom DVT i PE za pomocą dabigatranu eteksyłanu w dawce 150 mg dwa razy na dobę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Pochodzenie etniczne

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic etnicznych między pacjentami rasy białej, rasy czarnej, pochodzenia latynoamerykańskiego, rasy żółtej.

Badania kliniczne dotyczące zapobiegania ŻChZZ po rozległych operacjach wymiany stawów

W dwóch dużych randomizowanych, równoległych badaniach z podwójnie ślepą próbą, potwierdzających wielkość dawki, pacjenci poddawani planowym rozległym operacjom ortopedycznym (jedna operacja wymiany stawu kolanowego i jedna operacja wymiany stawu biodrowego) otrzymywali 75 mg lub 110 mg dabigatranu eteksyłanu w ciągu 1 do 4 godzin od zakończenia operacji, a następnie 150 mg lub 220 mg raz na dobę o ile zapewniono hemostazę lub enoksaparynę w dawce 40 mg w dniu poprzedzającym operację, a następnie codziennie. W badaniu RE-MODEL (wymiana stawu kolanowego) leczenie trwało 6 do 10 dni, a w badaniu RE-NOVATE (wymiana stawu biodrowego) 28 do 35 dni. Łącznie leczono odpowiednio 2 076 pacjentów (kolano) i 3 494 (biodro).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w obu badaniach była złożona całkowita VTE (w tym PE, proksymalna i dystalna DVT, niezależnie od tego, czy objawowa, czy bezobjawowa, wykryta w rutynowej wenografii) oraz śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny. Złożona poważna VTE (w tym PE i proksymalna DVT, niezależnie od objawów lub bezobjawów wykrytych w rutynowej wenografii) i śmiertelność związana z VTE stanowiły drugorzędowy punkt końcowy i są uważane za mające większe znaczenie kliniczne. Wyniki obu badań wykazały, że działanie przeciwzakrzepowe dabigatranu eteksyłanu w dawkach 220 mg i 150 mg było statystycznie nie gorsze niż enoksaparyny w odniesieniu do całkowitej VTE i śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny. Oszacowanie punktowe częstości

występowania dużych epizodów VTE i śmiertelności związanej z VTE dla dawki 150 mg było nieco gorsze niż w przypadku enoksaparyny (tabela 19). Lepsze wyniki zaobserwowano w przypadku dawki 220 mg, gdzie punktowe oszacowanie częstości występowania poważnej VTE było nieco lepsze niż w przypadku enoksaparyny (tabela 19).

Badania kliniczne przeprowadzono w populacji pacjentów w średnim wieku > 65 lat.

W badaniach klinicznych fazy 3 nie stwierdzono różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania pomiędzy mężczyznami i kobietami.

W badanej populacji pacjentów RE-MODEL i RE-NOVATE (5 539 leczonych pacjentów) u 51% występowało nadciśnienie tętnicze, u 9% cukrzyca, u 9% choroba wieńcowa, i u 20% niewydolność żylna w wywiadzie. Żadna z tych chorób nie wykazywała wpływu na wynik działania dabigatranu w zapobieganiu VTE lub częstości krwawień.

Dane dotyczące głównych punktów końcowych epizodu VTE i śmiertelności związanej z VTE były jednorodne w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności i przedstawiono je w tabeli 19.

Dane dla punktu końcowego dużego epizodu VTE i śmiertelności ze wszystkich przyczyn przedstawiono w tabeli 20.

Dane dla ocenianych punktów końcowych dotyczących dużych krwawień przedstawiono w tabeli 21 poniżej.

Tabela 19: Analiza dużego epizodu ŻChZZ i śmiertelności związanej z ŻChZZ w okresie leczenia w badaniach RE-MODEL i RE-NOVATE dotyczących chirurgii ortopedycznej.

Badanie	Dabigatran eteksylan 220 mg raz na dobę	Dabigatran eteksylan 150 mg raz na dobę	Enoksaparyna 40 mg
RE-NOVATE (biodro)			
N	909	888	917
Częstość występowania (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Stosunek ryzyka w porównaniu z enoksaparyną	0,78	1,09	
95% CI	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (kolano)			
N	506	527	511
Częstość występowania (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Stosunek ryzyka w porównaniu z enoksaparyną	0,73	1,08	
95% CI	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

Tabela 20: Analiza łącznych epizodów VTE i wszystkich przyczyn w okresie leczenia w grupie RE-NOVATE i badania chirurgii ortopedycznej RE-MODEL.

Badanie	Dabigatran eteksylan 220 mg raz na dobę	Dabigatran eteksylan 150 mg raz na dobę	Enoksaparyna 40 mg
RE-NOVATE (biodro)			
N	880	874	897
Częstość występowania (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)

Stosunek ryzyka w porównaniu z enoksaparyną	0,9	1,28	
95% CI	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (kolano)			
N	503	526	512
Częstość występowania (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Stosunek ryzyka w porównaniu z enoksaparyną	0,97	1,07	
95% CI	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Tabela 21: Incydent dużych krwawień według leczenia w poszczególnych badaniach RE-MODEL i RE-NOVATE.

Badanie	Dabigatran eteksylan 220 mg raz na dobę	Dabigatran eteksylan 150 mg raz na dobę	Enoksaparyna 40 mg
RE-NOVATE (biodro)			
Leczeni pacjenci N	1 146	1 163	1 154
Liczba MBE N(%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (kolano)			
Leczeni pacjenci N	679	703	694
Liczba MBE N(%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Zapobieganie udarowi i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka

Dowody kliniczne potwierdzające skuteczność dabigatranu eteksylanu pochodzą z badania RE-LY (Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy), wieloośrodkowego, międzynarodowego, randomizowanego badania w grupach równoległych dwóch zaślepionych dawek dabigatranu eteksylanu (110 mg i 150 mg dwa razy na dobę) w porównaniu z warfaryną stosowaną w leczeniu otwartym u pacjentów z migotaniem przedsionków z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem udaru i zatorowości systemowej. Głównym celem tego badania było ustalenie, czy dabigatran eteksylan był nie gorszy od warfaryny w zmniejszaniu występowania złożonego punktu końcowego - udaru mózgu i zatorowości systemowej. Analizowano również statystyczną wyższość.

W badaniu RE-LY randomizacji poddano łącznie 18 113 pacjentów w średnim wieku 71,5 roku i ze średnim wynikiem w skali CHADS₂ wynoszącym 2,1. Populacja pacjentów składała się w 64% z mężczyzn, w 70% z rasy kaukaskiej i w 16% z rasy azjatyckiej.

W przypadku pacjentów randomizowanych do leczenia warfaryną średni odsetek czasu w zakresie terapeutycznym (TTR) (INR 2- 3) wynosił 64,4% (mediana TTR 67%).

Badanie RE-LY wykazało, że dabigatran eteksylan w dawce 110 mg dwa razy na dobę nie ustępuje warfarynie w zapobieganiu udarowi i zatorowości systemowej u osób z migotaniem przedsionków, przy zmniejszonym ryzyku ICH, całkowitego krwawienia i poważnego krwawienia. Dawka 150 mg dwa razy na dobę znacząco zmniejsza ryzyko udaru niedokrwiennego i krwotocznego, zgonu z przyczyn naczyniowych, ICH i całkowitego krwawienia w porównaniu z warfaryną. Wskaźniki poważnych krwawień przy tej dawce były porównywalne z warfaryną. Częstość występowania zawału mięśnia sercowego była nieznacznie zwiększona w przypadku stosowania dabigatranu eteksylanu w dawce 110 mg dwa razy na dobę i 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu z warfaryną (współczynnik ryzyka 1,29; p=0,0929 i współczynnik ryzyka 1,27; p=0,1240, odpowiednio). Wraz z poprawą monitorowania INR obserwowane korzyści ze stosowania dabigatranu eteksylanu w porównaniu z warfaryną maleją.

Tabele 22- 24 przedstawiają szczegóły kluczowych wyników w całej populacji:

Tabela 22: Analiza pierwszego wystąpienia udaru lub zatorowości systemowej (pierwszorzędowy punkt końcowy) w okresie badania w RE-LY.

	Dabigatran eteksylan 110 mg dwa razy na dobę	Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Osoby poddane randomizacji	6 015	6 076	6 022
Udar mózgu i/lub układowy			
Częstość występowania (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Współczynnik ryzyka vs. warfaryna (95% CI)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
wyższość wartości p	p=0,2721	p=0,0001	

% odnosi się do rocznego wskaźnika zdarzeń

Tabela 23: Analiza pierwszego wystąpienia udaru niedokrwiennego lub krwotocznego w okresie badania w RE-LY.

	Dabigatran eteksylan 110 mg dwa razy na dobę	Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Osoby poddane randomizacji	6 015	6 076	6 022
Udar			
Częstość występowania (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Współczynnik ryzyka vs. warfaryna (95% CI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
Wartość p	0,3553	0,0001	
Zatorowość ogólnoustrojowa			
Częstość występowania (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Współczynnik ryzyka vs. warfaryna (95% CI)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
Wartość p	0,3099	0,1582	
Udar niedokrwienno			
Częstość występowania (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Współczynnik ryzyka vs. warfaryna (95% CI)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	

Wartość p	0,3138	0,0351	
Udar krwotoczny			
Częstość występowania (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Współczynnik ryzyka vs. warfaryna (95% CI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
Wartość p	0,0001	< 0,0001	

% odnosi się do rocznego wskaźnika zdarzeń

Tabela 24: Analiza wszystkich przyczyn i przeżycia sercowo-naczyniowego w okresie badania w RE-LY.

	Dabigatran eteksylan 110 mg dwa razy na dobę	Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Osoby poddane	6 015	6 076	6 022
Śmiertelność z			
Częstość występowania (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Współczynnik ryzyka vs. warfaryna (95% CI)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
Wartość p	0,1308	0,0517	
Śmiertelność z przyczyn			
Częstość występowania (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Współczynnik ryzyka vs. warfaryna (95% CI)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
Wartość p	0,2081	0,0430	

% odnosi się do rocznego wskaźnika zdarzeń

Tabele 25- 26 przedstawiają wyniki pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności i bezpieczeństwa w odpowiednich subpopulacjach.

W przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego, udaru i zatorowości systemowej nie zidentyfikowano żadnych podgrup (tj. wiekowych, masy ciała, płci, czynności nerek, pochodzenia etnicznego itp.) o różnym współczynniku ryzyka w porównaniu do warfaryny.

Tabela 25: Współczynnik ryzyka i 95% CI dla udaru/zatorowości systemowej według podgrup.

Punkt końcowy	Dabigatran eteksylan 110 m g dwa razy na dobę vs. warfaryna	Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu z warfaryną
Wiek (lata)		
< 65	1,10 (0,64; 1,87)	0,51 (0,26; 0,98)
$65 \leq i < 75$	0,86 (0,62; 1,19)	0,67 (0,47; 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66; 1,17)	0,68 (0,50; 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44; 1,05)	0,67 (0,44; 1,02)
CrCL(ml/min)		

$30 \leq i < 50$	0,89 (0,61; 1,31)	0,48 (0,31; 0,76)
$50 \leq i < 80$	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)

W przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa w postaci poważnego krwawienia wystąpiła interakcja między efektem leczenia a wiekiem. Względne ryzyko krwawienia związane ze stosowaniem dabigatranu w porównaniu z warfaryną wzrastało wraz z wiekiem. Ryzyko względne było najwyższe u pacjentów w wieku ≥ 75 lat. Jednoczesne stosowanie leków przeciwplatek ASA lub kłopidogrelu w przybliżeniu podwaja wskaźniki MBE zarówno w przypadku dabigatranu eteksylanu, jak i warfaryny. Nie stwierdzono istotnej interakcji efektów leczenia z podgrupami czynności nerek i wynikiem w skali CHADS₂.

Tabela 26: Współczynnik ryzyka i 95% CI dla poważnych krwawień w podgrupach.

Punkt końcowy	Dabigatran eteksylan 110 m g dwa razy na dobę vs. warfaryna	Dabigatran eteksylan 150 m g dwa razy na dobę vs. warfaryna
Wiek (lata)		
< 65	0,32 (0,18; 0,57)	0,35 (0,20; 0,61)
$65 \leq i < 75$	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)		
$30 \leq i < 50$	1,02 (0,79; 1,32)	0,94 (0,73; 1,22)
$50 \leq i < 80$	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)
Użycie		
Stosowanie	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

RELY-ABLE (długoterminowe, wieloośrodkowe przedłużenie leczenia dabigatranem u pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy ukończyli badanie RE-LY)

Badanie rozszerzające RE-LY (RELY-ABLE) dostarczyło dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa kohorty pacjentów, którzy kontynuowali podawanie dabigatranu eteksylanu w takiej samej dawce, jak w badaniu RE-LY. Pacjenci kwalifikowali się do badania RELY-ABLE, jeśli nie odstawili na stałe badanego leku w czasie ostatniej wizyty w badaniu RE-LY. Włączeni pacjenci nadal otrzymywali tę samą dawkę dabigatranu eteksylanu z podwójnie ślepą próbą, losowo przydzieloną w badaniu RE-LY, przez okres do 43 miesięcy obserwacji po badaniu RE-LY (całkowita średnia obserwacja RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 roku). Do badania włączono 5 897 pacjentów, co stanowiło 49% pacjentów pierwotnie losowo przydzielonych do otrzymywania dabigatranu eteksylanu w badaniu RE-LY i 86% pacjentów kwalifikujących się do badania RELY-ABLE.

Podczas dodatkowych 2,5 roku leczenia w ramach badania RELY-ABLE, z maksymalną ekspozycją wynoszącą ponad 6 lat (całkowita ekspozycja w badaniu RELY + RELY-ABLE), długoterminowy profil bezpieczeństwa dabigatranu eteksylanu został potwierdzony dla obu badanych dawek 110 mg na dobę i 150 mg na dobę. Nie zaobserwowano żadnych nowych ustaleń dotyczących bezpieczeństwa.

Wskaźniki zdarzeń niepożądanych, w tym poważnych krwawień i innych krwawień, były zgodne z tymi obserwowanymi w badaniu RE-LY.

Dane z badań nieinterwencyjnych

Nieinterwencyjne badanie (GLORIA-AF) prospektywnie gromadziło (w drugiej fazie) dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności u nowo zdiagnozowanych pacjentów z NVAF przyjmujących dabigatran eteksylan w warunkach rzeczywistych. Do badania włączono 4 859 pacjentów przyjmujących dabigatran

eteksylan (55% leczonych dawką 150 mg dwa razy na dobę, 43% leczonych dawką 110 mg dwa razy na dobę, 2% leczonych dawką 75 mg dwa razy na dobę). Pacjentów obserwowano przez 2 lata. Średnie wyniki w skali CHADS2 i HAS-BLED wynosiły odpowiednio 1,9 i 1,2. Średni czas obserwacji w trakcie terapii wynosił 18,3 miesiąca. Poważne krwawienie wystąpiło u 0,97 na 100 pacjentolat. Krwawienie zagrażające życiu odnotowano u 0,46 na 100 pacjentolat, krwotok wewnątrzczaszkowy u 0,17 na 100 pacjentolat, a krwawienie z przewodu pokarmowego u 0,60 na 100 pacjento-lat. Udar wystąpił u 0,65 na 100 pacjentolat.

Ponadto w badaniu nieinterwencyjnym [Graham DJ i wsp, Circulation. 2015;131:157-164] u ponad 134 000 pacjentów w podeszłym wieku z NVAF w Stanach Zjednoczonych (co stanowiło ponad 37 500 pacjentolat obserwacji) dabigatran eteksylan (84% pacjentów leczonych dawką 150 mg na dobę, 16% pacjentów leczonych dawką 75 mg na dobę) wiązał się ze zmniejszonym ryzykiem udaru niedokrwinnego (współczynnik ryzyka 0,80, 95% przedział ufności [CI] 0,67- 0,96), krwotoku śródczaszkowego (współczynnik ryzyka 0,34, CI 0,26- 0,46) i śmiertelność (współczynnik ryzyka 0,86, CI 0,77- 0,96) oraz zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (współczynnik ryzyka 1,28, CI 1,14- 1,44) w porównaniu z warfaryną. Nie stwierdzono różnicy w przypadku poważnych krwawień (współczynnik ryzyka 0,97, CI 0,88- 1,07).

Te obserwacje w rzeczywistych warunkach są zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa i skuteczności dabigatranu eteksylanu w badaniu RE-LY w tym wskazaniu.

Pacjenci poddani przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) ze stentowaniem

Prospektywne, randomizowane, otwarte, zaślepienie badanie punktu końcowego (PROBE) (faza IIb) oceniające podwójną terapię dabigatranem eteksylanem (110 mg lub 150 mg dwa razy na dobę) plus kłopidogrel lub tikagrelor (antagonista P2Y12) vs. potrójna terapia warfaryną (dostosowaną do INR 2,0-3,0) plus kłopidogrel lub tikagrelor i ASA. Potrójna terapia warfaryną (dostosowana do INR 2,0-3,0) plus kłopidogrel lub tikagrelor i ASA została przeprowadzona u 2 725 pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, którzy przeszli PCI ze stentowaniem (RE-DUAL PCI). Pacjentów randomizowano do podwójnej terapii dabigatranem eteksylanem w dawce 110 mg dwa razy na dobę, podwójnej terapii dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg dwa razy na dobę lub potrójnej terapii warfaryną. Pacjenci w podeszłym wieku spoza Stanów Zjednoczonych (w wieku ≥ 80 lat we wszystkich krajach, w wieku ≥ 70 lat w Japonii) zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej podwójną terapię dabigatranem eteksylanem w dawce 110 mg lub do grupy otrzymującej potrójną terapię warfaryną. Pierwszorzędowym punktem końcowym był połączony punkt końcowy poważnych krwawień w oparciu o definicję ISTH lub klinicznie istotne zdarzenie inne niż poważne krwawienie.

Częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego wynosiła 15,4% (151 pacjentów) w grupie otrzymującej podwójną terapię dabigatranem eteksylanem w dawce 110 mg w porównaniu z 26,9% (264 pacjentów) w grupie otrzymującej potrójną terapię warfaryną (HR 0,52; 95% CI 0,42, 0,63; $P < 0,0001$ dla równoważności i $P < 0,0001$ dla wyższości) i 20,2% (154 pacjentów) w grupie podwójnej terapii dabigatranem eteksylanem 150 mg w porównaniu z 25,7% (196 pacjentów) w odpowiedniej grupie potrójnej terapii warfaryną (HR 0,72; 95% CI 0,58, 0,88; $P < 0,0001$ dla równoważności i $P = 0,002$ dla wyższości). W ramach analizy opisowej, wskaźnik TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) dotyczący poważnych krwawień był niższy w obu grupach podwójnej terapii dabigatranem eteksylanem niż w grupie potrójnej terapii warfaryną: 14 zdarzeń (1,4%) w grupie podwójnej terapii dabigatranem eteksylanem 110 mg w porównaniu z 37 zdarzeniami (3,8%) w grupie potrójnej terapii warfaryną (HR 0,37; 95% CI 0,20, 0,68; $P=0,002$) i 16 zdarzeń (2,1%) w grupie podwójnej terapii dabigatranem eteksylanem 150 mg w porównaniu z 30 zdarzeniami (3,9%) w odpowiedniej grupie potrójnej terapii warfaryną (HR 0,51; 95% CI 0,28, 0,93; $P=0,03$). W obu grupach otrzymujących podwójną terapię dabigatranem eteksylanem częstość występowania krwotoków wewnątrzczaszkowych była niższa niż w odpowiedniej grupie otrzymującej potrójną terapię warfaryną: 3 zdarzenia (0,3%) w grupie podwójnej terapii dabigatranem eteksylanem w dawce 110 mg w porównaniu z 10 zdarzeniami (1,0%) w grupie potrójnej terapii warfaryną (HR 0,30; 95% CI 0,08, 1,07; $P=0,06$) i 1 zdarzenie (0,1%) w grupie podwójnej terapii

dabigatranem w dawce 150 mg.1%) w grupie podwójnej terapii dabigatranem eteksylanem 150 mg w porównaniu z 8 zdarzeniami (1,0%) w odpowiedniej grupie potrójnej terapii warfaryną (HR 0,12; 95% CI 0,02, 0,98; P=0,047). Częstość występowania złożonego punktu końcowego skuteczności w postaci zgonu, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub zatorowość systemowa) lub nieplanowanej rewaskularyzacji w dwóch połączonych grupach podwójnej terapii dabigatranem eteksylanem była nie gorsza niż w grupie potrójnej terapii warfaryną (odpowiednio 13. Nie było różnic statystycznych w poszczególnych składowych punktach końcowych skuteczności pomiędzy grupami stosującymi podwójną terapię dabigatranem eteksylanem i potrójną terapię warfaryną.

Badanie to wykazało, że podwójna terapia dabigatranem eteksylanem i antagonistą P2Y12 istotnie zmniejszyła ryzyko krwawienia w porównaniu z potrójną terapią warfaryną, przy czym nie była gorsza pod względem złożonego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego u pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy przeszli PCI ze stentowaniem.

Leczenie DVT i PE u dorosłych (leczenie DVT/PE)

Skuteczność i bezpieczeństwo badano w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie ślepych, równoległych badaniach RE-COVER i RE-COVER II. W badaniach tych porównywano dabigatran eteksylan (150 mg dwa razy na dobę) z warfaryną (docelowy INR 2,0- 3,0) u pacjentów z ostrą DVT i/lub PE. Głównym celem tych badań było ustalenie, czy dabigatran eteksylan był nie gorszy od warfaryny w zmniejszaniu występowania pierwszorzędnego punktu końcowego, którym był zespół nawracającej objawowej DVT i/lub PE oraz związanych z nimi zgonów w ciągu 6-miesięcznego okresu leczenia.

W połączonych badaniach RE-COVER i RE-COVER II randomizacji poddano łącznie 5 153 pacjentów, a 5 107 było leczonych.

Czas trwania leczenia stałą dawką dabigatranu wynosił 174,0 dni bez monitorowania krzepnięcia. W przypadku pacjentów randomizowanych do warfaryny mediana czasu w zakresie terapeutycznym (INR 2,0 do 3,0) wyniosła 60,6%.

Badania wykazały, że leczenie dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg dwa razy na dobę nie było gorsze od leczenia warfaryną (margines równoważności dla RE-COVER i RE-COVER II: 3,6 dla różnicy ryzyka i 2,75 dla współczynnika ryzyka).

Tabela 27: Analiza pierwszorzędnego i drugorzędnego punktu końcowego skuteczności (VTE jest złożeniem DVT i/lub PE) do końca okresu po zakończeniu leczenia w badaniach zbiorczych RE- COVER i RE-COVER II.

	Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Leczeni pacjenci	2 553	2 554
Nawracające objawy ŻChZZ i zgon związany z ŻChZZ	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Współczynnik ryzyka w porównaniu z warfaryną (95% przedział ufności)	1,09 (0,77; 1,54)	
Skuteczność drugorzędna punkty końcowe		

Nawracające objawy ŻChZZ i zgony z jakiegokolwiek przyczyny	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95% przedział ufności	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Objawowa DVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95% przedział ufności	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Objawowy PE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95% przedział ufności	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Zgony związane z ŻChZZ	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95% przedział ufności	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Zgony z jakiegokolwiek przyczyny	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95% przedział ufności	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Zapobieganie nawracającej ŻŻG i ZTP u dorosłych (profilaktyka ŻŻG/ZTP)

Przeprowadzono dwa randomizowane, prowadzone w grupach równoległych badania z podwójnie ślełą próbą z udziałem pacjentów uprzednio leczonych przeciwzakrzepowo. Do badania RE-MEDY, kontrolowanego warfaryną, włączono pacjentów już leczonych przez okres od 3 do 12 miesięcy z koniecznością dalszego leczenia przeciwzakrzepowego, a do badania RE-SONATE, kontrolowanego placebo, włączono pacjentów już leczonych przez okres od 6 do 18 miesięcy inhibitorami witaminy K. Celem badania RE-MEDY było porównanie bezpieczeństwa i skuteczności doustnego dabigatranu eteksyłanu (150 mg dwa razy na dobę) z warfaryną (docelowy INR 2,0- 3,0) w długoterminowym leczeniu i zapobieganiu nawracającej, objawowej DVT i/lub PE. Łącznie 2 866 pacjentów poddano randomizacji, a 2 856 pacjentów było leczonych. Czas trwania leczenia dabigatranem eteksyłanem wynosił od 6 do 36 miesięcy (mediana 534,0 dni). W przypadku pacjentów randomizowanych do leczenia warfaryną mediana czasu w zakresie terapeutycznym (INR 2,0- 3,0) wyniosła 64,9%.

Badanie RE-MEDY wykazało, że leczenie dabigatranem eteksyłanem w dawce 150 mg dwa razy na dobę nie było gorsze od leczenia warfaryną (margines równoważności: 2,85 dla współczynnika ryzyka i 2,8 dla różnicy ryzyka).

Tabela 28: Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności (VTE jest złożeniem DVT i/lub PE) do końca okresu po leczeniu w badaniu RE-MEDY.

	Dabigatran eteksyłan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Leczeni pacjenci	1 430	1 426
Nawracająca objawowa VTE i VTE-powiązana śmierć	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Współczynnik ryzyka w porównaniu z warfaryną (95% przedział ufności)	1,44 (0,78; 2,64)	
margines równoważności	2,85	

Pacjenci ze zdarzeniem po 18 miesiącach	22	17
Łączne ryzyko na poziomie 18 miesięcy (%)	1,7	1,4
Różnica ryzyka w porównaniu z warfaryną (%)	0,4	
95% przedział ufności		
marginies równoważności	2,8	
Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności		
Nawracająca objawowa VTE i all-przyczyna zgonów	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95 % przedział ufności	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Objawowa DVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95 % przedział ufności	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Objawowy PE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95 % przedział ufności	0,34; 1,28	0,11; 0,82
Zgony związane z ŻChZZ	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 % przedział ufności	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Zgony z jakiegokolwiek przyczyny	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95 % przedział ufności	0,69; 1,90	0,80; 2,07

Celem badania RE-SONATE była ocena wyższości dabigatranu eteksyłanu w porównaniu z placebo w zapobieganiu nawrotom objawowej ŻŻG i/lub ZTP u pacjentów, którzy ukończyli już trwające od 6 do 18 miesięcy leczenie VKA. Planowana terapia obejmowała 6-miesięczne podawanie dabigatranu eteksyłanu w dawce 150 mg dwa razy na dobę bez konieczności monitorowania.

Badanie RE-SONATE wykazało przewagę dabigatranu eteksyłanu nad placebo w zapobieganiu nawrotom objawowej DVT/PE, w tym niewyjaśnionym zgonom, ze zmniejszeniem ryzyka z 5,6% do 0,4% (względne zmniejszenie ryzyka o 92% na podstawie współczynnika ryzyka) w okresie leczenia ($p < 0,0001$). Wszystkie wtórne i wrażliwe analizy pierwszorzędowego punktu końcowego i wszystkich drugorzędowych punktów końcowych wykazały wyższość dabigatranu eteksyłanu nad placebo. Badanie obejmowało obserwację przez 12 miesięcy po zakończeniu leczenia. Po odstawieniu badanego leku efekt utrzymywał się do końca obserwacji, co wskazuje, że początkowy efekt leczenia dabigatranem eteksyłanem był trwały. Nie zaobserwowano efektu odbicia. Pod koniec obserwacji częstość występowania VTE u pacjentów leczonych dabigatranem eteksyłanem wynosiła 6,9% w porównaniu z 10,7% w grupie placebo (współczynnik ryzyka 0,61 (95% CI 0,42, 0,88), $p=0,0082$).

Tabela 29: Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności (VTE jest złożeniem DVT i/lub PE) do końca okresu po zakończeniu leczenia w badaniu RE-SONATE.

	dabigatran eteksyłan 150 mg dwa razy na dobę	Placebo
Leczeni pacjenci	681	662
Nawracające objawy ŻChZZ i związane z nią zgony	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Współczynnik ryzyka vs placebo (95% przedział ufności)	0,08 (0,02; 0,25)	

Wartość p dla wyższości	< 0,0001	
Skuteczność drugorzędna punkty końcowe		
Nawracające objawy ŻChZZ i zgony z jakiegokolwiek przyczyny	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95% przedział ufności	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Objawowa DVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95% przedział ufności	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Objawowy PE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95% przedział ufności	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Zgony związane z ŻChZZ	0 (0)	0 (0)
95% przedział ufności	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Niewyjaśnione zgony	0 (0)	2 (0,3 %)
95% przedział ufności	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Zgony z jakiegokolwiek przyczyny	0 (0)	2 (0,3 %)
95% przedział ufności	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Badania kliniczne dotyczące zapobiegania chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z protezami zastawek serca

W badaniu II fazy badano dabigatran eteksylan i warfarynę u łącznie 252 pacjentów po niedawno przebytej operacji wszczepienia zastawki mechanicznej serca (tj. w trakcie obecnego pobytu w szpitalu) oraz u pacjentów, którzy otrzymali mechaniczną wymianę zastawki serca ponad trzy miesiące temu. W przypadku stosowania dabigatranu eteksylanu zaobserwowano więcej zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (głównie udarów i objawowej/ bezobjawowej zakrzepicy protezy zastawki) oraz więcej przypadków krwawienia niż w przypadku stosowania warfaryny. U pacjentów we wczesnym okresie pooperacyjnym duże krwawienia objawiały się głównie jako krwotoczne wysięki osierdziowe, szczególnie u pacjentów, u których stosowanie dabigatranu eteksylanu rozpoczęto wcześniej (tj. w 3. dniu) po operacji wymiany zastawki serca (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Badania kliniczne dotyczące zapobiegania ŻChZZ po rozległych operacjach wymiany stawów Zapobieganie udarowi i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedkładania wyników badań dabigatranu eteksylanu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu pierwotnej profilaktyki ŻChZZ u pacjentów poddanych planowej operacji całkowitej wymiany stawu biodrowego lub całkowitej wymiany stawu kolanowego oraz we wskazaniu profilaktyki udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z NVAF (patrz punkt 4.2 w celu uzyskania informacji na temat stosowania w pediatrii).

Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży

Badanie DIVERSITY przeprowadzono w celu wykazania skuteczności i bezpieczeństwa dabigatranu eteksylanu w porównaniu ze standardową opieką (SOC) w leczeniu ŻChZZ u dzieci i młodzieży od urodzenia do wieku poniżej 18 lat. Badanie zostało zaprojektowane jako otwarte, randomizowane, prowadzone w grupach równoległych, mających na celu potwierdzenie nie mniejszej skuteczności (ang. „non-inferiority”). Pacjenci włączeni do badania byli randomizowani według schematu 2:1 do grupy przyjmującej dabigatran eteksylan w postaci farmaceutycznej odpowiedniej dla wieku (kapsułki, powlekane granulki lub roztwór doustny) (dawki dostosowane do wieku i masy ciała) albo do standardowego leczenia obejmującego heparyny niskocząsteczkowe (LMWH) lub antagonistów

witaminy K (VKA) lub fondaparynuksu (1 pacjent w wieku 12 lat). Pierwszorzędnym punktem końcowym był złożony punkt końcowy obejmujący pacjentów z całkowitym rozpuszczeniem zakrzepu, brakiem nawrotów ŻChZZ i brakiem zgonów związanych z ŻChZZ. Kryteria wykluczenia obejmowały aktywne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu i ropień wewnątrzczaszkowy.

Łącznie randomizacją objęto 267 pacjentów. Spośród nich 176 pacjentów było leczonych dabigatranem eteksylanem, a 90 pacjentów zgodnie z standardowym leczeniem (1 randomizowany pacjent nie był leczony). 168 pacjentów było w wieku od 12 do mniej niż 18 lat, 64 pacjentów w wieku od 2 do mniej niż 12 lat, a 35 pacjentów było młodszych niż 2 lata.

Spośród 267 randomizowanych pacjentów 81 pacjentów (45,8%) w grupie dabigatranu eteksylanu i 38 pacjentów (42,2%) w grupie SOC spełniło kryteria złożonego pierwszorzędnego punktu końcowego (całkowite ustąpienie skrzepliny, brak nawrotów VTE i brak VTE związanej ze śmiertelnością). Odpowiednia różnica wskaźników wykazała, że dabigatran eteksylan nie był gorszy od SOC. Ogólnie rzecz biorąc, spójne wyniki zaobserwowano również w podgrupach: nie było istotnych różnic w efekcie leczenia w podgrupach według wieku, płci, regionu i obecności niektórych czynników ryzyka. Dla 3 różnych warstw wiekowych odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności w grupach dabigatranu eteksylanu i SOC wynosił odpowiednio 13/22 (59,1%) i 7/13 (53,8%) dla pacjentów od urodzenia do < 2 lat, 21/43 (48,8%) i 12/21 (57,1%) dla pacjentów w wieku od 2 do < 12 lat oraz 47/112 (42,0%) i 19/56 (33,9%) dla pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat.

Duże krwawienie odnotowano u 4 pacjentów (2,3%) w grupie otrzymującej dabigatran eteksylan i u 2 pacjentów (2,2%) w grupie otrzymującej SOC. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w czasie do wystąpienia pierwszego poważnego krwawienia. Trzydziestu ośmiu pacjentów (21,6%) w ramieniu dabigatranu eteksylanu i 22 pacjentów (24,4%) w ramieniu SOC miało jakiekolwiek orzeczone krwawienie, z których większość sklasyfikowano jako niewielkie. Łączny punkt końcowy w postaci dużego krwawienia (MBE) lub klinicznie istotnego krwawienia innego niż duże (CRNM) (podczas leczenia) odnotowano u 6 (3,4%) pacjentów w grupie dabigatranu eteksylanu i 3 (3,3%) pacjentów w grupie SOC.

Przeprowadzono otwarte, jednoramienne, prospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe badanie III fazy (1160,108) w celu oceny bezpieczeństwa dabigatranu eteksylanu w zapobieganiu nawracającej ŻChZZ u pacjentów pediatrycznych w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat. Do badania mogli zostać włączeni pacjenci, którzy wymagali dalszej antykoagulacji z powodu obecności klinicznego czynnika ryzyka po zakończeniu wstępnego leczenia potwierdzonej VTE (przez co najmniej 3 miesiące) lub po zakończeniu badania DIVERSITY. Kwalifikujący się pacjenci otrzymywali dostosowane do wieku i masy ciała dawki odpowiedniego dla wieku preparatu (kapsułki, powlekane granulki lub roztwór doustny) dabigatranu eteksylanu do czasu ustąpienia klinicznego czynnika ryzyka lub maksymalnie do 12 miesięcy.

Pierwszorzędowe punkty końcowe badania obejmowały nawrót VTE, poważne i drobne krwawienia oraz śmiertelność (ogólną i związaną ze zdarzeniami zakrzepowymi lub zakrzepowo-zatorowymi) po 6 i 12 miesiącach. Zdarzenia końcowe były oceniane przez niezależny, zaślepiiony komitet oceniający.

Ogółem do badania włączono 214 pacjentów, w tym 162 pacjentów w grupie wiekowej 1 (od 12 do mniej niż 18 lat), 43 pacjentów w grupie wiekowej 2 (od 2 do mniej niż 12 lat) i 9 pacjentów w grupie wiekowej 3 (od urodzenia do mniej niż 2 lat). W okresie leczenia u 3 pacjentów (1,4%) wystąpiła potwierdzona orzeczeniem nawracająca ŻChZZ w ciągu pierwszych 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Przypadki krwawienia potwierdzone orzeczeniem w okresie leczenia zgłoszono u 48 pacjentów (22,5%) w ciągu pierwszych 12 miesięcy. Większość krwawień miała niewielkie nasilenie. U 3 pacjentów (1,4%) w ciągu pierwszych 12 miesięcy wystąpiło poważne krwawienie potwierdzone orzeczeniem. U 3 pacjentów (1,4%) w ciągu pierwszych 12 miesięcy zgłoszono krwawienie z CRNM potwierdzone orzeczeniem. Nie wystąpiły zgony w trakcie leczenia. W okresie leczenia u 3 pacjentów (1,4%) wystąpił zespół pozakrzepowy (PTS) lub pogorszenie PTS w ciągu pierwszych 12 miesięcy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym dabigatran eteksylan jest szybko i całkowicie przekształcany do dabigatranu, który jest aktywną postacią leku w osoczu. Rozszczepienie proleku dabigatranu eteksylanu przez hydrolizę katalizowaną esterazą do aktywnej zasady dabigatranu jest dominującą reakcją metaboliczną. Bezwzględna biodostępność dabigatranu po doustnym podaniu dabigatranu eteksylanu wynosiła około 6,5%. Po doustnym podaniu dabigatranu eteksylanu zdrowym ochotnikom, profil farmakokinetyczny dabigatranu w osoczu charakteryzuje się szybkim wzrostem stężenia w osoczu z C_{max} osiąganym w ciągu 0,5 i 2,0 godzin po podaniu.

Wchłanianie

Badanie oceniające pooperacyjne wchłanianie dabigatranu eteksylanu po upływie, 1- 3 godzin od zabiegu chirurgicznego, wykazało stosunkowo powolne wchłanianie w porównaniu z wchłanianiem u zdrowych ochotników, wykazując płynny profil stężenia w osoczu w czasie bez wysokich szczytowych stężeń w osoczu. Maksymalne stężenie w osoczu są osiągane po 6 godzinach od podania w okresie pooperacyjnym ze względu na czynniki przyczyniające się, takie jak znieczulenie, niedowład przewodu pokarmowego i efekty zabiegu chirurgicznego niezależne od postaci doustnego produktu leczniczego. W kolejnym badaniu wykazano, że powolne i opóźnione wchłanianie występuje zwykle tylko w dniu operacji. W kolejnych dniach wchłanianie dabigatranu jest szybkie, a maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest w ciągu 2 godziny po podaniu produktu leczniczego. Pokarm nie wpływa na biodostępność dabigatranu eteksylanu, ale wydłuża czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w osoczu o 2 godziny.

C_{max} i AUC były proporcjonalne do dawki.

Biodostępność po podaniu doustnym może być zwiększona o 75% po podaniu pojedynczej dawki i o 37% w stanie stacjonarnym w porównaniu z referencyjnym preparatem w postaci kapsułek, gdy peletki są przyjmowane bez otoczki z hydroksypropylometylocelulozy (HPMC). W związku z tym podczas stosowania klinicznego należy zawsze zachować integralność kapsułek HPMC, aby uniknąć niezamierzonego zwiększenia biodostępności dabigatranu eteksylanu (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Zaobserwowano małe (34- 35%) niezależne od stężenia wiązanie dabigatranu z białkami ludzkiego osocza. Objętość dystrybucji dabigatranu wynosząca 60- do - 70 L przekraczała objętość całkowitej ilości wody w zawartej w organizmie, co wskazuje na umiarkowaną dystrybucję dabigatranu w tkankach.

Metabolizm

Metabolizm i wydalanie dabigatranu badano po podaniu pojedynczej dożylniej dawki radioznakowanego dabigatranu u zdrowych mężczyzn. Po podaniu dożylnym radioaktywność pochodząca z dabigatranu była eliminowana głównie z moczem (85%). Wydalanie z kałem stanowiło 6% podanej dawki. Stopień odzysku całkowitej radioaktywności wahał się od 88 do 94% podanej dawki w ciągu 168 godzin od jej podania.

Dabigatran podlega koniugacji, tworząc farmakologicznie aktywne acyloglukuronidy. Istnieją cztery izomery pozycyjne, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acyloglukuronid, z których każdy stanowi mniej niż 10% całkowitej ilości dabigatranu w osoczu. Ślady innych metabolitów były wykrywalne tylko przy użyciu bardzo czułych metod analitycznych. Dabigatran jest eliminowany głównie w postaci niezmienionej z moczem, z szybkością około 100 ml/min odpowiadającą współczynnikowi filtracji kłębuszkowej.

Eliminacja

Stężenia dabigatranu w osoczu wykazywały dwuwykładniczy spadek ze średnim końcowym okresem

półtrwania wynoszącym 11 godzin u zdrowych osób w podeszłym wieku. Po wielokrotnym podaniu obserwowano okres półtrwania wynoszący około 12 do 14 godzin. Okres półtrwania był niezależny od dawki. Okres półtrwania wydłuża się, jeśli czynność nerek jest zaburzona, jak pokazano w tabeli 30.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek

W badaniach fazy I ekspozycja (AUC) dabigatranu po doustnym podaniu dabigatranu eteksydanu jest około 2,7-krotnie większy u dorosłych ochotników z umiarkowaną niewydolnością nerek (CrCL między 30 a 50 ml/min) niż u osób bez niewydolności nerek.

U małej liczby dorosłych ochotników z ciężką niewydolnością nerek (CrCL 10- 30 ml/min) ekspozycja (AUC) na dabigatran była około 6 razy większa, a okres półtrwania około 2 razy dłuższy niż obserwowany w populacji bez niewydolności nerek (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Tabela 30: Okres półtrwania całkowitego dabigatranu u zdrowych pacjentów i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Współczynnik przesączania kłębuszkowego (CrCL _e) [ml/min]	gMean (gCV %; zakres)okres półtrwania [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)

Dodatkowo, ekspozycję na dabigatran (stężenie minimalne i maksymalne) oceniano w prospektywnym, otwartym, randomizowanym badaniu farmakokinetycznym u pacjentów z NVAF z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (zdefiniowanymi jako klirens kreatyniny [CrCl] 15- 30 ml/min) otrzymujących dabigatran eteksydan w dawce 75 mg dwa razy na dobę. Schemat ten skutkował średnim geometrycznym stężeniem minimalnym wynoszącym 155 ng/ml (gCV 76,9%), mierzonym bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki oraz średnim geometrycznym stężeniem maksymalnym wynoszącym 202 ng/ml (gCV 70,6%), mierzonym dwie godziny po podaniu ostatniej dawki.

Klirens dabigatranu podczas hemodializy badano u 7 dorosłych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) bez migotania przedsionków. Dializę prowadzono z szybkością przepływu dializatu 700 ml/min, przez cztery godziny i z szybkością przepływu krwi 200 ml/min lub 350- 390 ml/min. Spowodowało to usunięcie odpowiednio od 50% do 60% stężenia dabigatranu. Ilość substancji usuwanej przez dializę jest proporcjonalna do szybkości przepływu krwi do szybkości przepływu krwi 300 ml/min. Działanie przeciwzakrzepowe dabigatranu zmniejszała się wraz ze spadkiem stężenia w osoczu, a procedura nie miała wpływu na zależność PK/PD.

Mediana CrCL w RE-LY wynosiła 68,4 ml/min. Prawie połowa (45,8%) pacjentów z RE-LY miała CrCL > 50- < 80 ml/min. Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCL między 30 a 50 ml/min) mieli średnio 2,29-krotnie i 1,81-krotnie wyższe stężenia dabigatranu w osoczu przed i po podaniu dawki, odpowiednio, w porównaniu z pacjentami bez zaburzeń czynności nerek (CrCL ≥ 80 ml/min).

Mediana CrCL w badaniu RE-COVER wynosiła 100,3 ml/min. 21,7% pacjentów miało łagodne zaburzenia czynności nerek (CrCL > 50- < 80 mL/min), a 4,5% pacjentów miało umiarkowane zaburzenia czynności nerek (CrCL między 30 a 50 mL/min). U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek w stanie stacjonarnym stężenie dabigatranu w osoczu przed podaniem dawki było średnio 1,7-krotnie i 3,4-krotnie wyższe w porównaniu z pacjentami z CrCL > 80 ml/min.

Podobne wartości dla CrCL stwierdzono w badaniu RE-COVER II.

Mediana CrCL w badaniach RE-MEDY i RE-SONATE wynosiła odpowiednio 99,0 ml/min i 99,7 ml/min. 22,9% i 22,5% pacjentów miało CrCL > 50- < 80 ml/min, a 4,1% i 4,8% miało CrCL między 30 a 50 ml/min w badaniach RE-MEDY i RE-SONATE.

Pacjenci w podeszłym wieku

Specjalne badania farmakokinetyczne fazy I z udziałem pacjentów w podeszłym wieku wykazały wzrost AUC o 40-60% i C_{max} o ponad 25% w porównaniu z pacjentami młodymi. Wpływ wieku na ekspozycję na dabigatran potwierdzono w badaniu RE-LY z około 31% wyższym stężeniem minimalnym u pacjentów w wieku ≥ 75 lat i o około 22% niższym stężeniem minimalnym u pacjentów w wieku < 65 lat w porównaniu z pacjentami w wieku od 65 do 75 lat (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaobserwowano zmian w ekspozycji na dabigatran u 12 dorosłych pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (Child-Pugh B) w porównaniu z 12 pacjentami z grupy kontrolnej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Masa ciała

Stężenia minimalne dabigatranu były o około 20% niższe u dorosłych pacjentów o masie ciała > 100 kg w porównaniu z pacjentami o masie ciała 50- 100 kg. Większość (80,8%) badanych należała do kategorii ≥ 50 kg i < 100 kg, przy czym nie stwierdzono wyraźnej różnicy (patrz punkty 4.2 i 4.4). Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące dorosłych pacjentów o masie ciała < 50 kg.

Płeć

Ekspozycja na substancję czynną w badaniach profilaktyki pierwotnej VTE była o około 40% do 50% wyższa u pacjentek i nie zaleca się dostosowywania dawki. U pacjentów z migotaniem przedsionków kobiety miały średnio o 30% wyższe stężenia graniczne i stężenia po podaniu dawki. Nie jest wymagane dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Pochodzenie etniczne

W odniesieniu do farmakokinetyki i farmakodynamiki dabigatranu nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic międzyetnicznych między pacjentami rasy białej, czarnej, pochodzenia latynoamerykańskiego, rasy żółtej.

Dzieci i młodzież

Doustne podawanie dabigatranu eteksylanu zgodnie z algorytmem dawkowania określonym w protokole skutkowało ekspozycją w zakresie obserwowanym u osób dorosłych z DVT/PE. W oparciu o zbiorczą analizę danych farmakokinetycznych z badań DIVERSITY i 1160.108, obserwowane średnie geometryczne wartości ekspozycji wynosiły odpowiednio 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml i 99,1 ng/ml u pacjentów w wieku od 0 do < 2 lat, od 2 do < 12 lat i od 12 do < 18 lat.

Interakcje farmakokinetyczne

Badania interakcji *in vitro* nie wykazały hamowania lub indukcji głównych izoenzymów cytochromu P450. Zostało to potwierdzone w badaniach *in vivo* z udziałem zdrowych ochotników, którzy nie wykazali żadnych interakcji między tym leczeniem a następującymi substancjami czynnymi: atorwastatyną (CYP3A4), digoksyną (interakcja z transporterem P-gp) i diklofenakiem (CYP2C9).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi w oparciu o konwencjonalne badania farmakologii bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności.

Efekty obserwowane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym wynikały z nadmiernego działania farmakodynamicznego dabigatranu.

Zaobserwowano wpływ na płodność samic w postaci zmniejszenia liczby implantacji i zwiększenia utraty przedimplantacyjnej przy dawce 70 mg/kg (5-krotność poziomu ekspozycji w osoczu u pacjentów). Przy dawkach, które były toksyczne dla matek (5- do 10-krotność poziomu ekspozycji w osoczu u pacjentów), u szczurów i królików zaobserwowano zmniejszenie masy ciała i żywotności płodów wraz ze wzrostem zmian płodowych. W badaniu przed- i pourodzeniowym zaobserwowano wzrost śmiertelności płodów przy dawkach toksycznych dla matek (dawka odpowiadająca poziomowi narażenia w osoczu 4-krotnie wyższemu niż obserwowany u pacjentów).

W badaniu toksyczności przeprowadzonym na młodych szczurach Han Wistar śmiertelność była związana z krwawieniami przy podobnej ekspozycji, przy której krwawienia obserwowano u dorosłych zwierząt. Uważa się, że zarówno u dorosłych, jak i młodych szczurów śmiertelność jest związana z nadmierną aktywnością farmakologiczną dabigatranu w połączeniu z działaniem sił mechanicznych podczas dawkowania i przenoszenia. Dane z badania toksyczności u młodych zwierząt nie wykazały ani zwiększonej wrażliwości na toksyczność, ani toksyczności specyficznej dla młodych zwierząt.

W badaniach toksykologicznych na szczurach i myszach nie wykazano potencjału nowotworowego dabigatranu do maksymalnych dawek 200 mg/kg.

Dabigatran, aktywna część składowa mezylanu dabigatranu eteksylanu, jest trwały w środowisku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Kwas winowy
Hydroksypropyloceluloza
Talk
Hypromeloza
Otoczka kapsułki
Karmin indygo (E132)
Potasu chlorek
Karagen
Tytanu dwutlenek (E171)
Hypromeloza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blister:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister

Blister OPA- Aluminium -PVC/ Aluminium zawierający 10, 30, 60 lub 180 kapsułek twardych.

Perforowane blistry OPA- Aluminium -PVC/ Aluminium zawierające 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 lub 180 x 1 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 luty 2024 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje na temat tego produktu leczniczego są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dabigatran Eteksylan Teva 150 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 150 mg dabigatranu eteksylanu (w postaci mezylanu). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Rozmiar 0 (około 22 mm), jasnoniebieskie nieprzezroczyste wieczko i biały nieprzezroczysty korpus, twarda kapsułka wypełniona białawymi do żółtawych granulkami.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie udarowi i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF), z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności (TIA); wiek ≥ 75 lat; niewydolność serca (klasa NYHA $\geq$ II); cukrzyca; nadciśnienie tętnicze.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZZG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie nawrotom ZZG i ZP u dorosłych

Leczenie żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ) i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u pacjentów pediatrycznych od momentu, gdy dziecko potrafi połykać miękkie pokarmy, do wieku poniżej 18 lat.

Postaci farmaceutyczne odpowiednie dla wieku, patrz punkt 4.2.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Kapsułki Dabigatran Eteksylan Teva mogą być stosowane u dorosłych i dzieci i młodzieży w wieku 8 lat lub starszych, którzy są w stanie połykać kapsułki w całości. Dawkę podaną w odpowiedniej tabeli dawkowania produktu należy przepisać w oparciu o masę ciała i wiek dziecka.

Na rynku dostępne są inne postaci farmaceutyczne dostosowane do wieku, przeznaczone do leczenia dzieci w wieku poniżej 8 lat:

- Inne postaci farmaceutyczne mogą być bardziej odpowiednie do podawania w tej populacji, takie jak powlekane granulki, które mogą być stosowane u dzieci w wieku poniżej 12 lat, gdy tylko dziecko jest w stanie połykać miękkie pokarmy.
- Inne postaci farmaceutyczne, takie jak proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu doustnego, powinny być stosowane wyłącznie u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia.

Zapobieganie udarowi i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka (SPAF) Leczenie DVT i PE oraz zapobieganie nawrotom DVT i PE u dorosłych (DVT/PE)

Zalecane dawki dabigatranu eteksyłanu we wskazaniach SPAF, DVT i PE przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1: Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku SPAF, DVT i PE.

		Zalecenia dotyczące dawkowania
Zapobieganie udarowi i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAf z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka (SPAF)		300 mg dabigatranu eteksylanu przyjmowane jako jedna kapsułka 150 mg dwa razy na dobę.
Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawracającej ZZG i zatorowości płucnej u dorosłych (DVT/PE)		300 mg dabigatranu eteksylanu w postaci jednej kapsułka 150 mg dwa razy na dobę po leczeniu pozajelitowym lekiem przeciwzakrzepowym przez co najmniej 5 dni.
Zalecane zmniejszenie dawki		
Pacjenci w wieku ≥ 80 lat	Pacjenci otrzymujący jednocześnie werapamil	dzienna dawka 220 mg dabigatranu eteksylanu przyjmowana jako jedna kapsułka 110 mg dwa razy na dobę
Redukcja dawki do rozważenia		
Pacjenci w wieku 75- 80 lat		dzienną dawkę dabigatranu eteksylanu wynoszącą 300 mg lub 220 mg należy wybrać na podstawie indywidualnej oceny ryzyka zakrzepowo-zatorowego i ryzyka krwawienia.
Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCL 30- 50 ml/min)		
Pacjenci z zapaleniem żołądka, przełyku lub refluks żołądkowo-przełykowy		
Inni pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawienia		

W przypadku ZZG/ZTP zalecenie dotyczące stosowania 220 mg dabigatranu eteksyłanu w postaci jednej kapsułka 110 mg dwa razy na dobę opiera się na analizach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych i nie było badane w tej sytuacji klinicznej. Patrz niżej oraz punkty 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2.

W przypadku nietolerancji dabigatranu eteksyłanu pacjenci powinni zostać poinstruowani, aby natychmiast skonsultować się ze swoim lekarzem prowadzącym w celu zmiany leczenia na inne akceptowalne metody zapobiegania udarom i zatorowości systemowej związanej z migotaniem przedsionków lub DVT/PE.

Ocena czynności nerek przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia dabigatranem eteksyłanem

U wszystkich pacjentów, a zwłaszcza u osób w podeszłym wieku (> 75 lat), ponieważ w tej grupie wiekowej mogą często występować zaburzenia czynności nerek:

- Przed rozpoczęciem leczenia dabigatranem eteksylanem należy ocenić czynność nerek, obliczając klirens kreatyniny (CrCL), aby wykluczyć pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (tj. CrCL < 30 ml/min) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).
- W przypadku podejrzenia pogorszenia czynności nerek podczas leczenia (np. hipowolemii, odwodnienia oraz w przypadku jednoczesnego stosowania niektórych produktów leczniczych) należy również ocenić czynność nerek.

Dodatkowe wymagania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów w wieku powyżej 75 lat:

- Czynność nerek należy oceniać podczas leczenia dabigatranem eteksylanem co najmniej raz w roku lub częściej w razie potrzeby w określonych sytuacjach klinicznych, gdy podejrzewa się, że czynność nerek może się pogorszyć (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania niektórych produktów leczniczych).

Metodą stosowaną do oceny czynności nerek (CrCL w ml/min) jest metoda Cockcrofta-Gaulta.

Czas stosowania

Czas stosowania dabigatranu eteksylanu we wskazaniach SPAF, DVT i PE przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2: Czas stosowania SPAF i DVT/PE.

Wskazanie	Czas użytkowania
SPAF	Terapia powinna być kontynuowana przez długi czas.
DVT/PE	Czas trwania terapii powinien być zindywidualizowany po dokonaniu dokładnej oceny korzyści z leczenia w stosunku do ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.4). Krótki czas trwania terapii (co najmniej 3 miesiące) powinien być oparty na przejściowych czynnikach ryzyka (np. niedawna operacja, uraz, unieruchomienie), a dłuższy czas trwania powinien być oparty na stałych czynnikach ryzyka lub idiopatycznej ZZG lub ZP.

Pominięta dawka

Pominiętą dawkę dabigatranu eteksylanu można przyjąć do 6 godzin przed kolejną zaplanowaną dawką. Od 6 godzin przed kolejną zaplanowaną dawką należy pominąć pominiętą dawkę. Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętych dawek indywidualnych.

Przerwanie stosowania dabigatranu eteksylanu

Leczenia dabigatranem eteksylanem nie należy przerywać bez zalecenia lekarza. Pacjentów należy poinstruować, aby skontaktowali się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpią u nich objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak niestrawność (patrz punkt 4.8).

Zmiana leczenia

Z dabigatranu eteksylanu na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo

Zaleca się odczekanie 12 godzin od przyjęcia ostatniej dawki przed zamianą dabigatranu eteksylanu na pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy (patrz punkt 4.5).

Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na dabigatran eteksylan
Pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy należy odstawić, a podawanie dabigatranu eteksylanu należy rozpocząć 0- 2 godziny przed terminem podania kolejnej dawki terapii alternatywnej lub w momencie odstawienia leku w przypadku, gdy nie jest to możliwe.
w przypadku leczenia ciągłego (np. dożylna heparyna niefrakcjonowana (UFH)) (patrz punkt 4.5).

Leczenie dabigatranem eteksylanem w porównaniu z antagonistami witaminy K (VKA):
Czas rozpoczęcia podawania VKA należy dostosować na podstawie CrCL w następujący sposób:

- CrCL ≥ 50 ml/min, VKA należy rozpocząć 3 dni przed odstawieniem dabigatranu eteksylanu.
- CrCL ≥ 30 - < 50 ml/min, VKA należy rozpocząć 2 dni przed odstawieniem dabigatranu eteksylanu.

Ponieważ dabigatran eteksylan może wpływać na międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR), INR będzie lepiej odzwierciedlał działanie VKA dopiero po odstawieniu dabigatranu eteksylanu na co najmniej 2 dni. Do tego czasu wartości INR należy interpretować z ostrożnością.

VKA do dabigatranu eteksylanu:

Należy odstawić VKA. Dabigatran eteksylan można podać, gdy tylko INR wyniesie $< 2,0$.

Kardiowersja (SPAF)

Pacjenci mogą przyjmować dabigatran eteksylan podczas kardiowersji.

Ablacja cewnikowa migotania przedsionków (SPAF)

Ablację przezcewnikową można przeprowadzić u pacjentów leczonych dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg dwa razy na dobę. Nie ma konieczności przerywania leczenia dabigatranem eteksylanem (patrz punkt 5.1).

Przezskórna interwencja wieńcowa (PCI) ze stentowaniem (SPAF)

Pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków poddawani PCI ze stentowaniem mogą być leczeni dabigatranem eteksylanem w skojarzeniu z lekami przeciwplateczkowymi po uzyskaniu hemostazy (patrz punkt 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Informacje na temat modyfikacji dawki w tej populacji znajdują się w tabeli 1 powyżej.

Pacjenci z ryzykiem krwawienia

Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (patrz punkty 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2) powinni być ściśle monitorowani klinicznie (pod kątem objawów krwawienia lub niedokrwistości). Decyzję o dostosowaniu dawki należy podjąć według uznania lekarza, po dokonaniu oceny potencjalnych korzyści i ryzyka dla danego pacjenta (patrz tabela 1 powyżej). Badanie krzepnięcia (patrz punkt 4.4) może pomóc w identyfikacji pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia spowodowanym nadmierną ekspozycją na dabigatran. W przypadku stwierdzenia nadmiernej ekspozycji na dabigatran u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia zaleca się stosowanie zmniejszonej dawki 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę. W przypadku wystąpienia klinicznie istotnego krwawienia leczenie należy przerwać.

U osób z zapaleniem błony śluzowej żołądka, zapaleniem przełyku lub refluksem żołądkowo- przełykowym można rozważyć zmniejszenie dawki ze względu na zwiększone ryzyko

poważnego krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz tabela 1 powyżej i punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Leczenie dabigatranem eteksylanem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCL < 30 ml/min) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (CrCL 50- ≤ 80 ml/min). W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCL 30- 50 ml/min) zalecana dawka dabigatranu eteksylanu wynosi również 300 mg w postaci jednej kapsułki 150 mg dwa razy na dobę. Jednak u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia należy rozważyć zmniejszenie dawki dabigatranu eteksylanu do 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się ścisły nadzór kliniczny.

Jednoczesne stosowanie dabigatranu eteksylanu z łagodnymi do umiarkowanych inhibitorami glikoproteiny P (P-gp), tj. amiodaronem, chinidyną lub werapamilem.

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego stosowania amiodaronu lub chinidyny (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

U pacjentów otrzymujących jednocześnie werapamil zaleca się zmniejszenie dawki (patrz tabela 1 powyżej oraz punkty 4.4 i 4.5). W takiej sytuacji dabigatran eteksylan i werapamil należy przyjmować jednocześnie.

Masa ciała

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2), ale zaleca się ścisły nadzór kliniczny u pacjentów o masie ciała < 50 kg (patrz punkt 4.4).

Płeć

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ma istotnego zastosowania dabigatranu eteksylanu u dzieci i młodzieży we wskazaniu zapobiegania udarowi i zatorowości systemowej u pacjentów z NVAf.

Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży

W leczeniu VTE u pacjentów pediatrycznych leczenie należy rozpocząć po leczeniu pozajelitowym antykoagulantem przez co najmniej 5 dni. W zapobieganiu nawrotom VTE leczenie należy rozpocząć po wcześniejszym leczeniu.

Kapsułki dabigatranu eteksylanu należy przyjmować dwa razy na dobę, jedną dawkę rano i jedną dawkę wieczorem, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Odstęp pomiędzy dawkami powinien być jak najbardziej zbliżony do 12 godzin.

Zalecana dawka kapsułek dabigatranu eteksylanu zależy od wieku i masy ciała pacjenta, jak przedstawiono w tabeli 3. W tabeli podano pojedyncze dawki, które należy podawać dwa razy na dobę. Dawkę należy dostosować do masy ciała i wieku pacjenta w miarę postępu leczenia.

W przypadku zakresów masy ciała i wieku niewymienionych w tabeli dawkowania nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Tabela 3: Pojedyncza i całkowita dobową dawkę dabigatranu eteksylanu w miligramach (mg) w

zależności od masy ciała w kilogramach (kg) i wieku pacjenta w latach.

Zakresy masy ciała wieku		Pojedyncza dawka w mg	Całkowita dawka dobowa w mg
Waga w kg	Wiek w latach		
11 do <13	8 do < 9	75	150
13 do < 16	8 do < 11	110	220
16 do < 21	8 do < 14	110	220
21 do < 26	8 do < 16	150	300
26 do < 31	8 do < 18	150	300
31 do < 41	8 do < 18	185	370
41 do < 51	8 do < 18	220	440
51 do < 61	8 do < 18	260	520
61 do < 71	8 do < 18	300	600
71 do < 81	8 do < 18	300	600
> 81	10 do < 18	300	600

Pojedyncze dawki wymagające połączenia więcej niż jednej kapsułki:

300 mg: dwie kapsułki 150 mg lub
cztery kapsułki 75 mg
260 mg: jedna kapsułka 110 mg plus jedna kapsułka 150 mg lub
jedna kapsułka 110 mg plus dwie kapsułki 75 mg
220 mg: dwie kapsułki 110 mg
185 mg: jedna kapsułka 75 mg plus jedna kapsułka 110 mg
150 mg: jedna kapsułka 150 mg lub
dwie kapsułki 75 mg

Ocena czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie

Przed rozpoczęciem leczenia należy oszacować współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) za pomocą wzoru Schwartza (metodę oceny stężenia kreatyniny należy sprawdzić w lokalnym laboratorium).

Leczenie dabigatranem eteksyłanem u dzieci i młodzieży z $eGFR < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z $eGFR \geq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ powinni być leczeni dawką zgodną z tabelą 3.

Podczas leczenia czynność nerek powinna być oceniana w pewnych sytuacjach klinicznych, gdy podejrzewa się, że czynność nerek może ulec pogorszeniu (takich jak hipowolemia, odwodnienie, niektóre leki stosowane jednocześnie itp.)

Czas stosowania

Czas trwania terapii powinien być zindywidualizowany w oparciu o ocenę ryzyka korzyści.

Pominięcie dawki

Pominiętą dawkę dabigatranu eteksyłanu można przyjąć do 6 godzin przed kolejną zaplanowaną dawką. Od 6 godzin przed kolejną zaplanowaną dawką należy pominąć pominiętą dawkę.

Nigdy nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętych dawek indywidualnych.

Przerwanie stosowania dabigatranu eteksylanu

Leczenia dabigatranem eteksylanem nie należy przerywać bez zalecenia lekarza. Pacjentów lub ich opiekunów należy poinstruować, aby skontaktowali się z lekarzem prowadzącym, jeśli u pacjenta wystąpią objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak niestrawność (patrz punkt 4.8).

Zmiana leczenia

Z dabigatranu eteksylanu na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo:

Zaleca się odczekanie 12 godzin od przyjęcia ostatniej dawki przed zamianą dabigatranu eteksylanu na pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy (patrz punkt 4.5).

Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na dabigatran eteksylan:

Należy odstawić pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy i rozpocząć podawanie dabigatranu eteksylanu 0- na 2 godziny przed planowanym podaniem kolejnej dawki leczenia alternatywnego lub w momencie odstawienia leku w przypadku leczenia ciągłego (np. dożylnie podawanie niefrakcjonowanej heparyny (UFH)) (patrz punkt 4.5).

Leczenie dabigatranem eteksylanem w porównaniu z antagonistami witaminy K (VKA)

Pacjenci powinni rozpocząć stosowanie VKA 3 dni przed odstawieniem dabigatranu eteksylanu.

Ponieważ dabigatran eteksylan może wpływać na międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR), INR będzie lepiej odzwierciedlał działanie VKA dopiero po odstawieniu dabigatranu eteksylanu na co najmniej 2 dni. Do tego czasu wartości INR należy interpretować z ostrożnością.

Z VKA na dabigatran eteksylan

Należy odstawić VKA. Dabigatran eteksylan można podać, gdy tylko INR wyniesie $< 2,0$.

Metoda podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania doustnego.

Kapsułki można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia. Kapsułki należy połykać w całości, popijając szklanką wody, aby ułatwić ich dostarczenie do żołądka. Pacjentów należy poinstruować, aby nie otwierali kapsułek, ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia (patrz punkty 5.2 i 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) u dorosłych pacjentów
- $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ u pacjentów pediatrycznych
- Aktywne klinicznie istotne krwawienie
- Uszkodzenie lub stan chorobowy uznany za istotny czynnik ryzyka poważnego krwawienia. Może to obejmować obecne lub niedawne owrzodzenie przewodu pokarmowego, obecność nowotworów złośliwych o wysokim ryzyku krwawienia, niedawny uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, niedawną operację mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistyczną, niedawny krwotok wewnątrzczaszkowy, znane lub podejrzewane żylaki przełyku, malformacje tętniczo-żylnie, tętniaki naczyniowe lub poważne wewnątrzrdzeniowe lub wewnątrzmoźgowe nieprawidłowości naczyniowe.
- Jednoczesne leczenie innymi lekami przeciwzakrzepowymi, np. heparyną niefrakcjonowaną (UFH), heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyna, dalteparyna itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuks itp.), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna, rywaroksaban, apiksaban itp.), z wyjątkiem szczególnych okoliczności. Są to: zmiana leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 4.2), gdy UFH jest podawana w dawkach koniecznych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego lub gdy UFH jest podawana

- podczas ablacji cewnikowej migotania przedsionków (patrz punkt 4.5).
- Zaburzenie czynności wątroby lub choroba wątroby, która może mieć wpływ na przeżycie
- Jednoczesne leczenie następującymi silnymi inhibitorami P-gp: ketokonazolem podawanym ogólnoustrojowo, cyklosporyną, itrakonazolem, dronedaronem i skojarzeniem o ustalonej dawce glekaprewir/pibrentaswir (patrz punkt 4.5).
- Stan po wszczepieniu sztucznej zastawki serca wymagający leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące użytkowania

Ryzyko krwotoku

Dabigatran eteksylan należy stosować ostrożnie w stanach zwiększonego ryzyka krwawienia lub w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych wpływających na hemostazę poprzez hamowanie agregacji płytek krwi. Krwawienie może wystąpić w każdym miejscu podczas leczenia. Niewyjaśniony spadek stężenia hemoglobiny i (lub) hematokrytu lub ciśnienia krwi powinien prowadzić do poszukiwania miejsca krwawienia.

Dla dorosłych pacjentów w sytuacjach zagrożenia życia lub niekontrolowanego krwawienia, gdy wymagane jest szybkie odwrócenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu, dostępny jest specyficzny środek odwracający idarucyzumab. Skuteczność i bezpieczeństwo idarucyzumabu nie zostały ustalone u pacjentów pediatrycznych. Hemodializa może usunąć dabigatran. W przypadku pacjentów dorosłych inne możliwe opcje to świeża krew pełna lub świeżo mrożone osocze, koncentrat czynnika krzepnięcia (aktywowany lub nieaktywowany), rekombinowany czynnik VIIa lub koncentraty płytek krwi (patrz także punkt 4.9).

W badaniach klinicznych dabigatran eteksylan wiązał się z wyższym odsetkiem poważnych krwawień z przewodu pokarmowego. Zwiększone ryzyko zaobserwowano u osób w podeszłym wieku (≥ 75 lat) dla schematu dawkowania 150 mg dwa razy na dobę. Dalsze czynniki ryzyka (patrz także tabela 4) obejmują jednoczesne stosowanie inhibitorów agregacji płytek krwi, takich jak kłopidogrel i kwas acetylosalicylowy (ASA) lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), a także obecność zapalenia przełyku, zapalenia żołądka lub refluksu żołądkowo-przełykowego.

Czynniki ryzyka

Tabela 4 podsumowuje czynniki, które mogą zwiększać ryzyko krwotoku.

Tabela 4: Czynniki, które mogą zwiększać ryzyko krwotoku.

	Czynnik ryzyka
Czynniki farmakodynamiczne i kinetyczne	Wiek ≥ 75 lat
Czynniki zwiększające stężenie dabigatranu w osoczu	<u>Główne:</u> ✓ Umiarkowane zaburzenie czynności nerek u dorosłych pacjentów (30- 50 ml/min CrCL) ✓ Silne inhibitory P-gp (patrz punkty 4.3 i 4.5) ✓ Łagodny do umiarkowanego inhibitor P-gp jednoczesne stosowanie leków (np. amiodaronu, werapamilu, chinidyny i tikagreloru; patrz punkt 4.5) <u>Dodatkowe:</u> ✓ Niska masa ciała (< 50 kg) u dorosłych pacjentów

Interakcje farmakodynamiczne (patrz punkt 4.5)	✓ ASA i inne inhibitory agregacji płytek krwi, takie jak kłopidogrel ✓ NLPZ ✓ SSRI lub SNRI ✓ Inne produkty lecznicze, które mogą zaburzać hemostazę
Choroby/zabiegi o szczególnym ryzyku krwotoku	✓ Wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepnięcia ✓ Małopłytkowość lub zaburzenia czynności płytek krwi ✓ Niedawna biopsja, poważny uraz ✓ Bakteryjne zapalenie wsierdzia ✓ Zapalenie przełyku, zapalenie żołądka lub refluks żołądkowo-przełykowy

Dostępne są ograniczone dane dotyczące dorosłych pacjentów o masie ciała < 50 kg (patrz punkt 5.2).

Jednoczesne stosowanie dabigatranu eteksylanu z inhibitorami P-gp nie było badane u dzieci i młodzieży, ale może zwiększać ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.5).

Środki ostrożności i postępowanie w przypadku ryzyka krwotoku

Postępowanie w przypadku powikłań krwotocznych, patrz także punkt 4.9.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Obecność zmian chorobowych, schorzeń, procedur i/lub leczenia farmakologicznego (takich jak NLPZ, leki przeciwplatekcyjne, SSRI i SNRI, patrz punkt 4.5), które znacząco zwiększają ryzyko poważnych krwawień, wymaga starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka. Dabigatran eteksylan należy podawać tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko krwawienia.

Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące dzieci i młodzieży z czynnikami ryzyka, w tym pacjentów z czynnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, zapaleniem mózgu i ropniem wewnątrzczaszkowym (patrz punkt 5.1). U tych pacjentów dabigatran eteksylan należy podawać tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają ryzyko krwawienia.

Ścisły nadzór kliniczny

Zaleca się ścisłą obserwację pod kątem objawów krwawienia lub niedokrwistości przez cały okres leczenia, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego występowania czynników ryzyka (patrz tabela 4 powyżej). Szczególną ostrożność należy zachować, gdy dabigatran eteksylan jest podawany jednocześnie z werapamilem, amiodaronem, chinidyną lub klarytromycyną (inhibitory P-gp), a w szczególności w przypadku wystąpienia krwawienia, zwłaszcza u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek (patrz punkt 4.5).

U pacjentów jednocześnie leczonych NLPZ zaleca się ścisłą obserwację pod kątem objawów krwawienia (patrz punkt 4.5).

Przerwanie stosowania dabigatranu eteksylanu

U pacjentów, u których wystąpi ostra niewydolność nerek, należy odstawić dabigatran eteksylan (patrz także punkt 4.3).

W przypadku wystąpienia ciężkich krwawień należy przerwać leczenie, zbadać źródło krwawienia i rozważyć zastosowanie specyficznego środka odwracającego działanie (idarucizumabu) u dorosłych pacjentów. Skuteczność i bezpieczeństwo idarucizumabu nie zostały ustalone u pacjentów

pediatrycznych. Hemodializa może usunąć dabigatran.

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej

W celu zapobiegania krwawieniom z przewodu pokarmowego można rozważyć podanie inhibitora pompy protonowej (IPP). W przypadku dzieci i młodzieży należy przestrzegać lokalnych zaleceń dotyczących oznakowania inhibitorów pompy protonowej.

Laboratoryjne parametry krzepnięcia

Chociaż ten produkt leczniczy zasadniczo nie wymaga rutynowego monitorowania działania przeciwwkrzepowego, oznaczenie działania przeciwwkrzepowego dabigatranu może być pomocny w wykrywaniu nadmiernie wysokiej ekspozycji na dabigatran w obecności dodatkowych czynników ryzyka.

Czas trombinowego krzepnięcia w rozcieńczonym osoczu (dTT), czas krzepnięcia ekaryny (ECT) i aktywowany czas częściowej tromboplastyny (aPTT) mogą dostarczyć przydatnych informacji, ale wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na zmienność między testami (patrz punkt 5.1). Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) jest niewiarygodny u pacjentów przyjmujących dabigatran eteksylan i zgłaszano przypadki fałszywie dodatniego wzrostu INR. Dlatego nie należy wykonywać testów INR.

W tabeli 5 przedstawiono wartości progowe testu krzepnięcia dla dorosłych pacjentów, które mogą być związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia. Odpowiednie wartości progowe dla pacjentów pediatrycznych nie są znane (patrz punkt 5.1).

Tabela 5: Wartości progowe testu krzepnięcia dla dorosłych pacjentów, które mogą być związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia.

Test (wartość minimalna)	Wskazanie
	SPAF i DVT/PE
dTT [ng/ml]	> 200
ECT [x-krotność górnej granicy normy]	> 3
aPTT [x-krotność górnej granicy normy]	> 2
INR	Nie należy wykonywać

Stosowanie fibrynolitycznych produktów leczniczych w leczeniu ostrego udaru niedokrwienego mózgu

Stosowanie fibrynolitycznych produktów leczniczych w leczeniu ostrego udaru niedokrwienego mózgu można rozważyć, jeśli u pacjenta występuje dTT, ECT lub aPTT nieprzekraczające górnej granicy normy (ULN) zgodnie z lokalnym zakresem referencyjnym.

Chirurgia i interwencje

Pacjenci przyjmujący dabigatran eteksylan poddawani zabiegom chirurgicznym lub inwazyjnym są narażeni na zwiększone ryzyko krwawienia. Dlatego zabiegi chirurgiczne mogą wymagać tymczasowego odstawienia dabigatranu eteksylanu.

Pacjenci mogą przyjmować dabigatran eteksylan podczas kardiowersji. Nie ma konieczności przerywania leczenia dabigatranem eteksylanem (150 mg dwa razy na dobę) u pacjentów poddawanych ablacji cewnikowej z powodu migotania przedsionków (patrz punkt 4.2).

Należy zachować ostrożność w przypadku tymczasowego przerwania leczenia z powodu interwencji i konieczności monitorowania leczenia przeciwwkrzepowego. Klirens dabigatranu u pacjentów z niewydolnością nerek może być wydłużony (patrz punkt 5.2). Należy wziąć to pod uwagę przed

jakimkolwiek zabiegami. W takich przypadkach badanie krzepnięcia (patrz punkty 4.4 i 5.1) może pomóc w ustaleniu, czy hemostaza jest nadal zaburzona.

Zabieg chirurgiczny w trybie nagłym lub zabiegi pilne

Należy tymczasowo odstawić dabigatran eteksylan. Jeśli wymagane jest szybkie odwrócenie działania przeciwzakrzepowego, u dorosłych pacjentów dostępny jest specyficzny środek odwracający działanie dabigatranu (idarucyzumab). Skuteczność i bezpieczeństwo idarucyzumabu nie zostały ustalone u dzieci i młodzieży. Hemodializa może usunąć dabigatran.

Przerwanie leczenia dabigatranem naraża pacjentów na ryzyko zakrzepicy związane z chorobą podstawową. Leczenie dabigatranem eteksylanem może być ponownie wznowione 24 godziny po podaniu idarucyzumabu, jeśli pacjent jest stabilny klinicznie i osiągnięto odpowiednią hemostazę.

Podostre zabiegi chirurgiczne/interwencje

Należy tymczasowo przerwać stosowanie dabigatranu eteksylanu. Operację lub zabieg chirurgiczny należy opóźnić, jeśli to możliwe, do co najmniej 12 godzin po przyjęciu ostatniej dawki. Jeśli zabiegu chirurgicznego nie można opóźnić, ryzyko krwawienia może być zwiększone. Ryzyko krwawienia należy porównać z pilnością interwencji.

Planowane zabiegi chirurgiczne

Jeśli to możliwe, dabigatran eteksylan należy odstawić co najmniej 24 godziny przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawienia lub w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych, w których może być wymagana pełna hemostaza, należy rozważyć odstawienie dabigatranu eteksylanu 2-4 dni przed zabiegiem chirurgicznym.

Tabela 6 podsumowuje zasady przerwania leczenia przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dorosłych pacjentów.

Tabela 6: Zasady dotyczące przerywania leczenia przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dorosłych pacjentów.

Czynność nerek (CrCL w ml/min)	Szacowany okres półtrwania (godziny)	Należy przerwać stosowanie dabigatranu eteksylanu przed planowanym zabiegiem chirurgicznym.	
		Wysokie ryzyko krwawienia lub	Ryzyko standardowe
≥ 80	~ 13	2 dni wcześniej	24 godziny przed
≥ 50- < 80	~ 15	2-3 dni wcześniej	1-2 dni wcześniej
≥ 30- < 50	~ 18	4 dni wcześniej	2-3 dni przed (> 48 godzin)

Zasady przerwania leczenia przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dzieci i młodzieży podsumowano w tabeli 7.

Tabela 7: Zasady przerwania leczenia przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dzieci i młodzieży.

Czynność nerek (eGFR w ml/min/1,73 m ²)	Należy przerwać stosowanie dabigatranu przed planowanym zabiegiem chirurgicznym
> 80	24 godziny przed
50-80	2 dni wcześniej

< 50	Nie przebadano tych pacjentów (patrz punkt 4.3).
------	--

Znieczulenie podpajęczynówkowe/znieczulenie zewnątrzoponowe/nakłucie lędźwiowe

Procedury takie jak znieczulenie podpajęczynówkowe mogą wymagać pełnej czynności hemostatycznej.

Ryzyko krwaka rdzeniowego lub zewnątrzoponowego może być zwiększone w przypadku urazowego lub wielokrotnego nakłucia oraz długotrwałego stosowania cewników zewnątrzoponowych. Po usunięciu cewnika należy zachować odstęp co najmniej 2 godzin przed podaniem pierwszej dawki dabigatranu eteksylanu. Pacjenci ci wymagają częstej obserwacji pod kątem neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych występowania krwaków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych.

Faza pooperacyjna

Leczenie dabigatranem eteksylanem należy wznowić/rozpocząć po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej tak szybko, jak to możliwe, pod warunkiem, że pozwala na to sytuacja kliniczna i osiągnięto odpowiednią hemostazę.

Należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.1) podczas leczenia pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia krwawienia lub pacjentów narażonych na nadmierną ekspozycję na produkt, a zwłaszcza pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (patrz również tabela 3).

Pacjenci grupy wysokiego ryzyka zgonu na skutek zabiegu chirurgicznego oraz z wewnętrznymi czynnikami ryzyka występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabigatranu eteksylanu u tych pacjentów są ograniczone, dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia.

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych > 2 ULN zostali wykluczeni z głównych badań. Brak jest doświadczenia w leczeniu tej subpopulacji pacjentów, dlatego nie zaleca się stosowania dabigatranu eteksylanu w tej grupie pacjentów. Przeciwwskazaniami do stosowania produktu leczniczego są zaburzenia czynności wątroby lub choroby wątroby, które mogą mieć jakikolwiek wpływ na czas przeżycia (patrz punkt 4.3).

Interakcje z induktorami P-gp

Oczekuje się, że jednoczesne podawanie leków indukujących P-gp spowoduje zmniejszenie stężenia dabigatranu w osoczu, dlatego należy unikać ich stosowania (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

Doustne antykoagulanty o bezpośrednim działaniu (DOAC), w tym dabigatran eteksylan, nie są zalecane u pacjentów z zakrzepicą w wywiadzie, u których zdiagnozowano zespół antyfosfolipidowy. W szczególności w przypadku pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (w kierunku antykoagulantu toczniowego, przeciwciał antykardiolipinowych i przeciwciał przeciwko beta2-glikoproteinie I), leczenie DOAC może wiązać się ze zwiększoną częstością nawracających zdarzeń zakrzepowych w porównaniu z leczeniem antagonistami witaminy K.

Zawał mięśnia sercowego (MI)

W badaniu fazy III RE-LY (SPAF, patrz sekcja 5.1) ogólny wskaźnik MI wynosił 0,82, 0,81 i 0,64% / rok dla dabigatranu eteksylanu w dawce 110 mg dwa razy na dobę, dabigatranu eteksylanu w dawce

150 mg dwa razy na dobę i warfaryny, odpowiednio, wzrost względnego ryzyka dla dabigatranu o 29% i 27% w porównaniu z warfaryną. Niezależnie od terapii, najwyższe bezwzględne ryzyko MI obserwowano w następujących podgrupach, przy podobnym ryzyku względnym: pacjenci z wcześniejszym MI, pacjenci w wieku ≥ 65 lat z cukrzycą lub chorobą wieńcową, pacjenci z frakcją wyrzutową lewej komory $< 40\%$ oraz pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Ponadto wyższe ryzyko MI obserwowano u pacjentów przyjmujących jednocześnie ASA i kłopidogrel lub sam kłopidogrel.

W trzech aktywnie kontrolowanych badaniach fazy III dotyczących DVT/PE odnotowano wyższy wskaźnik MI u pacjentów otrzymujących dabigatran eteksylan niż u pacjentów otrzymujących warfarynę: 0,4% vs. 0,2% w krótkoterminowych badaniach RE-COVER i RE-COVER II; oraz 0,8% vs. 0,1% w długoterminowym badaniu RE-MEDY. Wzrost ten był statystycznie istotny w tym badaniu ($p=0,022$).

W badaniu RE-SONATE, w którym porównywano dabigatran eteksylan z placebo, wskaźnik MI wynosił 0,1% u pacjentów otrzymujących dabigatran eteksylan i 0,2% u pacjentów otrzymujących placebo.

Pacjenci z czynną chorobą nowotworową (DVT/PE, ŻChZZ u dzieci)

Skuteczność i bezpieczeństwo nie zostały ustalone dla pacjentów z DVT/PE z aktywną chorobą nowotworową. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży z czynną chorobą nowotworową są ograniczone.

Dzieci i młodzież

W przypadku niektórych bardzo szczególnych grup dzieci i młodzieży, np. pacjentów z chorobą jelita cienkiego, u których wchłanianie może być zaburzone, należy rozważyć zastosowanie leku przeciwwzkrzepowego podawanego pozajelitowo.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje za pośrednictwem białek transportowych

Dabigatran eteksylan jest substratem dla transportera błonowego P-gp. Oczekuje się, że jednoczesne podawanie inhibitorów P-gp (patrz tabela 8) spowoduje zwiększenie stężenia dabigatranu w osoczu.

Jeśli nie opisano inaczej, w przypadku jednoczesnego stosowania dabigatranu z silnymi inhibitorami P-gp wymagany jest ścisły nadzór kliniczny (w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości). Zmniejszenie dawki może być wymagane w połączeniu z niektórymi inhibitorami P-gp (patrz punkty 4.2, 4.3, 4.4 i 5.1).

Tabela 8: Interakcje za pośrednictwem białek transportowych .

<u>Inhibitory P-gp</u>	
<i>Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)</i>	
Ketokonazol	Ketokonazol zwiększał całkowite wartości $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} dabigatranu 2,38-krotnie i 2,5-krotnie. 2,35-krotnie, odpowiednio, po podaniu jednorazowej dawki doustnej 400 mg oraz 2,53- krotnie i 3,5-krotnie po podaniu jednorazowej dawki doustnej 400 mg. 2,49-krotnie, odpowiednio, po wielokrotnym doustnym podaniu 400 mg ketokonazolu raz na dobę.

Dronedaron	Gdy dabigatran eteksylan i dronedaron były podawane jednocześnie, to wartości $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} dabigatranu wzrosły odpowiednio około 2,4-krotnie i 2,3-krotnie po wielokrotnym podaniu 400 mg dronedaronu na dobę oraz odpowiednio około 2,1- krotnie i 1,9-krotnie po podaniu pojedynczej dawki 400 mg.
Itrakonazol, Cyklosporyna	Na podstawie wyników <i>in vitro</i> można oczekiwać podobnego działania jak w przypadku ketokonazolu.
Glecaprevir / pibrentasvir	Jednoczesne stosowanie dabigatranu eteksylanu z kombinacją stałych dawek Wykazano, że inhibitory P-gp glecaprevir/pibrentasvir zwiększają ekspozycję na dabigatran i mogą zwiększać ryzyko krwawienia.
Nie zaleca się jednoczesnego stosowania	
Takrolimus	W badaniach <i>in vitro</i> stwierdzono, że takrolimus ma podobny poziom działania hamującego na P-gp, jak w przypadku itrakonazolu i cyklosporyny. Dabigatran eteksylan nie był badany klinicznie w skojarzeniu z takrolimusem. Jednak ograniczone dane kliniczne z innym substratem P-gp (ewerolimus) sugeruje, że hamowanie P- gp przez takrolimus jest słabsze niż obserwowane w przypadku silnych inhibitorów P- gp.
Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania (patrz punkty 4.2 i 4.4).	
Werapamil	Gdy dabigatran eteksylan (150 mg) podawano jednocześnie z doustnym werapamilem C_{max} i AUC dabigatranu były zwiększone, lecz zakres tych zmian różniła się w zależności od momentu podania werapamilu i jego postaci farmaceutycznej (patrz punkty 4.2 i 4.4). Największy wzrost ekspozycji na dabigatran zaobserwowano po podaniu pierwszej dawki werapamilu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu podanej godzinę przed przyjęciem dabigatranu eteksylanu (wzrost C_{max} o około 2,8 razy i AUC o około 2,5 razy). Efekt był stopniowo zmniejszany wraz z podawaniem postaci o przedłużonym uwalnianiu (wzrost C_{max} o około 1,9 razy i AUC o około 1,7- krotnie) lub podawanie wielokrotnych dawek werapamilu (wzrost C_{max} o około 1,6- krotnie i AUC około 1,5-krotnie). Nie zaobserwowano znaczącej interakcji, gdy werapamil podawano 2 godziny po dabigatranie eteksylanie (wzrost C_{max} o około 1,1 raza i AUC o około 1,2 raza). Wynika to z pełnego wchłaniania dabigatranu po 2 godzinach.
Amiodaron	Gdy dabigatran eteksylan był podawany jednocześnie z pojedynczą doustną dawką 600 mg amiodaronu, zakres i szybkość wchłaniania amiodaronu i jego aktywnego metabolitu DEA były zasadniczo niezmienione. AUC i C_{max} dabigatranu były zwiększone odpowiednio około 1,6-krotnie i 1,5-krotnie. Ze względu na długi okres półtrwania amiodaronu możliwość wystąpienia interakcji istnieje utrzymywać się przez kilka tygodni po odstawieniu amiodaronu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Chinidyna	Chinidynę podawano w dawce 200 mg co 2 godziny do całkowitej dawki 1 000 mg. Dabigatran eteksylan podawano dwa razy na dobę przez 3 kolejne dni, trzeciego dnia z chinidyną lub bez niej. $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatranu były zwiększone średnio odpowiednio 1,53-krotnie i 1,56-krotnie podczas jednoczesnego stosowania chinidyny (patrz punkty 4.2 i 4.4).
Klarytromycyna	Gdy klarytromycyna (500 mg dwa razy na dobę) była podawana razem z dabigatranem eteksylanem u zdrowych ochotników, wzrost AUC o około 1,19 razy i C_{max} około 1,15- krotnie.
Tikagrelor	W przypadku jednoczesnego podawania pojedynczej dawki 75 mg dabigatranu eteksylanu Jednocześnie z dawką nasycającą 180 mg tikagreloru, AUC i C_{max} dabigatranu były zwiększone odpowiednio 1,73-krotnie i 1,95-krotnie. Po wielokrotnym podaniu dawki 90 mg tikagreloru zwiększenie ekspozycji na dabigatran jest 1,56-krotne i 1,46-krotne odpowiednio dla C_{max} i AUC. Jednoczesne podawanie dawki nasycającej 180 mg tikagreloru i 110 mg dabigatranu eteksylanu (w stanie stacjonarnym) zwiększało $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatranu o odpowiednio 1,49-krotnie i 1,65-krotnie w porównaniu z dabigatranem eteksylanem sam w monoterapii. Gdy dawka nasycająca 180 mg tikagreloru została podana 2 godziny po dawce 110 mg dabigatranu eteksylanu (w stanie stacjonarnym), wzrost $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatranu został obniżony do 1,27-krotnego i 1,23-krotnego w porównaniu z podaniem samego dabigatranu eteksylanu w monoterapii. Takie rozłożone w czasie przyjmowanie jest zalecanym sposobem rozpoczynania leczenia tikagrelorem od dawki nasycającej. Jednoczesne podawanie 90 mg tikagreloru dwa razy na dobę (dawka podtrzymująca) z 110 mg dabigatranu eteksylanu zwiększało skorygowane $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatranu. odpowiednio 1,26-krotnie i 1,29-krotnie w porównaniu z dabigatranem eteksylanem sam w monoterapii.
Posakonazol	Posakonazol również w pewnym stopniu hamuje P-gp, ale nie był badany klinicznie. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania dabigatranu eteksylanu z posakonazolem.
Induktory P-gp	
<i>Należy unikać jednoczesnego stosowania.</i>	
np. ryfampicyna, Dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepina lub fenytoina	Oczekuje się, że jednoczesne podawanie spowoduje zmniejszenie stężenia dabigatranu. Wstępne dawkowanie induktora sondy - ryfampicyny w dawce 600 mg raz na dobę dla 7 dni zmniejszyło szczytową i całkowitą ekspozycję na dabigatran odpowiednio o 65,5% i 67%. Efekt indukujący zmniejszył się, powodując ekspozycję na dabigatran zbliżoną do wartości referencyjnej w 7. dniu po zaprzestaniu leczenia ryfampicyną. Po kolejnych 7 dniach nie zaobserwowano dalszego wzrostu biodostępności.
Inhibitory proteazy, takie jak rytonawir	
<i>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania</i>	

np. Rytonawir i jego kombinacje z innymi proteazami inhibitory	Wpływają one na P-gp (jako inhibitory lub induktory). Nie zostały one zbadane i nie są zatem zalecane do jednoczesnego leczenia dabigatranem eteksylanem .
Substrat P-gp	
Digoksyna	W badaniu przeprowadzonym z udziałem 24 zdrowych osób, gdy dabigatran eteksylan podawano jednocześnie z digoksyną, nie zaobserwowano żadnych zmian w działaniu digoksyny ani klinicznie istotnych zmian w ekspozycji na dabigatran.

Produkty lecznicze przeciwzakrzepowe i produkty lecznicze zapobiegające agregacji płytek krwi

Brak lub istnieje jedynie ograniczone doświadczenie z następującymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia podczas jednoczesnego stosowania z dabigatranem eteksylanem : produkty lecznicze przeciwzakrzepowe, takie jak heparyna niefrakcjonowana (UFH), heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH) i pochodne heparyny (fondaparinux, desirudyna), trombolityczne produkty lecznicze i antagoniści witaminy K, rywaroksaban lub inne doustne leki przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.3) oraz przeciwplatekcyjne produkty lecznicze, takie jak antagoniści receptora GPIIb/IIIa, tiklopidyna, prasugrel, tikagrelor, dekstran i sulfinpirazon (patrz punkt 4.4).

Na podstawie danych zebranych w badaniu III fazy RE-LY (patrz punkt 5.1) zaobserwowano, że jednoczesne stosowanie innych doustnych lub pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych zwiększa częstość występowania poważnych krwawień zarówno w przypadku dabigatranu eteksylanu, jak i warfaryny o około 2,5 razy, głównie w sytuacjach zmiany jednego leku przeciwzakrzepowego na inny (patrz punkt 4.3). Ponadto jednoczesne stosowanie leków przeciwplatekcyjnych, ASA lub kłopidogrelu około dwukrotnie zwiększa częstość występowania poważnych krwawień zarówno w przypadku dabigatranu eteksylanu, jak i warfaryny (patrz punkt 4.4).

UFH można podawać w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego lub podczas ablacji cewnikowej migotania przedsionków (patrz punkt 4.3).

Tabela 9: Interakcje z przeciwzakrzepowymi i przeciwplatekcyjnymi produktami leczniczymi.

NLPZ	Wykazano, że w trakcie podawania NLPZ w celu krótkotrwałego leczenia bólu z dabigatranem eteksylanem nie obserwowano zwiększonego ryzyka krwawienia. W przypadku przewlekłego stosowania w badaniu RE-LY, leki z grupy NLPZ zwiększały ryzyko krwawienia o około 50% zarówno w przypadku dabigatranu eteksylanu, jak i warfaryny.
Kłopidogrel	U młodych zdrowych ochotników płci męskiej jednoczesne podawanie dabigatranu eteksylanu i kłopidogrelu nie powodowało dalszego wydłużenia czasu krwawienia włósniczkowego w porównaniu z monoterapią kłopidogrelem. Ponadto, $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatranu oraz pomiary krzepliwości dla działania dabigatranu lub hamowanie agregacji płytek krwi jako miara działania kłopidogrelu pozostały zasadniczo niezmiennione w porównaniu z leczeniem skojarzonym i odpowiednimi monoterapiami. Przy dawce nasycającej 300 mg lub 600 mg kłopidogrelu, $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatranu były zwiększone o około 30- 40% (patrz punkt 4.4).

ASA	Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego i dabigatranu eteksylanu w dawce 150 mg dwa razy na dobę może zwiększać ryzyko jakiegokolwiek krwawienia z 12% do 18% i 24% w przypadku stosowania odpowiednio 81 mg i 325 mg kwasu acetylosalicylowego. (patrz punkt 4.4).
LMWH	Jednoczesne stosowanie LMWH, takich jak enoksaparyna i dabigatran eteksylan, nie zostało szczegółowo zbadane. Po zmianie z trzydniowego leczenia enoksaparyną podawaną podskórnie raz na dobę w dawce 40 mg, 24 godziny po podaniu ostatniej dawki enoksaparyny ekspozycja na dabigatran była nieco mniejsza niż po podaniu samej dawki dabigatranu eteksylanu (pojedyncza dawka 220 mg). Wyższą aktywność anty-FXa/FIIa obserwowano po podaniu dabigatranu eteksylanu po wstępnym leczeniu z enoksaparyną w porównaniu do aktywności po leczeniu tylko dabigatranem eteksylanem. Uważa się, że jest to spowodowane efektem przeniesienia leczenia enoksaparyną i nie ma znaczenia klinicznego. Wyniki pozostałych testów przeciwzakrzepowych związane z dabigatranem nie zmieniły się istotnie pod wpływem wstępnego leczenia enoksaparyną.

Inne interakcje

Tabela 10: Inne interakcje.

<u>Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI)</u>	
SSRI, SNRI	SSRI i SNRI zwiększały ryzyko krwawienia w RE-LY we wszystkich grupach leczenia,
<u>Substancje wpływające na pH żołądka</u>	
Pantoprazol	Gdy dabigatran eteksylan był podawany jednocześnie z pantoprazolem, obserwowano zmniejszenie AUC dabigatranu o około 30%. Pantoprazol i inne inhibitory pompy protonowej (IPP) były podawane jednocześnie z dabigatranem eteksylanem w badaniach klinicznych, a jednoczesne leczenie IPP nie wydawało się zmniejszać skuteczności dabigatranu eteksylanu.
Ranitydyna	Podawanie ranitydyny razem z dabigatranem eteksylanem nie miało klinicznie istotnego wpływu na stopień wchłaniania dabigatranu.

Interakcje związane z profilem metabolicznym dabigatranu eteksylanu i dabigatranu

Dabigatran eteksylan i dabigatran nie są metabolizowane przez układ cytochromu P450 i nie mają wpływu w badaniach na organizm *in vitro* na ludzkie enzymy cytochromu P450. Dlatego nie oczekuje się powiązanych interakcji produktów leczniczych z dabigatranem.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia dabigatranem eteksylanem.

Ciąża

Dane dotyczące stosowania dabigatranu eteksylanu u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla ludzi jest nieznane.

Dabigatranu eteksylanu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie ma danych klinicznych dotyczących wpływu dabigatranu na niemowlęta podczas karmienia piersią. Podczas leczenia dabigatranem eteksylanem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących ludzi.

W badaniach na zwierzętach zaobserwowano wpływ na płodność samic w postaci zmniejszenia liczby implantacji i zwiększenia utraty przedimplantacyjnej w dawce 70 mg/kg (co odpowiada 5-krotnie wyższemu poziomowi ekspozycji w osoczu w porównaniu z pacjentami). Nie zaobserwowano żadnego innego wpływu na płodność kobiet. Nie zaobserwowano wpływu na płodność mężczyzn. Przy dawkach, które były toksyczne dla matek (co odpowiada 5- do 10-krotnie wyższemu poziomowi narażenia w osoczu w porównaniu z pacjentami), u szczurów i królików zaobserwowano zmniejszenie masy ciała płodu i żywotności zarodka i płodu wraz ze wzrostem zmian płodowych. W badaniu przed i po urodzeniu zaobserwowano wzrost śmiertelności płodów przy dawkach toksycznych dla matek (dawka odpowiadająca poziomowi narażenia w osoczu 4-krotnie wyższemu niż obserwowany u pacjentów).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Dabigatran eteksylan nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Dabigatran eteksylan był oceniany w badaniach klinicznych ogółem u około 64 000 pacjentów; z tego około 35 000 pacjentów było leczonych dabigatranem eteksylanem. W sumie działania niepożądane wystąpiły u 22% pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych w celu zapobiegania udarowi i zatorowości systemowej (leczenie długoterminowe przez okres do 3 lat), u 14% pacjentów leczonych z powodu DVT/PE i u 15% pacjentów leczonych w celu zapobiegania DVT/PE.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były krwawienia występujące u około 16,6% pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych długoterminowo w celu zapobiegania udarowi i zatorowości systemowej oraz u 14,4% dorosłych pacjentów leczonych z powodu DVT/PE. Ponadto krwawienie wystąpiło u 19,4% pacjentów w badaniu RE-MEDY dotyczącym zapobiegania DVT/PE (dorośli pacjenci) i u 10,5% pacjentów w badaniu RE-SONATE dotyczącym zapobiegania DVT/PE (dorośli pacjenci).

Ponieważ populacje pacjentów leczonych w trzech wskazaniach nie są porównywalne, a zdarzenia krwawienia są rozłożone na kilka klas układów i narządów (SOC), skrócony opis poważnych i jakichkolwiek krwawień został podzielony według wskazań i przedstawiony w tabelach 12- 15 poniżej.

Mimo niskiej częstości występowania w badaniach klinicznych, może wystąpić duże lub silne krwawienie, które niezależnie od lokalizacji może prowadzić do niepełnosprawności, zagrożenia życia, a nawet zgonu.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Tabela 11 przedstawia działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach i danych po wprowadzeniu do obrotu we wskazaniu zapobieganie udarowi zakrzepowo-zatorowemu i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków, leczenie DVT/PE i zapobieganie DVT/PE. Są one uszeregowane pod nagłówkami klasy układu narządów (SOC) i częstości zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 11: Działania niepożądane.

	Częstość	
Klasyfikacja układów i narządów/ Zalecany termin.	Zapobieganie udarom i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków	Leczenie DVT/PE i zapobieganie DVT/PE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Niedokrwistość	Często	Niezbyt często
Spadek stężenia hemoglobiny	Niezbyt często	Nieznana
Małopłytkowość	Niezbyt często	Rzadko
Spadek hematokrytu	Rzadko	Nieznana
Neutropenia	Nieznana	Nieznana
Agranulocytoza	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego		
Nadwrażliwość na leki	Niezbyt często	Niezbyt często
Wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często
Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często
Reakcja anafilaktyczna	Rzadko	Rzadko
Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko	Rzadko
Pokrzywka	Rzadko	Rzadko
Skurcz oskrzeli	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego		
Krwotok wewnątrzczaszkowy	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe		

Krwiak	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Krwawienie z nosa	Często	Często
Krwioplucie	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Krwotok z przewodu pokarmowego	Często	Często
Ból brzucha	Często	Niezbyt często
Biegunka	Często	Niezbyt często
Niestrawność	Często	Często
Nudności	Często	Niezbyt często
Krwotok z odbytnicy	Niezbyt często	Często
Krwotok z żyłaków odbytu	Niezbyt często	Niezbyt często
Wrzód żołądka lub jelit, w tym owrzodzenie przełyku	Niezbyt często	Niezbyt często
Zapalenie żołądka i przełyku	Niezbyt często	Niezbyt często
Refluks żołądkowo-przełykowy	Niezbyt często	Niezbyt często
Wymioty	Niezbyt często	Niezbyt często
Dysfagia	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Nieprawidłowa czynność wątroby/ Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	Niezbyt często	Niezbyt często
Aminotransferaza alaninowa zwiększona	Niezbyt często	Niezbyt często
Aminotransferaza asparaginianowa zwiększona	Niezbyt często	Niezbyt często
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Rzadko	Niezbyt często
Hiperbilirubinemia	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		

Krwotok do skóry	Często	Często
Łysienie	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Krwiak wewnątrzstawowy	Rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i układu moczowego		
Krwotok w obrębie układu moczowo-płciowego, w tym krwimocz	Często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	Rzadko	Rzadko
Krwotok w miejscu cewnikowania	Rzadko	Rzadko
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
Krwotok urazowy	Rzadko	Niezbyt często
Krwotok w miejscu nacięcia	Rzadko	Rzadko

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w postaci krwawień

Ze względu na farmakologiczny sposób działania, stosowanie dabigatranu eteksylanu może być związane ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia z dowolnej tkanki lub narządu. Objawy przedmiotowe i podmiotowe oraz ich nasilenie (w tym skutek śmiertelny) będą się różnić w zależności od umiejscowienia i stopnia lub rozległości krwawienia i/lub niedokrwistości. W badaniach klinicznych krwawienia z błon śluzowych (np. przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego) obserwowano częściej podczas długotrwałego leczenia dabigatranem eteksylanem w porównaniu z leczeniem VKA. W związku z tym, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mają wartość w wykrywaniu krwawień utajonych.

Ryzyko krwawień może być zwiększone w niektórych grupach pacjentów, np. u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i/lub jednocześnie leczonych lekami wpływającymi na hemostazę lub silnymi inhibitorami P-gp (patrz punkt 4.4 Ryzyko krwotoczne). Powikłania krwotoczne mogą objawiać się osłabieniem, blednością, zawrotami głowy, bólem głowy lub niewyjaśnionym obrzękiem, dusznością i niewyjaśnionym wstrząsem.

W przypadku dabigatranu eteksylanu zgłaszano znane powikłania krwotoczne, takie jak zespół ciasnoty przedziałów powięziowych i ostra niewydolność nerek spowodowana hipoperfuzją oraz nefropatia związana ze stosowaniem leków przeciwzakrzepowych u pacjentów z predysponującymi czynnikami ryzyka. W związku z tym podczas oceny stanu pacjenta leczonego przeciwzakrzepowo należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia krwotoku. W przypadku niekontrolowanego krwawienia u dorosłych pacjentów dostępny jest specyficzny środek odwracający działanie dabigatranu, idarucyzumab (patrz punkt 4.9).

Zapobieganie udarowi i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka (SPAF)

Tabela 12 przedstawia zdarzenia krwotoczne w podziale na poważne i jakiekolwiek krwawienia w kluczowym badaniu dotyczącym zapobiegania udarom zakrzepowo-zatorowym i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków.

Tabela 12: Zdarzenia związane z krwawieniem w badaniu dotyczącym zapobiegania udarom zakrzepowo-zatorowym i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków.

	Dabigatran eteksylan 110 mg dwa razy na dobę	Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Osoby poddane randomizacji	6 015	6 076	6 022
Poważne krwawienie	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Krwawienie wewnątrznaczaskowe	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
Krwawienie z układu pokarmowego	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Śmiertelne krwawienie	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Niewielkie krwawienie	1 566 (13,16 %)	1 787 (14,85 %)	1 931 (16,37 %)
Wszelkie krwawienia	1 759 (14,78 %)	1 997 (16,60 %)	2 169 (18,39 %)

U pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej dabigatran eteksylan w dawce 110 mg dwa razy na dobę lub 150 mg dwa razy na dobę występowało istotnie niższe ryzyko zagrażających życiu krwawień i krwawień wewnątrznaczaskowych w porównaniu z warfaryną [$p < 0,05$]. Obie dawki dabigatranu eteksylanu miały również statystycznie istotny niższy całkowity wskaźnik krwawień. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej dabigatran eteksylan w dawce 110 mg dwa razy na dobę mieli znacząco niższe ryzyko poważnych krwawień w porównaniu z warfaryną (współczynnik ryzyka 0,81 [$p=0,0027$]). U pacjentów randomizowanych do dawki 150 mg dabigatranu eteksylanu dwa razy na dobę ryzyko poważnych krwawień z przewodu pokarmowego było istotnie wyższe w porównaniu z warfaryną (współczynnik ryzyka 1,48 [$p=0,0005$]). Efekt ten obserwowano głównie u pacjentów w wieku ≥ 75 lat. Korzyści kliniczne wynikające ze stosowania dabigatranu w odniesieniu do zapobiegania udarom i zatorowości systemowej oraz zmniejszonego ryzyka ICH w porównaniu z warfaryną utrzymują się w poszczególnych podgrupach, np. z zaburzeniami czynności nerek, wiekiem, jednoczesnym stosowaniem produktów leczniczych, takich jak leki przeciwplatekcyjne lub inhibitory P-gp. Podczas gdy niektóre podgrupy pacjentów są narażone na zwiększone ryzyko poważnych krwawień podczas leczenia lekiem przeciwzakrzepowym, nadmierne ryzyko krwawienia w przypadku dabigatranu jest spowodowane krwawieniem z przewodu pokarmowego, zwykle obserwowanym w ciągu pierwszych 3- 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia dabigatranem eteksylanem .

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotom zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych (DVT/PE)

Tabela 13 przedstawia zdarzenia związane z krwawieniem w zbiorczych badaniach RE-COVER i RE- COVER II dotyczących leczenia DVT i PE. W badaniach zbiorczych pierwszorzędowe punkty końcowe bezpieczeństwa dotyczące poważnych krwawień, poważnych lub klinicznie istotnych krwawień oraz wszelkich krwawień były istotnie niższe niż w przypadku warfaryny przy nominalnym poziomie alfa wynoszącym 5%.

Tabela 13: Zdarzenia związane z krwawieniem w badaniach RE-COVER i RE-COVER II testujących leczenie DVT i PE.

	Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna	Współczynnik ryzyka vs. warfaryna (95% przedział ufności)
Pacjenci włączeni do badania bezpieczeństwa	2 456	2 462	
Poważne krwawienia	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36, 0,99)
Krwawienie wewnątrzczaszkowe	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09, 2,74)
Poważne krwawienie z układu pokarmowego	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36, 1,93)
Zagrożenie życia krwawienie	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19, 2,36)
Poważne krwawienie zdarzenia/krwawienia istotne klinicznie	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45, 0,71)
Wszelkie krwawienia	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59, 0,77)
Wszelkie krwawienia z układu pokarmowego	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90, 1,82)

Zdarzenia związane z krwawieniem w przypadku obu metod leczenia są liczone od pierwszego przyjęcia dabigatranu eteksylanu lub warfaryny po przerwaniu leczenia pozajelitowego (okres leczenia wyłącznie doustnego). Obejmuje to wszystkie krwawienia, które wystąpiły podczas leczenia dabigatranem eteksylanem. Uwzględniono wszystkie zdarzenia krwotoczne, które wystąpiły podczas leczenia warfaryną, z wyjątkiem tych, które wystąpiły w okresie nakładania się terapii warfaryną i terapii pozajelitowej.

Tabela 14 przedstawia zdarzenia krwotoczne w kluczowym badaniu RE-MEDY testującym zapobieganie DVT i PE. Niektóre przypadki krwawienia (MBE/CRBE; jakiegokolwiek krwawienie) były znacząco niższe na nominalnym poziomie alfa 5% u pacjentów otrzymujących dabigatran eteksylan w porównaniu z pacjentami otrzymującymi warfarynę.

Tabela 14: Zdarzenia krwawienia w badaniu RE-MEDY badającym zapobieganie DVT i PE.

	Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna	Współczynnik ryzyka vs warfaryna (95% przedział ufności)
Leczeni pacjenci	1 430	1 426	
Główne zdarzenia związane z	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25, 1,16)
Krwawienie wewnątrzczaszkowe	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Nieobliczalne*
Poważne krwawienie z układu pokarmowego	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Nieobliczalne*
Zagrożenie życia krwawienie	1 (0,1 %)	3 (0,2 %))	Nieobliczalne*
Poważne krwawienie /klinicznie istotne krwawienia	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41, 0,72)
Wszelkie krwawienia	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61, 0,83)

Wszelkie krwawienia z układu pokarmowego	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87, 2,20)
--	-----------	-----------	-------------------

*HR nie do oszacowania, ponieważ nie wystąpiło żadne zdarzenie w żadnej z kohort/zabiegów

Tabela 15 przedstawia zdarzenia związane z krwawieniem w kluczowym badaniu RE-SONATE badającym zapobieganie DVT i PE. Częstość występowania kombinacji MBE/CRBE oraz częstość występowania jakiegokolwiek krwawienia była istotnie niższa na nominalnym poziomie alfa wynoszącym 5% u pacjentów otrzymujących placebo w porównaniu z pacjentami otrzymującymi dabigatran eteksylan.

Tabela 15: Zdarzenia związane z krwawieniem w badaniu RE-SONATE dotyczącym zapobiegania DVT i PE.

	Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Współczynnik ryzyka vs placebo (95% przedział ufności)
Leczeni pacjenci	684	659	
Poważne krwawienia	2 (0,3 %)	0	Nie obliczalny*
Krwawienie wewnętrzne	0	0	Nie obliczalny*
Poważne krwawienie z układu pokarmowego	2 (0,3%)	0	Nie obliczalny*
Zagrożenie życia krwawienia	0	0	Nie obliczalny*
Poważne zdarzenie krwotoczne/kliniczne	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43, 5,07)
Wszelkie krwawienia	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20, 2,61)
Wszelkie krwawienia z układu pokarmowego	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46, 12,27)

*HR nie do oszacowania, ponieważ nie wystąpiło żadne zdarzenie w żadnej z metod leczenia

Agranulocytoza i neutropenia

Agranulocytoza i neutropenia były zgłaszane bardzo rzadko podczas stosowania dabigatranu eteksylanu po jego zatwierdzeniu. Ponieważ działania niepożądane są zgłaszane w ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu w populacji o niepewnej liczebności, nie jest możliwe wiarygodne określenie ich częstości. Częstość zgłaszania oszacowano na 7 zdarzeń na 1 milion pacjentolat w przypadku agranulocytozy i 5 zdarzeń na 1 milion pacjentolat w przypadku neutropenii.

Populacja pediatryczna

Bezpieczeństwo dabigatranu eteksylanu w leczeniu VTE i zapobieganiu nawrotom VTE u pacjentów pediatrycznych badano w dwóch badaniach III fazy (DIVERSITY i 1160.108). Łącznie 328 pacjentów pediatrycznych było leczonych dabigatranem eteksylanem. Pacjenci otrzymywali dawki dabigatranu eteksylanu dostosowane do wieku i masy ciała.

Ogólnie rzecz biorąc, oczekuje się, że profil bezpieczeństwa u dzieci będzie taki sam jak u dorosłych.

Ogółem działania niepożądane wystąpiły u 26% pacjentów pediatrycznych leczonych dabigatranem eteksylanem z powodu VTE i w celu zapobiegania nawrotom VTE.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Tabela 16 przedstawia działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach dotyczących leczenia ŻChZZ i ŻChZZ.

zapobieganie nawrotom ŻChZZ u pacjentów pediatrycznych. Zostały one uszeregowane według pozycji System Organ

Klasa (SOC) i częstotliwość przy użyciu następującej konwencji: bardzo powszechne ($\geq 1/10$), powszechne ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), rzadkie ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$), nieznane (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Tabela 16: Działania niepożądane.

Klasyfikacja układów i narządów/ Zalecany termin.	Częstość
Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niedokrwistość	Często
Spadek stężenia hemoglobiny	Niezbyt często
Małopłytkowość	Często
Obniżony hematokryt	Niezbyt często
Neutropenia	Niezbyt często
Agranulocytoza	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nadwrażliwość na leki	Niezbyt często
Wysypka	Często
Świąd	Niezbyt często
Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
Obrzęk naczynioruchowy	Nieznana
Pokrzywka	Często
Skurecz oskrzeli	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	
Krwotok wewnątrzczaszkowy	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	
Krwiak	Często
Krwotok	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Krwawienie z nosa	Często
Krwiotłucie	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Krwotok do przewodu pokarmowego	Niezbyt często
Ból brzucha	Niezbyt często
Biegunka	Często
Niestrawność	Często
Nudności	Często
Krwotok z odbytnicy	Niezbyt często
Krwotok z żyłaków odbytu	Nieznana
Wrzód przewodu pokarmowego, w tym wrzód przełyku	Nieznana
Zapalenie żołądka i przełyku	Niezbyt często
Refluks żołądkowo-przełykowy	Często
Wymioty	Często
Dysfagia	Niezbyt często

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieprawidłowa czynność wątroby/ Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	Nieznana
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Często
Hiperbilirubinemia	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Krwotok do skóry	Niezbyt często
Łysienie	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Krwiak wewnątrzstawowy	Nieznana
Zaburzenia nerek i układu moczowego	
Krwotok w obrębie układu moczowo- płciowego	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	Nieznana
Krwotok w miejscu cewnikowania	Nieznana
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Krwotok pourazowy	Niezbyt często
Krwotok w miejscu nacięcia	Nieznana

Reakcje w postaci krwawień

W dwóch badaniach III fazy dotyczących wskazań do leczenia ŻChZZ i zapobiegania nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży u 7 pacjentów (2,1%) wystąpiło duże krwawienie, u 5 pacjentów (1,5%) klinicznie istotne inne niż duże krwawienie, a u 75 pacjentów (22,9%) małe krwawienie. Częstość występowania krwawień była ogólnie wyższa w najstarszej grupie wiekowej (od 12 do < 18 lat: 28,6%) niż w młodszych grupach wiekowych (od urodzenia do < 2 lat: 23,3%; od 2 do < 12 lat: 16,2%). Duże lub ciężkie krwawienie, niezależnie od lokalizacji, może prowadzić do niepełnosprawności, zagrożenia życia, a nawet śmierci.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Dawki dabigatranu eteksyłanu większe niż zalecane narażają pacjenta na zwiększone ryzyko krwawienia.

W przypadku podejrzenia przedawkowania, testy krzepliwości mogą pomóc w określeniu ryzyka krwawienia (patrz punkty 4.4 i 5.1). Skalibrowany ilościowy test dTT lub powtarzane pomiary dTT pozwalają przewidzieć czas, w którym zostaną osiągnięte określone poziomy dabigatranu (patrz punkt 5.1), również w przypadku rozpoczęcia dodatkowych działań, np. dializy.

Nadmierna działanie przeciwzakrzepowe może wymagać przerwania leczenia dabigatranem eteksyłanem.

Ponieważ dabigatran jest wydalany głównie przez nerki, należy utrzymywać odpowiednią diurezę. Ponieważ stopień wiązania z białkami jest niski, dabigatran może być usuwany z organizmu za pomocą dializy; istnieje ograniczone doświadczenie kliniczne wykazujące przydatność tego podejścia w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.2).

Postępowanie w przypadku powikłań krwawienia

W przypadku powikłań krwotocznych konieczne jest przerwanie leczenia dabigatranem eteksylanem i zbadanie źródła krwawienia. W zależności od sytuacji klinicznej należy podjąć odpowiednie leczenie wspomagające, takie jak chirurgiczna hemostaza i przetoczenie objętości krwi, według decyzji lekarza przepisującego lek.

Dla dorosłych pacjentów w sytuacjach, gdy wymagane jest szybkie odwrócenie przeciwwkrzepowego działania dabigatranu, dostępny jest swoisty środek odwracający (idarucyzumab) antagonizujący farmakodynamiczne działanie dabigatranu. Skuteczność i bezpieczeństwo idarucyzumabu nie zostały ustalone u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4).

Można wziąć pod uwagę koncentraty czynników krzepnięcia (aktywowane lub nieaktywowane) lub rekombinowany czynnik VIIa. Istnieją pewne dowody eksperymentalne potwierdzające rolę tych produktów leczniczych w odwracaniu przeciwwkrzepowego działania dabigatranu, ale dane na temat ich przydatności w warunkach klinicznych, a także na temat możliwego ryzyka nawrotu choroby zakrzepowo-zatorowej są bardzo ograniczone. Testy krzepnięcia mogą stać się niewiarygodne po podaniu sugerowanych koncentratów czynników krzepnięcia. Należy zachować ostrożność podczas interpretacji tych testów. Należy również rozważyć podanie koncentratów płytek krwi w przypadku trombocytopenii lub stosowania długo działających leków przeciwplatek. Wszelkie leczenie objawowe powinno być prowadzone zgodnie z oceną lekarza.

W zależności od lokalnej dostępności, w przypadku poważnych krwawień należy rozważyć konsultację z ekspertem ds. krzepnięcia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwkrzepowe, bezpośrednie inhibitory trombiny, kod ATC: B01AE07.

Mechanizm działania

Dabigatran eteksylan jest niskocząsteczkowym prolekiem, który nie wykazuje działania farmakologicznego. Po podaniu doustnym dabigatran eteksylan jest szybko wchłaniany i przekształcany do dabigatranu w wyniku hydrolizy katalizowanej przez esterazę hydrolizy w osoczu i wątrobie. Dabigatran jest silnym, kompetycyjnym, odwracalnym bezpośrednim inhibitorem trombiny i jest główną substancją czynną znajdującą się w osoczu.

Ponieważ trombina (proteaza serynowa) umożliwia przekształcenie fibrynogenu w fibrynę podczas kaskady krzepnięcia, jej zahamowanie zapobiega powstawaniu zakrzepów. Dabigatran hamuje wolny trombin, trombinę związanej z fibryną i agregacji płytek krwi indukowanej trombiną.

Działanie farmakodynamiczne

Badania na zwierzętach prowadzone *in vivo* i *ex vivo* wykazały skuteczność i aktywność przeciwwkrzepową dabigatranu po podaniu dożylnym i dabigatranu eteksylanu po podaniu doustnym w różnych zwierzęcych modelach zakrzepicy.

Istnieje związek między stężeniem dabigatranu w osoczu a działaniem przeciwwkrzepowym na podstawie badań klinicznych II fazy. Dabigatran wydłuża czas trombinowy (TT), ECT i aPTT.

Skalibrowany ilościowe badanie trombinowego krzepnięcia w rozcieńczonym osoczu TT (dTT) zapewnia oszacowanie stężenia dabigatranu w osoczu, które można porównać z oczekiwanym stężeniem dabigatranu w osoczu. Gdy skalibrowany test dTT daje wynik stężenia dabigatranu w osoczu na poziomie lub poniżej granicy oznaczalności, należy rozważyć wykonanie dodatkowego testu krzepnięcia, takiego jak TT, ECT lub aPTT.

ECT może zapewnić bezpośredni pomiar aktywności bezpośrednich inhibitorów trombiny.

Badanie aPTT jest powszechnie dostępne i zapewnia przybliżone wskazanie intensywności działania przeciwwkrzepowego dabigatranu. Badanie aPTT ma jednak ograniczoną czułość i nie nadaje się do precyzyjnego ilościowego określania działania przeciwwkrzepowego, zwłaszcza przy wysokich stężeniach dabigatranu w osoczu. Chociaż wysokie wartości aPTT należy interpretować z ostrożnością, wysoka wartość aPTT wskazuje, że u pacjenta występuje antykoagulacja.

Ogólnie można założyć, że te badania działania przeciwwkrzepowego mogą odzwierciedlać stężenie dabigatranu i mogą dostarczać wskazówek do oceny ryzyka krwawienia, tj. przekroczenie 90. percentyla minimalnych stężeń dabigatranu lub badanie krzepnięcia, takiego jak aPTT mierzony na poziomie minimalnym (wartości graniczne aPTT patrz punkt 4.4, tabela 5), jest uważane za związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia.

Zapobieganie udarowi i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka (SPAF)

Średnie geometryczne stężenie szczytowe dabigatranu w osoczu w stanie stacjonarnym, mierzone około 2 godziny po podaniu 150 mg dabigatranu eteksylanu dwa razy na dobę, wynosiło 175 ng/ml, z zakresem 117- 275 ng/ml (zakres 25-75 percentyla). Średnie geometryczne najniższego stężenia dabigatranu, mierzone w punkcie minimalnym rano, pod koniec przerwy w dawkowaniu (tj. 12 godzin po wieczornej dawce 150 mg dabigatranu), wynosiło średnio 91,0 ng/ml, z zakresem 61,0- 143 ng/ml (25.- 75. percentyl).

Dla pacjentów z NVAF leczonych w celu zapobiegania udarowi i zatorowości systemowej dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg dwa razy na dobę,

- 90. percentyl stężeń dabigatranu w osoczu mierzonych w punkcie końcowym (10- 16 godzin po poprzedniej dawce) wynosił około 200 ng/ml,
- ECT w punkcie szczytowym (10- 16 godzin po poprzedniej dawce), podwyższona około 3-krotnie górna granica normy odnosi się do obserwowanego 90. percentyla wydłużenia ECT wynoszącego 103 sekundy,
- Współczynnik aPTT większy niż 2-krotność górnej granicy normy (wydłużenie aPTT o około 80 sekund), w punkcie szczytowym (10- 16 godzin po poprzedniej dawce) odzwierciedla 90. percentyl obserwacji.

Leczenie DVT i PE oraz zapobieganie nawrotom DVT i PE u dorosłych (DVT/PE)

U pacjentów leczonych z powodu ZZG i ZTP dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg dwa razy na dobę, średnie geometryczne stężenie minimalne dabigatranu, mierzone w ciągu 10-16 godzin po podaniu dawki, pod koniec przerwy w dawkowaniu (tj. 12 godzin po wieczornej dawce 150 mg dabigatranu), wynosiło 59,7 ng/ml, z zakresem 38,6- 94,5 ng/ml (25th- 75th percentyl). W leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg dwa razy na dobę,

- 90. percentyl stężeń dabigatranu w osoczu mierzonych w punkcie końcowym (10- 16 godzin po poprzedniej dawce) wynosił około 146 ng/ml,

- ECT w punkcie szczytowym (10- 16 godzin po poprzedniej dawce), podwyższony około 2,3- krotnie w porównaniu z wartością wyjściową, odnosi się do obserwowanego 90th percentyla wydłużenia ECT o 74 sekundy,
- 90. percentyl aPTT przy wartości minimalnej (10- 16 godzin po poprzedniej dawce) wynosił 62 sekundy, co oznaczałoby 1,8-krotny wzrost w porównaniu z wartością wyjściową.

Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów leczonych w celu zapobiegania nawrotom DVT i PE za pomocą dabigatranu eteksylanu w dawce 150 mg dwa razy na dobę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Pochodzenie etniczne

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic etnicznych między pacjentami rasy białej, rasy czarnej, pochodzenia latynoamerykańskiego, rasy żółtej.

Zapobieganie udarowi i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka

Dowody kliniczne potwierdzające skuteczność dabigatranu eteksylanu pochodzą z badania RE-LY (Randomised Evaluation of Long -term anticoagulant therapy), wieloośrodkowego, międzynarodowego, randomizowanego badania w grupach równoległych dwóch zaślepionych dawek dabigatranu eteksylanu (110 mg i 150 mg dwa razy na dobę) w porównaniu z warfaryną podawaną metodą otwartej próby u pacjentów z migotaniem przedsionków z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem udaru i zatorowości systemowej. Głównym celem tego badania było ustalenie, czy dabigatran eteksylan nie był gorszy od warfaryny w zmniejszaniu występowania złożonego punktu końcowego, jakim był udar mózgu i zatorowość systemowa. Analizowano również statystyczną wyższość.

W badaniu RE-LY randomizacji poddano łącznie 18 113 pacjentów w średnim wieku 71,5 roku i ze średnim wynikiem w skali CHADS₂ wynoszącym 2,1. Populacja pacjentów składała się w 64% z mężczyzn, w 70% z rasy kaukaskiej i w 16% z rasy azjatyckiej. W przypadku pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej warfarynę średni odsetek czasu w zakresie terapeutycznym (TTR) (INR 2- 3) wynosił 64,4% (mediana TTR 67%).

Badanie RE-LY wykazało, że dabigatran eteksylan w dawce 110 mg dwa razy na dobę nie ustępuje warfarynie w zapobieganiu udarowi i zatorowości systemowej u osób z migotaniem przedsionków, przy zmniejszonym ryzyku ICH, całkowitego krwawienia i poważnego krwawienia. Dawka 150 mg dwa razy na dobę znacząco zmniejsza ryzyko udaru niedokrwinnego i krwotocznego, zgonu z przyczyn naczyniowych, ICH i całkowitego krwawienia w porównaniu z warfaryną. Wskaźniki poważnych krwawień przy tej dawce były porównywalne z warfaryną. Częstość występowania zawału mięśnia sercowego była nieznacznie zwiększona w przypadku stosowania dabigatranu eteksylanu w dawce 110 mg dwa razy na dobę i 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu z warfaryną (współczynnik ryzyka 1,29; p=0,0929 i współczynnik ryzyka 1,27; p=0,1240, odpowiednio). Wraz z poprawą monitorowania INR obserwowane korzyści ze stosowania dabigatranu eteksylanu w porównaniu z warfaryną maleją.

Tabele 17- 19 przedstawiają szczegóły kluczowych wyników w całej populacji:

Tabela 17: Analiza pierwszego wystąpienia udaru lub zatorowości systemowej (pierwszorzędowy punkt końcowy) w okresie badania w RE-LY.

	Dabigatran eteksylan 110 mg dwa razy na dobę	Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna

Osoby poddane randomizacji	6 015	6 076	6 022
Udar mózgu i/lub układowy zator			
Częstość występowania (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Współczynnik ryzyka vs. warfaryna (95% CI)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
wyższosc wartości p	p=0,2721	p=0,0001	

% odnosi się do rocznego wskaźnika zdarzeń

Tabela 18: Analiza pierwszego wystąpienia udaru niedokrwinnego lub krwotocznego w okresie badania w RE-LY.

	Dabigatran eteksylan 110 mg dwa razy na dobę	Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Osoby poddane randomizacji	6 015	6 076	6 022
Udar			
Częstość występowania (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Współczynnik ryzyka vs. warfaryna (95% CI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
Wartość p	0,3553	0,0001	
Zatorowość ogólnoustrojowa			
Częstość występowania (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Współczynnik ryzyka vs. warfaryna (95% CI)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
Wartość p	0,3099	0,1582	
Udar niedokrwieny			
Częstość występowania (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Współczynnik ryzyka vs. warfaryna (95% CI)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
Wartość p	0,3138	0,0351	
Udar krwotoczny			
Częstość występowania (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Współczynnik ryzyka vs. warfaryna (95% CI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
Wartość p	0,0001	< 0,0001	

% odnosi się do rocznego wskaźnika zdarzeń

Tabela 19: Analiza wszystkich przyczyn i przeżycia sercowo-naczyniowego w okresie badania w RE-LY.

	Dabigatran eteksylan 110 mg dwa razy na dobę	Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Osoby poddane randomizacji	6 015	6 076	6 022
Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny			
Częstość występowania (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Współczynnik ryzyka vs. warfaryna (95% CI)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
Wartość p	0,1308	0,0517	
Śmiertelność z przyczyn naczyniowych			
Częstość występowania (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Współczynnik ryzyka vs. warfaryna (95% CI)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
Wartość p	0,2081	0,0430	

% odnosi się do rocznego wskaźnika zdarzeń

W tabelach 20- 21 przedstawiono wyniki dotyczące pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności i bezpieczeństwa w odpowiednich subpopulacjach: W przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego, udaru i zatorowości systemowej, nie zidentyfikowano podgrup (tj. wiek, masa ciała, płeć, czynność nerek, pochodzenie etniczne itp.) z innym współczynnikiem ryzyka w porównaniu z warfaryną.

Tabela 20: Współczynnik ryzyka i 95% CI dla udaru/zatorowości systemowej według podgrup.

Punkt końcowy	Dabigatran eteksylan 110 mg dwa razy na dobę w porównaniu z warfaryną	Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu z warfaryną
Wiek (lata)		
< 65	1,10 (0,64; 1,87)	0,51 (0,26; 0,98)
$65 \leq i < 75$	0,86 (0,62; 1,19)	0,67 (0,47; 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66; 1,17)	0,68 (0,50; 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44; 1,05)	0,67 (0,44; 1,02)
CrCL(ml/min)		
$30 \leq i < 50$	0,89 (0,61; 1,31)	0,48 (0,31; 0,76)
$50 \leq i < 80$	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)

W przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa w postaci poważnego krwawienia wystąpiła interakcja między efektem leczenia a wiekiem. Względne ryzyko krwawienia związane ze stosowaniem dabigatranu w porównaniu z warfaryną wzrastało wraz z wiekiem. Ryzyko względne było najwyższe u pacjentów w wieku ≥ 75 lat. Jednoczesne stosowanie leków przeciwplatek ASA lub kłopidogrelu w przybliżeniu podwaja wskaźniki MBE zarówno w przypadku dabigatranu eteksylanu, jak i warfaryny. Nie stwierdzono istotnej interakcji efektów leczenia z podgrupami czynności nerek i wynikiem w skali CHADS2.

Tabela 21: Współczynnik ryzyka i 95% CI dla poważnych krwawień w podgrupach.

Punkt końcowy	Dabigatran eteksylan 110 mg dwa razy na dobę w porównaniu z warfaryną	Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu z warfaryną
Wiek (lata)		
< 65	0,32 (0,18; 0,57)	0,35 (0,20; 0,61)
$65 \leq i < 75$	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)		
$30 \leq i < 50$	1,02 (0,79; 1,32)	0,94 (0,73; 1,22)
$50 \leq i < 80$	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)
Użycie	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Stosowanie	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

RELY-ABLE (długoterminowe, wieloośrodkowe przedłużenie leczenia dabigatranem u pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy ukończyli badanie RE-LY)

Badanie rozszerzające RE-LY (RELY-ABLE) dostarczyło dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa kohorty pacjentów, którzy kontynuowali podawanie dabigatranu eteksylanu w takiej samej dawce, jak w badaniu RE-LY. Pacjenci kwalifikowali się do badania RELY-ABLE, jeśli nie odstawili na stałe badanego leku w czasie ostatniej wizyty w badaniu RE-LY. Włączeni pacjenci nadal otrzymywali tę samą dawkę dabigatranu eteksylanu z podwójnie ślepą próbą, losowo przydzieloną w badaniu RE-LY, przez okres do 43 miesięcy obserwacji po badaniu RE-LY (całkowita średnia obserwacja RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 roku). Do badania włączono 5 897 pacjentów, co stanowiło 49% pacjentów pierwotnie losowo przydzielonych do otrzymywania dabigatranu eteksylanu w badaniu RE-LY i 86% pacjentów kwalifikujących się do badania RELY-ABLE.

Podczas dodatkowych 2,5 roku leczenia w ramach badania RELY-ABLE, z maksymalną ekspozycją wynoszącą ponad 6 lat (całkowita ekspozycja w badaniu RELY + RELY-ABLE), długoterminowy profil bezpieczeństwa dabigatranu eteksylanu został potwierdzony dla obu badanych dawek 110 mg na dobę i 150 mg na dobę. Nie zaobserwowano żadnych nowych ustaleń dotyczących bezpieczeństwa.

Wskaźniki zdarzeń wynikowych, w tym poważnych krwawień i innych krwawień, były zgodne z tymi obserwowanymi w badaniu RE-LY.

Dane z badań nieinterwencyjnych

Nieinterwencyjne badanie (GLORIA-AF) prospektywnie gromadziło (w drugiej fazie) dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności u nowo zdiagnozowanych pacjentów z NVAF przyjmujących dabigatran eteksylan w warunkach rzeczywistych. Do badania włączono 4 859 pacjentów przyjmujących dabigatran eteksylan (55% leczonych dawką 150 mg dwa razy na dobę, 43% leczonych dawką 110 mg dwa razy na dobę, 2% leczonych dawką 75 mg dwa razy na dobę). Pacjentów obserwowano przez 2 lata. Średnie wyniki w skali CHADS₂ i HAS-BLED wynosiły odpowiednio 1,9 i 1,2. Średni czas obserwacji w trakcie terapii wynosił 18,3 miesiąca. Poważne krwawienie wystąpiło u 0,97 na 100 pacjento-lat. Krwawienie zagrażające życiu w 0,46 na 100 pacjento-lat, krwotok wewnętrzny w 0,17 na 100 pacjento-lat i krwawienie z przewodu pokarmowego w 0,60 na 100 pacjento-lat. Udar wystąpił u 0,65 na 100 pacjento-lat.

Ponadto w badaniu nieinterwencyjnym [Graham DJ i wsp, Circulation. 2015;131:157-164] u ponad 134 000 pacjentów w podeszłym wieku z NVAF w Stanach Zjednoczonych (obejmującym ponad 37 500 pacjentolat obserwacji) dabigatran eteksylan (84% pacjentów leczonych dawką 150 mg na dobę, 16% pacjentów leczonych dawką 75 mg na dobę) wiązał się ze zmniejszonym ryzykiem udaru niedokrwinnego (współczynnik ryzyka 0,80, 95-procentowy przedział ufności [CI] 0,67- 0,96), krwotoku śródczaszkowego (współczynnik ryzyka 0,34, CI 0,26- 0,46) i śmiertelności (współczynnik

ryzyka 0,86, CI 0,77- 0,96) oraz zwiększonym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego (współczynnik ryzyka 1,28, CI 1,14- 1,44) w porównaniu z warfaryną. Nie stwierdzono różnicy w przypadku poważnych krwawień (współczynnik ryzyka 0,97, CI 0,88- 1,07).

Te obserwacje w warunkach rzeczywistych są zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa i skuteczności dabigatranu eteksylanu w badaniu RE-LY w tym wskazaniu.

Pacjenci poddawani ablacji cewnikowej z powodu migotania przedsionków

Prospektywne, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie eksploracyjne z zaślepioną, centralnie ocenianą oceną punktu końcowego (RE-CIRCUIT) przeprowadzono u 704 pacjentów, którzy byli poddawani stabilnemu leczeniu przeciwzakrzepowemu. W badaniu porównano nieprzerwane stosowanie dabigatranu eteksylanu w dawce 150 mg dwa razy na dobę z nieprzerwanym stosowaniem warfaryny z korektą INR podczas ablacji cewnikowej napadowego lub przetrwałego migotania przedsionków. Spośród 704 włączonych do badania pacjentów, 317 poddano ablacji migotania przedsionków przy nieprzerwanym stosowaniu dabigatranu, a 318 poddano ablacji migotania przedsionków przy nieprzerwanym stosowaniu warfaryny. Wszyscy pacjenci przeszli przezprzetykowe badanie echokardiograficzne (TEE) przed ablacją cewnikową. Pierwszorzędowy wynik (poważne krwawienie zgodnie z kryteriami ISTH) wystąpił u 5 (1,6%) pacjentów w grupie dabigatranu eteksylanu i 22 (6,9%) pacjentów w grupie warfaryny (różnica ryzyka -5,3%; 95% CI -8,4, -2,2; P=0,0009). W grupie otrzymującej dabigatran eteksylan nie wystąpił udar mózgu/zatorowość systemowa/TIA (zdarzenie złożone), a w grupie otrzymującej warfarynę wystąpiło jedno zdarzenie (TIA) od czasu ablacji do 8 tygodni po ablacji. To badanie eksploracyjne wykazało, że dabigatran eteksylan wiązał się ze znacznym zmniejszeniem częstości MBE w porównaniu z warfaryną skorygowaną o INR w przypadku ablacji.

Pacjenci poddani przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) ze stentowaniem

Prospektywne, randomizowane, otwarte badanie z zaślepionym punktem końcowym (PROBE) (faza IIIb) oceniające podwójną terapię dabigatranem eteksylanem (110 mg lub 150 mg dwa razy na dobę) plus kłopidogrel lub tikagrelor (antagonista P2Y12) vs. potrójna terapia warfaryną (dostosowaną do INR 2,0-3,0) plus kłopidogrel lub tikagrelor i ASA. Potrójna terapia warfaryną (dostosowana do INR 2,0-3,0) plus kłopidogrel lub tikagrelor i ASA została przeprowadzona u 2 725 pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, którzy przeszli PCI ze stentowaniem (RE-DUAL PCI). Pacjentów randomizowano do podwójnej terapii dabigatranem eteksylanem w dawce 110 mg dwa razy na dobę, podwójnej terapii dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg dwa razy na dobę lub potrójnej terapii warfaryną. Pacjenci w podeszłym wieku spoza Stanów Zjednoczonych (w wieku ≥ 80 lat we wszystkich krajach, w wieku ≥ 70 lat w Japonii) zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej podwójną terapię dabigatranem eteksylanem w dawce 110 mg lub do grupy otrzymującej potrójną terapię warfaryną. Pierwszorzędnym punktem końcowym był połączony punkt końcowy poważnych krwawień w oparciu o definicję ISTH lub klinicznie istotne zdarzenie inne niż poważne krwawienie. Częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego wynosiła 15,4% (151 pacjentów) w grupie otrzymującej podwójną terapię dabigatranem eteksylanem w dawce 110 mg w porównaniu z 26,9% (264 pacjentów) w grupie otrzymującej potrójną terapię warfaryną (HR 0,52; 95% CI 0,42, 0,63; P < 0,0001 dla non-inferiority i P < 0,0001 dla superiority) i 20,2% (154 pacjentów) w grupie otrzymującej podwójną terapię dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg w porównaniu z 25,7% (196 pacjentów) w odpowiedniej grupie otrzymującej potrójną terapię warfaryną (HR 0,72; 95% CI 0,58, 0,88; P < 0,0001 dla równoważności i P = 0,002 dla równoważności). W ramach analizy opisowej, wskaźnik TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) dotyczący poważnych krwawień był niższy w obu grupach podwójnej terapii dabigatranem eteksylanem niż w grupie potrójnej terapii warfaryną: 14 zdarzeń (1,4%) w grupie podwójnej terapii dabigatranem eteksylanem 110 mg w porównaniu z 37 zdarzeniami (3,8%) w grupie potrójnej terapii warfaryną (HR 0,37; 95% CI 0,20, 0,68; P=0,002) i 16 zdarzeń (2,1%) w grupie podwójnej terapii dabigatranem eteksylanem 150 mg w porównaniu z 30 zdarzeniami (3,9%) w odpowiedniej grupie potrójnej terapii warfaryną (HR 0,51; 95% CI 0,28, 0,93; P=0,03). W obu

grupach otrzymujących podwójną terapię dabigatranem eteksylanem częstość występowania krwotoków wewnętrznych była niższa niż w odpowiedniej grupie otrzymującej potrójną terapię warfaryną: 3 zdarzenia (0,3%) w grupie podwójnej terapii dabigatranem eteksylanem w dawce 110 mg w porównaniu z 10 zdarzeniami (1,0%) w grupie potrójnej terapii warfaryną (HR 0,30; 95% CI 0,08, 1,07; P=0,06) i 1 zdarzenie (0,1%) w grupie podwójnej terapii dabigatranem eteksylanem 150 mg w porównaniu z 8 zdarzeniami (1,0%) w odpowiedniej grupie potrójnej terapii warfaryną (HR 0,12; 95% CI 0,02, 0,98; P=0,047). Częstość występowania złożonego punktu końcowego skuteczności w postaci zgonu, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub zatorowość systemowa) lub nieplanowanej rewaskularyzacji w dwóch połączonych grupach podwójnej terapii dabigatranem eteksylanem była nie gorsza niż w grupie potrójnej terapii warfaryną (odpowiednio 13,7% vs. 13,4% odpowiednio; HR 1,04; 95% CI: 0,84, 1,29; P=0,0047 dla non-inferiority). Nie było różnic statystycznych w poszczególnych składowych punktach końcowych skuteczności pomiędzy grupami stosującymi podwójną terapię dabigatranem eteksylanem i potrójną terapię warfaryną.

Badanie to wykazało, że podwójna terapia dabigatranem eteksylanem i antagonistą P2Y12 istotnie zmniejszyła ryzyko krwawienia w porównaniu z potrójną terapią warfaryną, przy czym nie była gorsza pod względem złożonego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego u pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy przeszli PCI ze stentowaniem.

Leczenie DVT i PE u dorosłych (leczenie DVT/PE)

Skuteczność i bezpieczeństwo badano w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie ślepych, równoległych badaniach RE-COVER i RE-COVER II. W badaniach tych porównywano dabigatran eteksylan (150 mg dwa razy na dobę) z warfaryną (docelowy INR 2,0- 3,0) u pacjentów z ostrą DVT i/lub PE. Głównym celem tych badań było ustalenie, czy dabigatran eteksylan był nie gorszy od warfaryny w zmniejszaniu występowania pierwszorzędnego punktu końcowego, którym był zespół nawracającej objawowej DVT i/lub PE oraz związanych z nimi zgonów w ciągu 6- miesięcznego okresu leczenia.

W połączonych badaniach RE-COVER i RE-COVER II randomizacji poddano łącznie 5 153 pacjentów, a 5 107 było leczonych.

Czas trwania leczenia stałą dawką dabigatranu wynosił 174,0 dni bez monitorowania krzepnięcia. W przypadku pacjentów randomizowanych do warfaryny mediana czasu w zakresie terapeutycznym (INR 2,0 do 3,0) wyniosła 60,6%.

Badania wykazały, że leczenie dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg dwa razy na dobę nie było gorsze.

w porównaniu z leczeniem warfaryną (margines non-inferiority dla RE-COVER i RE-COVER II: 3,6 dla różnicy ryzyka i 2,75 dla współczynnika ryzyka).

Tabela 22: Analiza pierwszorzędnego i drugorzędnego punktu końcowego skuteczności (VTE jest złożeniem DVT i/lub PE) do końca okresu po zakończeniu leczenia w badaniach zbiorczych RE- COVER i RE-COVER II.

	Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Leczeni pacjenci	2 553	2 554
Nawracające objawy ŻChZZ i zgon związany z ŻChZZ	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)

Współczynnik ryzyka w porównaniu z warfaryną (95% przedział ufności)	1,09 (0,77; 1,54)	
Skuteczność drugorzędna punkty końcowe		
Nawracające objawy ŻChZZ i zgony z jakiegokolwiek przyczyny	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95% przedział ufności	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Objawowa DVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95 % przedział ufności	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Objawowy PE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95% przedział ufności	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Zgony związane z ŻChZZ	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95% przedział ufności	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Zgony z jakiegokolwiek przyczyny	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95% przedział ufności	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Zapobieganie nawracającej ŻŻG i ZTP u dorosłych (profilaktyka ŻŻG/ZTP)

Przeprowadzono dwa randomizowane, prowadzone w grupach równoległych badania z podwójnie ślepą próbą z udziałem pacjentów uprzednio leczonych przeciwzakrzepowo. Do badania RE-MEDY, kontrolowanego warfaryną, włączono pacjentów już leczonych przez okres od 3 do 12 miesięcy z koniecznością dalszego leczenia przeciwzakrzepowego, a do badania RE-SONATE, kontrolowanego placebo, włączono pacjentów już leczonych przez okres od 6 do 18 miesięcy inhibitorami witaminy K. Celem badania RE-MEDY było porównanie bezpieczeństwa i skuteczności doustnego dabigatranu eteksylanu (150 mg dwa razy na dobę) z warfaryną (docelowy INR 2,0- 3,0) w długoterminowym leczeniu i zapobieganiu nawracającej, objawowej DVT i/lub PE. Łącznie 2 866 pacjentów poddano randomizacji, a 2 856 pacjentów było leczonych. Czas trwania leczenia dabigatranem eteksylanem wynosił od 6 do 36 miesięcy (mediana 534,0 dni). W przypadku pacjentów randomizowanych do leczenia warfaryną mediana czasu w zakresie terapeutycznym (INR 2,0- 3,0) wyniosła 64,9%.

Badanie RE-MEDY wykazało, że leczenie dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg dwa razy na dobę nie było gorsze od leczenia warfaryną (margines równoważności: 2,85 dla współczynnika ryzyka i 2,8 dla różnicy ryzyka).

Tabela 23: Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności (VTE jest złożeniem DVT i/lub PE) do końca okresu po leczeniu w badaniu RE-MEDY.

	Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Leczeni pacjenci	1 430	1 426
Nawracająca objawowa VTE i VTE-powiązana śmierć	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)

Współczynnik ryzyka w porównaniu z warfaryną (95% przedział ufności)	1,44 (0,78; 2,64)	
marginies równoważności	2,85	
Pacjenci ze zdarzeniem po 18 miesiącach	22	17
Łączne ryzyko na poziomie 18 miesięcy (%)	1,7	1,4
Różnica ryzyka w porównaniu z warfaryną (%)	0,4	
95% przedział ufności		
marginies równoważności	2,8	
Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności		
Nawracająca objawowa VTE i all-przyczyna zgonów	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95% przedział ufności	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Objawowa DVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95% przedział ufności	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Objawowy PE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95 % przedział ufności	0,34; 1,28	0,11; 0,82
Zgony związane z ŻChZZ	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95% przedział ufności	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Zgony z jakiegokolwiek przyczyny	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95% przedział ufności	0,69; 1,90	0,80; 2,07

Celem badania RE-SONATE była ocena wyższości dabigatranu eteksylanu w porównaniu z placebo w zapobieganiu nawrotom objawowej ŻŻG i/lub ZTP u pacjentów, którzy ukończyli już trwające od 6 do 18 miesięcy leczenie VKA. Planowana terapia obejmowała 6-miesięczne podawanie dabigatranu eteksylanu w dawce 150 mg dwa razy na dobę bez konieczności monitorowania.

Badanie RE-SONATE wykazało wyższość dabigatranu eteksylanu nad placebo w zapobieganiu nawracającym objawowym epizodom DVT/PE, w tym niewyjaśnionym zgonom, z redukcją ryzyka z 5,6% do 0,4% (względne zmniejszenie ryzyka o 92% na podstawie współczynnika ryzyka) w okresie leczenia ($p < 0,0001$). Wszystkie drugorzędowe i wrażliwe analizy pierwszorzędowego punktu końcowego i wszystkich drugorzędowych punktów końcowych wykazały wyższość dabigatranu eteksylanu nad placebo.

Badanie obejmowało obserwację przez 12 miesięcy po zakończeniu leczenia. Po odstawieniu badanego leku efekt utrzymywał się do końca obserwacji, co wskazuje, że początkowy efekt leczenia dabigatranem eteksylanem był trwały. Nie zaobserwowano efektu odbicia. Pod koniec obserwacji częstość występowania VTE u pacjentów leczonych dabigatranem eteksylanem wynosiła 6,9% w porównaniu z 10,7% w grupie placebo (współczynnik ryzyka 0,61 (95% CI 0,42, 0,88), $p=0,0082$).

Tabela 24: Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności (VTE jest złożeniem DVT i/lub PE) do końca okresu po zakończeniu leczenia w badaniu RE- SONATE.

	Dabigatran eteksylan 150 m g dwa razy na dobę	Placebo
Leczeni pacjenci	681	662
Nawracające objawy ŻChZZ i związane z nią zgony	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Współczynnik ryzyka w porównaniu z placebo (95% przedział ufności)	0,08 (0,02; 0,25)	

Wartość p dla wyższości	< 0,0001	
Skuteczność drugorzędna		
Nawracające objawy ŻChZZ i zgony z jakiegokolwiek przyczyny	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95% przedział ufności	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Objawowa DVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95% przedział ufności	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Objawowy PE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95% przedział ufności	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Zgony związane z ŻChZZ	0 (0)	0 (0)
95% przedział ufności	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Niewyjaśnione zgony	0 (0)	2 (0,3 %)
95% przedział ufności	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Zgony z jakiegokolwiek przyczyny	0 (0)	2 (0,3 %)
95% przedział ufności	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Badania kliniczne dotyczące zapobiegania chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z protezami zastawek serca

W badaniu II fazy badano dabigatran eteksylan i warfarynę u łącznie 252 pacjentów po niedawno przebytej operacji wszczepienia zastawki mechanicznej serca (tj. w trakcie obecnego pobytu w szpitalu) oraz u pacjentów, którzy otrzymali mechaniczną wymianę zastawki serca ponad trzy miesiące temu. W przypadku stosowania dabigatranu eteksylanu zaobserwowano więcej zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (głównie udarów i objawowej/ bezobjawowej zakrzepicy protezy zastawki) oraz więcej przypadków krwawienia niż w przypadku stosowania warfaryny. U pacjentów we wczesnym okresie pooperacyjnym duże krwawienia objawiały się głównie jako krwotoczne wysięki osierdziowe, szczególnie u pacjentów, u których stosowanie dabigatranu eteksylanu rozpoczęto wcześniej (tj. w 3. dniu) po operacji wymiany zastawki serca (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Zapobieganie udarowi i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedkładania wyników badań dabigatranu eteksylanu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu zapobiegania udarowi i zatorowości systemowej u pacjentów z NVAF (patrz punkt 4.2 w celu uzyskania informacji na temat stosowania w pediatrii).

Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży

Badanie DIVERSITY przeprowadzono w celu wykazania skuteczności i bezpieczeństwa dabigatranu eteksylanu w porównaniu ze standardową opieką (SOC) w leczeniu ŻChZZ u dzieci i młodzieży od urodzenia do wieku mniej niż 18 lat. Badanie zostało zaprojektowane jako otwarte, randomizowane, prowadzone w grupach równoległych mających na celu potwierdzenie nie mniejszej skuteczności (ang. „non-inferiority”). Pacjenci włączeni do badania byli randomizowani według schematu 2:1 do grupy przyjmującej dabigatran eteksylan w postaci farmaceutycznej odpowiedniej dla wieku (kapsułki, powlekane granulki lub roztwór doustny) (dawki dostosowane do wieku i masy ciała) lub standardowego leczenia obejmującego heparyny niskocząsteczkowe (LMWH) lub antagonistów witaminy K (VKA) lub fondaparynuksu (1 pacjent w wieku 12 lat). Pierwszorzędnym punktem końcowym był złożony punkt końcowy obejmujący pacjentów z całkowitym rozpuszczeniem zakrzepu, brakiem nawrotów ŻChZZ i brakiem zgonów związanych z ŻChZZ. Kryteria wykluczenia obejmowały aktywne zapalenie

opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu i ropień wewnątrzczaszkowy.

Łącznie randomizacją objęto 267 pacjentów. Spośród nich 176 pacjentów było leczonych dabigatranem eteksyłanem, a 90 pacjentów zgodnie z standardowym leczeniem (1 randomizowany pacjent nie był leczony). 168 pacjentów było w wieku od 12 do mniej niż 18 lat, 64 pacjentów w wieku od 2 do mniej niż 12 lat, a 35 pacjentów było młodszych niż 2 lata.

Spośród 267 randomizowanych pacjentów 81 pacjentów (45,8%) w grupie dabigatranu eteksyłanu i 38 pacjentów (42,2%) w grupie SOC spełniło kryteria złożonego pierwszorzędnego punktu końcowego (całkowite ustąpienie skrzepliny, brak nawrotów VTE i brak VTE związanej ze śmiertelnością). Odpowiednia różnica wskaźników wykazała, że dabigatran eteksyłan nie był gorszy od SOC. Ogólnie rzecz biorąc, spójne wyniki zaobserwowano również w podgrupach: nie było istotnych różnic w efekcie leczenia w podgrupach według wieku, płci, regionu i obecności niektórych czynników ryzyka. Dla 3 różnych warstw wiekowych odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pierwszorzędną skuteczność w grupach dabigatranu eteksyłanu i SOC wynosił odpowiednio 13/22 (59,1%) i 7/13 (53,8%) dla pacjentów od urodzenia do < 2 lat, 21/43 (48,8%) i 12/21 (57,1%) dla pacjentów w wieku od 2 do < 12 lat oraz 47/112 (42,0%) i 19/56 (33,9%) dla pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat.

Duże krwawienie odnotowano u 4 pacjentów (2,3%) w grupie otrzymującej dabigatran eteksyłan i u 2 pacjentów (2,2%) w grupie otrzymującej SOC. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w czasie do wystąpienia pierwszego poważnego krwawienia. Trzydziestu ośmiu pacjentów (21,6%) w ramieniu dabigatranu eteksyłanu i 22 pacjentów (24,4%) w ramieniu SOC miało jakiekolwiek orzeczone krwawienie, z których większość sklasyfikowano jako niewielkie. Łączny punkt końcowy w postaci dużego krwawienia (MBE) lub klinicznie istotnego krwawienia innego niż duże (CRNM) (podczas leczenia) odnotowano u 6 (3,4%) pacjentów w grupie dabigatranu eteksyłanu i 3 (3,3%) pacjentów w grupie SOC.

Przeprowadzono otwarte, jednoramienne, prospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe badanie III fazy (1160.108) w celu oceny bezpieczeństwa dabigatranu eteksyłanu w zapobieganiu nawracającej ŻChZZ u pacjentów pediatrycznych w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat. Do badania mogli zostać włączeni pacjenci, którzy wymagali dalszej antykoagulacji z powodu obecności klinicznego czynnika ryzyka po zakończeniu wstępnego leczenia potwierdzonej VTE (przez co najmniej 3 miesiące) lub po zakończeniu badania DIVERSITY. Kwalifikujący się pacjenci otrzymywali dostosowane do wieku i masy ciała dawki odpowiedniego dla wieku preparatu (kapsułki, powlekane granulki lub roztwór doustny) dabigatranu eteksyłanu do czasu ustąpienia klinicznego czynnika ryzyka lub maksymalnie do 12 miesięcy. Pierwszorzędowe punkty końcowe badania obejmowały nawrót VTE, poważne i drobne krwawienia oraz śmiertelność (ogólną i związaną ze zdarzeniami zakrzepowymi lub zakrzepowo-zatorowymi) po 6 i 12 miesiącach. Zdarzenia końcowe były oceniane przez niezależny, zaślepiony komitet oceniający.

Ogółem do badania włączono 214 pacjentów, w tym 162 pacjentów w grupie wiekowej 1 (od 12 do mniej niż 18 lat), 43 pacjentów w grupie wiekowej 2 (od 2 do mniej niż 12 lat) i 9 pacjentów w grupie wiekowej 3 (od urodzenia do mniej niż 2 lat). W okresie leczenia u 3 pacjentów (1,4%) wystąpiła potwierdzona orzeczeniem nawracająca ŻChZZ w ciągu pierwszych 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Przypadki krwawienia potwierdzone orzeczeniem w okresie leczenia zgłoszono u 48 pacjentów (22,5%) w ciągu pierwszych 12 miesięcy. Większość krwawień miała niewielkie nasilenie. U 3 pacjentów (1,4%) w ciągu pierwszych 12 miesięcy wystąpiło poważne krwawienie potwierdzone orzeczeniem. U 3 pacjentów (1,4%) w ciągu pierwszych 12 miesięcy zgłoszono krwawienie z CRNM potwierdzone orzeczeniem. Nie wystąpiły zgony w trakcie leczenia. W okresie leczenia u 3 pacjentów (1,4%) wystąpił zespół pozakrzepowy (PTS) lub pogorszenie PTS w ciągu pierwszych 12 miesięcy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym dabigatran eteksyłan jest szybko i całkowicie przekształcany do dabigatranu,

który jest aktywną postacią leku w osoczu. Rozszczepienie proleku dabigatranu eteksylanu przez hydrolizę katalizowaną esterazą do aktywnej zasady dabigatranu jest dominującą reakcją metaboliczną. Bezwzględna biodostępność dabigatranu po doustnym podaniu dabigatranu eteksylanu wynosiła około 6,5%. Po doustnym podaniu dabigatranu eteksylanu zdrowym ochotnikom, profil farmakokinetyczny dabigatranu w osoczu charakteryzuje się szybkim wzrostem stężenia w osoczu z C_{max} osiąganym w ciągu 0,5 i 2,0 godzin po podaniu.

Wchłanianie

Badanie oceniające pooperacyjne wchłanianie dabigatranu eteksylanu po upływie 1- 3 godzin od zabiegu chirurgicznego, wykazało stosunkowo powolne wchłanianie w porównaniu z wchłanianiem u zdrowych ochotników, wykazując płynny profil stężenia w osoczu w czasie bez wysokich szczytowych stężeń w osoczu. Maksymalne stężenie w osoczu są osiągane po 6 godzinach od podania w okresie pooperacyjnym ze względu na czynniki przyczyniające się, takie jak znieczulenie, niedowład przewodu pokarmowego i efekty zabiegu chirurgicznego niezależne od postaci doustnego preparatu leczniczego. W kolejnym badaniu wykazano, że powolne i opóźnione wchłanianie występuje zwykle tylko w dniu operacji. W kolejnych dniach wchłanianie dabigatranu jest szybkie, a maksymalne stężenie w osoczu osiągnęte jest w ciągu 2 godziny po podaniu produktu leczniczego.

Pokarm nie wpływa na biodostępność dabigatranu eteksylanu, ale wydłuża czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w osoczu o 2 godziny.

C_{max} i AUC były proporcjonalne do dawki.

Biodostępność po podaniu doustnym może być zwiększona o 75% po podaniu pojedynczej dawki i o 37% w stanie stacjonarnym w porównaniu z referencyjnym preparatem w postaci kapsułek, gdy peletki są przyjmowane bez otoczki z hydroksypropylometylocelulozy (HPMC). W związku z tym podczas stosowania klinicznego należy zawsze zachować integralność kapsułek HPMC, aby uniknąć niezamierzonego zwiększenia biodostępności dabigatranu eteksylanu (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Zaobserwowano niskie małe (34- 35%) niezależne od stężenia wiązanie dabigatranu z białkami ludzkiego osocza. Objętość dystrybucji dabigatranu wynosząca 60- 70 L przekraczała objętość całkowitej ilości wody zawartej w organizmie, co wskazuje na umiarkowaną dystrybucję dabigatranu w tkankach.

Metabolizm

Metabolizm i wydalanie dabigatranu badano po podaniu pojedynczej dożylniej dawki radioznakowanego dabigatranu u zdrowych mężczyzn. Po podaniu dożylnym radioaktywność pochodząca z dabigatranu była eliminowana głównie z moczem (85%). Wydalanie z kałem stanowiło 6% podanej dawki. Stopień odzysku całkowitej radioaktywności wahał się od 88 do 94% podanej dawki w ciągu 168 godzin od jej podania.

Dabigatran podlega koniugacji, tworząc farmakologicznie aktywne acyloglukuronidy. Istnieją cztery izomery pozycyjne, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acyloglukuronid, z których każdy stanowi mniej niż 10% całkowitej ilości dabigatranu w osoczu. Ślady innych metabolitów były wykrywalne tylko przy użyciu bardzo czułych metod analitycznych. Dabigatran jest eliminowany głównie w postaci niezmienionej z moczem, z szybkością około 100 ml/min odpowiadającą współczynnikowi filtracji kłębuszkowej.

Eliminacja

U zdrowych ochotników w podeszłym wieku stężenie dabigatranu w osoczu wykazywało dwuwykładniczy spadek ze średnim końcowym okresem półtrwania wynoszącym 11 godzin. Po podaniu wielokrotnym obserwowano okres półtrwania wynoszący około 12 do 14 godzin. Okres

półtrwania był niezależny od dawki. Okres półtrwania wydłuża się w przypadku zaburzeń czynności nerek, jak przedstawiono w tabeli 25.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek

W badaniach fazy I ekspozycja (AUC) na dabigatran po doustnym podaniu dabigatranu eteksyłanu jest około 2,7-krotnie większy u dorosłych ochotników z umiarkowaną niewydolnością nerek (CrCL między 30 a 50 ml/min) niż u osób bez niewydolności nerek.

U małej liczby dorosłych ochotników z ciężką niewydolnością nerek (CrCL 10- 30 ml/min) ekspozycja (AUC) na dabigatran była około 6 razy większa, a okres półtrwania około 2 razy dłuższy niż obserwowany w populacji bez niewydolności nerek (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Tabela 25: Okres półtrwania całkowitego dabigatranu u osób zdrowych pacjentów i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Współczynnik przesączania kłębuszkowego (CrCL) [ml/min]	gŚredni (gCV %; zakres)okres półtrwania [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)

Dodatkowo, ekspozycję na dabigatran (stężenie minimalne i maksymalne) oceniano w prospektywnym, otwartym, randomizowanym badaniu farmakokinetycznym u pacjentów z NVAF i z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (zdefiniowanymi jako klirens kreatyniny [CrCl] 15- 30 ml/min) otrzymujących dabigatran eteksyłan w dawce 75 mg dwa razy na dobę. Schemat ten skutkował średnim geometrycznym stężeniem minimalnym wynoszącym 155 ng/ml (gCV 76,9%), mierzonym bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki oraz średnim geometrycznym stężeniem maksymalnym wynoszącym 202 ng/ml (gCV 70,6%), mierzonym dwie godziny po podaniu ostatniej dawki.

Klirens dabigatranu podczas hemodializy badano u 7 dorosłych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) bez migotania przedsionków. Dializę prowadzono z szybkością przepływu dializatu 700 ml/min, przez cztery godziny i z szybkością przepływu krwi 200 ml/min lub 350- 390 ml/min. Spowodowało to usunięcie odpowiednio od 50% do 60% stężenia dabigatranu. Ilość substancji usuwanej przez dializę jest proporcjonalna do szybkości przepływu krwi do szybkości przepływu krwi 300 ml/min. Działanie przeciwwakrzepowe dabigatranu zmniejszała się wraz ze spadkiem stężenia w osoczu, a procedura nie miała wpływu na zależność PK/PD.

Mediana CrCL w RE-LY wynosiła 68,4 ml/min. Prawie połowa (45,8%) pacjentów z RE-LY miała CrCL > 50- < 80 ml/min. Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCL między 30 a 50 ml/min) mieli średnio 2,29-krotnie i 1,81-krotnie wyższe stężenia dabigatranu w osoczu przed i po podaniu dawki, odpowiednio, w porównaniu z pacjentami bez zaburzeń czynności nerek (CrCL ≥ 80 ml/min).

Mediana CrCL w badaniu RE-COVER wynosiła 100,3 ml/min. 21,7% pacjentów miało łagodne zaburzenia czynności nerek (CrCL > 50- < 80 mL/min), a 4,5% pacjentów miało umiarkowane zaburzenia czynności nerek (CrCL między 30 a 50 mL/min). U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek w stanie stacjonarnym stężenie dabigatranu w osoczu przed podaniem dawki było średnio 1,7-krotnie i 3,4-krotnie wyższe w porównaniu z pacjentami z

CrCL > 80 ml/min. Podobne wartości dla CrCL stwierdzono w badaniu RE-COVER II.

Mediana CrCL w badaniach RE-MEDY i RE-SONATE wynosiła odpowiednio 99,0 ml/min i 99,7 ml/min. 22,9% i 22,5% pacjentów miało CrCL > 50- < 80 ml/min, a 4,1% i 4,8% miało CrCL między 30 a 50 ml/min w badaniach RE-MEDY i RE-SONATE.

Pacjenci w podeszłym wieku

Specjalne badania farmakokinetyczne fazy I z udziałem pacjentów w podeszłym wieku wykazały wzrost AUC o 40-60% i C_{max} o ponad 25% w porównaniu z pacjentami młodymi. Wpływ wieku na ekspozycję na dabigatran potwierdzono w badaniu RE-LY z około 31% wyższym stężeniem minimalnym u pacjentów w wieku ≥ 75 lat i o około 22% niższym stężeniem minimalnym u pacjentów w wieku < 65 lat w porównaniu z pacjentami w wieku od 65 do 75 lat (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaobserwowano zmian w ekspozycji na dabigatran u 12 dorosłych pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (Child-Pugh B) w porównaniu z 12 pacjentami z grupy kontrolnej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Masa ciała

Stężenia minimalne dabigatranu były o około 20% niższe u dorosłych pacjentów o masie ciała > 100 kg w porównaniu z pacjentami o masie ciała 50- 100 kg. Większość (80,8%) badanych należała do kategorii ≥ 50 kg i < 100 kg, przy czym nie stwierdzono wyraźnej różnicy (patrz punkty 4.2 i 4.4). Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące dorosłych pacjentów o masie ciała < 50 kg.

Płeć

U pacjentów z migotaniem przedsionków kobiety miały średnio o 30% wyższe stężenia minimalne i po podaniu dawki. Nie jest wymagane dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Pochodzenie etniczne

W odniesieniu do farmakokinetyki i farmakodynamiki dabigatranu nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic etnicznych między pacjentami rasy białej, czarnej, pochodzenia latynoamerykańskiego, rasy żółtej.

Dzieci i młodzież

Doustne podawanie dabigatranu eteksylanu zgodnie z algorytmem dawkowania określonym w protokole skutkowało ekspozycją w zakresie obserwowanym u osób dorosłych z DVT/PE. W oparciu o zbiorczą analizę danych farmakokinetycznych z badań DIVERSITY i 1160.108, obserwowane średnie geometryczne wartości ekspozycji wynosiły odpowiednio 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml i 99,1 ng/ml u pacjentów w wieku od 0 do < 2 lat, od 2 do < 12 lat i od 12 do < 18 lat.

Interakcje farmakokinetyczne

Badania interakcji *in vitro* nie wykazały hamowania lub indukcji głównych izoenzymów cytochromu P450. Zostało to potwierdzone w badaniach *in vivo* z udziałem zdrowych ochotników, którzy nie wykazali żadnych interakcji między tym leczeniem a następującymi substancjami czynnymi: atorwastatyną (CYP3A4), digoksyną (interakcja z transporterem P-gp) i diklofenakiem (CYP2C9).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi w oparciu o konwencjonalne badania farmakologii bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności.

Efekty obserwowane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym wynikały z nadmiernego działania farmakodynamicznego dabigatranu.

Zaobserwowano wpływ na płodność samic w postaci zmniejszenia liczby implantacji i zwiększenia utraty przedimplantacyjnej przy dawce 70 mg/kg (5-krotność poziomu ekspozycji w osoczu u pacjentów). Przy dawkach, które były toksyczne dla matek (5- do 10-krotność poziomu ekspozycji w osoczu u pacjentów), u szczurów i królików zaobserwowano zmniejszenie masy ciała i żywotności płodów wraz ze wzrostem zmian płodowych. W badaniach przed i po urodzeniu zaobserwowano wzrost śmiertelności płodów przy dawkach toksycznych dla matek (dawka odpowiadająca poziomowi narażenia w osoczu 4-krotnie wyższemu niż obserwowany u pacjentów).

W badaniu toksyczności u młodych osobników przeprowadzonym na szczurach Han Wistar śmiertelność była związana z krwawieniami przy podobnej ekspozycji, przy której krwawienia obserwowano u dorosłych zwierząt. Uważa się, że zarówno u dorosłych, jak i młodych szczurów śmiertelność jest związana z nadmierną aktywnością farmakologiczną dabigatranu w połączeniu z działaniem sił mechanicznych podczas dawkowania i przenoszenia. Dane z badania toksyczności u młodych zwierząt nie wykazały ani zwiększonej wrażliwości na toksyczność, ani toksyczności specyficznej dla młodych zwierząt.

W badaniach toksykologicznych na szczurach i myszach nie wykazano potencjału nowotworowego dabigatranu do maksymalnych dawek 200 mg/kg.

Dabigatran, aktywna część składowa mezylanu dabigatranu eteksylanu, jest trwały w środowisku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Kwas winowy
Hydroksypropyloceluloza
Talk
Hypromeloza

Otoczka kapsułki

Karmin indygo (E132)
Potasu chlorek
Karagen
Tytanu dwutlenek (E171)
Hypromeloza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blister:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister

Blister OPA- Aluminium -PVC/ Aluminium zawierający 30, 60 lub 180 kapsułek twardych.

Perforowane blistry OPA- Aluminium -PVC/ Aluminium zawierające 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 lub 180 x 1 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 luty 2024 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje na temat tego produktu leczniczego są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii produktu leczniczego Dabigatran Eteksylan Teva

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, Nº 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
HISZPANIA

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

MAH zapewni pakiet edukacyjny dla każdego wskazania terapeutycznego, skierowany do wszystkich lekarzy, którzy będą przepisywać/stosować produkt leczniczy Dabigatran Eteksylan Teva. Ten pakiet edukacyjny ma na celu zwiększenie świadomości na temat potencjalnego ryzyka krwawienia podczas leczenia produktem leczniczym Dabigatran Eteksylan Teva oraz zapewnienie wskazówek dotyczących zarządzania tym ryzykiem.

MAH musi uzgodnić treść i formę materiałów edukacyjnych, wraz z planem komunikacji z właściwym organem krajowym przed rozpoczęciem dystrybucji pakietu edukacyjnego. Pakiet edukacyjny musi być

dostępny do dystrybucji dla wszystkich wskazań terapeutycznych przed wprowadzeniem na rynek w danym państwie członkowskim.

Pakiet edukacyjny dla lekarza powinien zawierać

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Przewodniki dla lekarzy
- Karty ostrzeżeń dla pacjentów

Przewodnik dla lekarza prowadzącego powinien zawierać następujące kluczowe informacje dotyczące bezpieczeństwa:

- Szczegóły dotyczące populacji potencjalnie narażonych na większe ryzyko krwawienia
- Informacje o produktach leczniczych, które są przeciwwskazane lub które powinny być stosowane z ostrożnością ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia i/lub zwiększoną ekspozycję na dabigatran.
- Przeciwwskazania dla pacjentów z protezami zastawek serca wymagających leczenia przeciwzakrzepowego
- Tabele dawkowania dla różnych postaci dawkowania (tylko dla pediatrycznej VTE)
- Zalecenia dotyczące oceny czynności nerek
- Zalecenia dotyczące zmniejszenia dawki w populacjach ryzyka (tylko w przypadku wskazań dla dorosłych)
- Postępowanie w przypadku przedawkowania
- Stosowanie testów krzepnięcia i ich interpretacja
- Wszyscy pacjenci/opiekunowie powinni otrzymać kartę ostrzeżeń dla pacjentów i zostać o tym poinformowani:
 - Oznaki lub objawy krwawienia i kiedy należy zwrócić się o pomoc do lekarza.
 - Znaczenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych
 - Konieczność noszenia karty ostrzeżeń pacjenta zawsze ze sobą.
 - Konieczność poinformowania fachowego personelu medycznego o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta.
 - Konieczność poinformowania fachowego personelu medycznego o przyjmowaniu leku Dabigatran Eteksylan Teva w przypadku konieczności przeprowadzenia operacji lub zabiegu inwazyjnego.
- Instrukcja stosowania produktu Dabigatran Eteksylan Teva

Do każdego opakowania produktu leczniczego podmiot odpowiedzialny dołączy również kartę ostrzeżeń dla pacjenta, której tekst znajduje się w Aneksie III.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM**PUDEŁKO TEKTUROWE (BLISTRY)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dabigatran Eteksylan Teva 75 mg kapsułki twarde

Dabigatran Eteksylan Teva 110 mg kapsułki twarde

Dabigatran Eteksylan Teva 150 mg kapsułki twarde
dabigatran eteksylan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 75 mg dabigatranu eteksylanu (w postaci mezylanu).

Każda kapsułka twarda zawiera 110 mg dabigatranu eteksylanu (w postaci mezylanu).

Każda kapsułka twarda zawiera 150 mg dabigatranu eteksylanu (w postaci mezylanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułka twarda

10 kapsułek twardych

30 kapsułek twardych

60 kapsułek twardych

180 kapsułek twardych

10 x 1 kapsułka twarda

30 x 1 kapsułka twarda

60 x 1 kapsułka twarda

100 x 1 kapsułka twarda

180 x 1 kapsułka twarda

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Połączyć w całości, nie żuć ani nie łamać kapsułek.

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.

Podanie doustne.

Karta ostrzeżenia pacjenta znajduje się wewnątrz.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Kapsułki twarde 75 mg

EU/1/23/1769/001 10 kapsułek
EU/1/23/1769/002 10 x 1 kapsułka (dawka jednostkowa)
EU/1/23/1769/003 30 kapsułek
EU/1/23/1769/004 30 x 1 kapsułka (dawka jednostkowa)
EU/1/23/1769/005 60 kapsułek
EU/1/23/1769/006 60 x 1 kapsułka (dawka jednostkowa)

Kapsułki twarde 110 mg

EU/1/23/1769/007 10 kapsułek
EU/1/23/1769/008 10 x 1 kapsułka (dawka jednostkowa)
EU/1/23/1769/009 30 kapsułek
EU/1/23/1769/010 30 x 1 kapsułka (dawka jednostkowa)
EU/1/23/1769/011 60 kapsułek
EU/1/23/1769/012 60 x 1 kapsułka (dawka jednostkowa)
EU/1/23/1769/013 100 x 1 kapsułka (dawka jednostkowa)
EU/1/23/1769/014 180 kapsułek
EU/1/23/1769/015 180 x 1 kapsułka (dawka jednostkowa)

Kapsułki twarde 150 mg

EU/1/23/1769/016 10 x 1 kapsułka (dawka jednostkowa)
EU/1/23/1769/017 30 kapsułek
EU/1/23/1769/018 30 x 1 kapsułka (dawka jednostkowa)
EU/1/23/1769/019 60 kapsułek
EU/1/23/1769/020 60 x 1 kapsułka (dawka jednostkowa)
EU/1/23/1769/021 100 x 1 kapsułka (dawka jednostkowa)
EU/1/23/1769/022 180 kapsułek
EU/1/23/1769/023 180 x 1 kapsułka (dawka jednostkowa)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJE W ALFABECIE BRAILLE'A

Dabigatran Eteksylan Teva 75 mg

Dabigatran Eteksylan Teva 110 mg

Dabigatran Eteksylan Teva 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dabigatran Eteksylan Teva 75 mg kapsułki twarde

Dabigatran Eteksylan Teva 110 mg kapsułki twarde

Dabigatran Eteksylan Teva 150 mg kapsułki twarde

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

TEVA GmbH

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Dabigatran Eteksylan Teva 75 mg kapsułki twarde dabigatran eteksylan

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona ważne informacje dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Dabigatran Eteksylan Teva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Dabigatran Eteksylan Teva
3. Jak przyjmować Dabigatran Eteksylan Teva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Dabigatran Eteksylan Teva
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Dabigatran Eteksylan Teva i w jakim celu się go stosuje

Lek Dabigatran Eteksylan Teva zawiera substancję czynną dabigatran eteksylan i należy do grupy leków zwanych lekami przeciwzakrzepowymi. Jego działanie polega na blokowaniu substancji w organizmie, odpowiedzialnej za powstanie zakrzepów krwi.

Lek Dabigatran Eteksylan Teva stosuje się u osób dorosłych w celu:

- zapobiegania tworzenia się zakrzepów krwi w żyłach po operacji wymiany stawu kolanowego lub biodrowego.

Lek Dabigatran Eteksylan Teva stosuje się u dzieci w celu:

- leczenia zakrzepów krwi i zapobieganie ich ponownemu powstawaniu.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Dabigatran Eteksylan Teva

Kiedy nie przyjmować leku Dabigatran Eteksylan Teva

- jeśli pacjent ma uczulenie na dabigatran eteksylan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje ciężkie zaburzenie czynności nerek.
- jeśli u pacjenta występuje krwawienie.
- jeśli u pacjenta występuje choroba dowolnego narządu, która zwiększa ryzyko dużego krwawienia (np. choroba wrzodowa żołądka, uraz mózgu lub krwawienie do mózgu, niedawna operacja mózgu lub oczu).
- jeśli pacjent ma zwiększoną skłonność do krwawień. Może to być wrodzone, o nieznanym przyczynie lub spowodowane stosowaniem innymi lekami.
- w przypadku przyjmowania leków przeciwzakrzepowych (np. warfaryny, rywaroksabanu, apiksabanu lub heparyny), z wyjątkiem zmiany leczenia przeciwzakrzepowego, w przypadku posiadania linii żyłnej lub tętniczej i otrzymywania heparyny przez tę linię w celu utrzymania

- jej drożności lub w przypadku przywracania prawidłowego rytmu serca w wyniku procedury zwanej ablacją cewnikową migotania przedsionków.
- jeśli u pacjenta występuje zaburzenie czynności wątroby lub choroba wątroby, która może prowadzić do śmierci.
 - jeśli pacjent przyjmuje doustnie ketokonazol lub itraconazol, leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych.
 - jeśli pacjent przyjmuje doustnie cyklosporynę, lek zapobiegający odrzuceniu narządu po przeszczepie.
 - jeśli pacjent przyjmuje dronedaron, lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca.
 - jeśli pacjent przyjmuje lek złożony zawierający glecaprewir i pibrentaswir, lek przeciwwirusowy stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C.
 - jeśli pacjentowi wszczepiono sztuczną zastawkę serca, która wymaga stałego przyjmowania leków rozrzedzających krew.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Dabigatran Eteksylan Teva należy omówić to z lekarzem. Należy zwrócić się do lekarza, gdy podczas leczenia tym lekiem wystąpią objawy lub konieczność poddania się zabiegowi chirurgicznemu.

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują lub występowały w przeszłości jakiekolwiek schorzenia lub choroby, w szczególności wymienione na poniżej:

- jeśli u pacjenta występuje zwiększone ryzyko krwawienia, np.:
 - jeśli w ostatnim czasie wystąpiło krwawienie.
 - jeśli w ciągu ostatniego miesiąca wykonano chirurgiczne usunięcie tkanki (biopsję).
 - jeśli u pacjenta wystąpił poważny uraz (np. złamanie kości, uraz głowy lub jakiegokolwiek uraz wymagający leczenia chirurgicznego).
 - jeśli u pacjenta występuje zapalenie przełyku lub żołądka.
 - w przypadku refluksu soku żołądkowego do przełyku.
 - jeśli pacjent stosuje leki, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia. Patrz "Dabigatran Eteksylan Teva a inne leki " poniżej.
 - jeśli pacjent stosuje leki przeciwzapalne, takie jak diklofenak, ibuprofen, piroksykam.
 - jeśli u pacjenta występuje zakażenie w obrębie serca (bakteryjne zapalenie wsierdza).
 - jeśli u pacjenta występuje zmniejszona czynność nerek lub pacjent jest odwodniony (objawy obejmują uczucie pragnienia i oddawanie zmniejszonej ilości ciemnego (skoncentrowanego) / pieniącego się moczu).
 - jeśli pacjent jest w wieku powyżej 75 lat.
 - jeśli pacjent jest dorosły o masie ciała 50 kg lub mniej.
 - tylko w przypadku stosowania u dzieci: jeśli dziecko ma zakażenie wokół lub w obrębie mózgu
- jeśli pacjent przeszedł zawał serca lub zdiagnozowano u niego schorzenia zwiększające ryzyko wystąpienia zawału serca.
- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby, która wiąże się ze zmianami w badaniach krwi. W takim przypadku nie zaleca się stosowania tego leku.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Dabigatran Eteksylan Teva

- jeśli konieczna będzie operacja:
W takim przypadku konieczne będzie doraźne odstawienie leku Dabigatran Eteksylan Teva ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia w trakcie i wkrótce po operacji. Bardzo ważne jest, aby przyjmować

lek Dabigatran Eteksylan Teva przed i po operacji dokładnie tak jak zalecił lekarz.

- jeśli operacja wymaga wprowadzenia cewnika lub wstrzyknięcia do kręgosłupa (np. w celu znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego lub zmniejszenia bólu):
 - Bardzo ważne jest, aby przyjmować lek Dabigatran Eteksylan Teva przed operacją i po niej dokładnie tak jak zalecił lekarz.
 - Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli po zakończeniu znieczulenia wystąpi drętwienie lub osłabienie kończyn dolnych lub problemy z jelitami lub pęcherzem, ponieważ konieczna jest pilna opieka medyczna.
- jeśli pacjent upadł lub zranił się podczas leczenia, zwłaszcza jeśli pacjent uderzył się w głowę. Należy pilnie zwrócić się o pomoc medyczną. Konieczna może być kontrola lekarska, ponieważ może występować zwiększone ryzyko krwawienia.
- jeśli u pacjenta występuje zaburzenie zwane zespołem antyfosfolipidowym (zaburzenie układu odpornościowego, które powoduje zwiększone ryzyko powstawania zakrzepów krwi), pacjent powinien poinformować o tym lekarza, który zdecyduje, czy leczenie może wymagać zmiany.

Dabigatran Eteksylan Teva a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. **W szczególności należy poinformować lekarza przed przyjęciem leku Dabigatran Eteksylan Teva, jeśli pacjent przyjmuje jeden z leków wymienionych poniżej:**

- Leki obniżające krzepliwość krwi (np. warfaryna, fenpropakumon, acenokumarol, heparyna, kłopidogrel, prasugrel, tikagrelor, rywaroksaban, kwas acetylosalicylowy)
- Leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych (np. ketokonazol, itraconazol), chyba że są stosowane wyłącznie na skórę.
- Leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca (np. amiodaron, dronedaron, chinidyna, werapamil). Jeśli pacjent przyjmuje leki zawierające amiodaron, chinidynę lub werapamil, lekarz może zalecić stosowanie mniejszej dawki leku Dabigatran Eteksylan Teva w zależności od schorzenia, z powodu którego lek został przepisany. Patrz także punkt 3.
- Leki zapobiegające odrzuceniu narządu po przeszczepie (np. takrolimus, cyklosporyna)
- Lek złożony zawierający glekaprewir i pibrentaswir (lek przeciwwirusowy stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C).
- Leki przeciwzapalne i przeciwbólowe (np. kwas acetylosalicylowy, ibuprofen, diklofenak)
- Ziele dziurawca zwyczajnego, ziołowy lek stosowany w leczeniu depresji.
- Leki przeciwdepresyjne zwane selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny lub inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny.
- Ryfampicyna lub klarytromycyna (oba antybiotyki).
- Leki przeciwwirusowe na AIDS (np. rytonawir).
- Niektóre leki stosowane w leczeniu padaczki (np. karbamazepina, fenytoina).

Ciąża i karmienie piersią

Wpływ leku Dabigatran Eteksylan Teva na ciążę i nienarodzone dziecko nie jest znany. Nie należy przyjmować tego leku, jeśli pacjentka jest w ciąży, chyba że lekarz stwierdzi, że jest to bezpieczne. Kobiety w wieku rozrodczym powinny zapobiegać zajściu w ciążę podczas przyjmowania leku Dabigatran Eteksylan Teva.

Nie należy karmić piersią podczas przyjmowania leku Dabigatran Eteksylan Teva.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Dabigatran Eteksylan Teva nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak przyjmować Dabigatran Eteksylan Teva

Kapsułki leku Dabigatran Eteksylan Teva mogą być stosowane u dorosłych i dzieci w wieku 8 lat lub starszych, którzy są w stanie połykać kapsułki w całości:

- Inne postacie farmaceutyczne mogą być bardziej odpowiednie do podawania w tej populacji, takie jak powlekane granulki, które mogą być stosowane u dzieci w wieku poniżej 12 lat, gdy tylko dziecko jest w stanie połykać miękkie pokarmy.

Lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Lek Dabigatran Eteksylan Teva należy przyjmować zgodnie z zaleceniami w przypadku następujących schorzeń:

Zapobieganie powstawaniu zakrzepów krwi po operacji wymiany stawu kolanowego lub biodrowego

Zalecana dawka to **220 mg raz na dobę** (przyjmowane jako 2 kapsułki po 110 mg).

Jeśli **czynność nerek jest zmniejszona** o ponad połowę lub jeśli pacjent jest w wieku **75 lat lub powyżej**, zalecana dawka wynosi **150 mg raz na dobę** (przyjmowane jako 2 kapsułki po 75 mg).

W przypadku przyjmowania leków zawierających **amiodaron, chinidynę lub werapamil** zalecana dawka wynosi **150 mg raz na dobę** (przyjmowane jako 2 kapsułki po 75 mg).

Jeśli pacjent przyjmuje **leki zawierające werapamil, a czynność nerek jest zmniejszona** o ponad połowę, należy zastosować zmniejszoną dawkę do **75 mg leku** Dabigatran Eteksylan Teva, ponieważ ryzyko krwawienia może być zwiększone.

W przypadku obu typów operacji nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli z miejsca poddanego operacji występuje krwawienie. Jeśli leczenie nie może być rozpoczęte do następnego dnia po operacji, dawkowanie należy rozpocząć od dawki 2 kapsułek raz na dobę.

Po operacji wymiany stawu kolanowego

Leczenie lekiem Dabigatran Eteksylan Teva należy rozpocząć w ciągu 1 do 4 godzin po zakończeniu operacji, przyjmując jedną kapsułkę. Następnie należy przyjmować dwie kapsułki raz na dobę przez łącznie 10 dni.

Po operacji wymiany stawu biodrowego

Leczenie lekiem Dabigatran Eteksylan Teva należy rozpocząć w ciągu 1 do 4 godzin po zakończeniu operacji, przyjmując jedną kapsułkę. Następnie należy przyjmować dwie kapsułki raz na dobę przez łącznie 28 do 35 dni.

Leczenie zakrzepów krwi i zapobieganie ich nawrotom u dzieci

Lek Dabigatran Eteksylan Teva należy przyjmować dwa razy na dobę, jedną dawkę rano i jedną dawkę wieczorem, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Odstęp między dawkami powinien być jak najbardziej zbliżony do 12 godzin.

Zalecana dawka zależy od masy ciała i wieku. Właściwą dawkę określi lekarz. Lekarz może dostosować

dawkę w trakcie leczenia. Należy kontynuować stosowanie wszystkich innych leków, chyba że lekarz zaleci zaprzestanie ich stosowania.

Tabela 1 przedstawia pojedyncze i całkowite dawki dobowe leku Dabigatran Eteksylan Teva w miligramach (mg). Dawki zależą od masy ciała w kilogramach (kg) i wieku pacjenta w latach.

Tabela 1: Tabela dawkowania leku Dabigatran Eteksylan Teva w kapsułkach.

Zakresy masy ciała i wieku		Pojedyncza dawka w mg	Całkowita dawka dobową w mg
Masa ciała w kg	Wiek w latach		
11 do mniej niż 13 kg	8 do mniej niż 9 lat	75	150
13 do mniej niż 16 kg	Od 8 do mniej niż 11 lat	110	220
16 do mniej niż 21 kg	Od 8 do mniej niż 14 lat	110	220
21 do mniej niż 26 kg	Od 8 do mniej niż 16 lat	150	300
26 do mniej niż 31 kg	Od 8 do mniej niż 18 lat	150	300
31 do mniej niż 41 kg	Od 8 do mniej niż 18 lat	185	370
41 do mniej niż 51 kg	Od 8 do mniej niż 18 lat	220	440
51 do mniej niż 61 kg	Od 8 do mniej niż 18 lat	260	520
61 do mniej niż 71 kg	Od 8 do mniej niż 18 lat	300	600
71 do mniej niż 81 kg	Od 8 do mniej niż 18 lat	300	600
81 kg lub więcej	Od 10 do mniej niż 18 lat	300	600

Pojedyncze dawki wymagające połączenia więcej niż jednej kapsułki:

300 mg: dwie kapsułki 150 mg lub cztery kapsułki 75 mg
260 mg: jedna kapsułka 110 mg i jedna kapsułka 150 mg lub jedna kapsułka 110 mg i dwie kapsułki 75 mg
220 mg: dwie kapsułki 110 mg
185 mg: jedna kapsułka 75 mg i jedna kapsułka 110 mg
150 mg: jedna kapsułka 150 mg lub dwie kapsułki 75 mg

Jak stosować lek Dabigatran Eteksylan Teva

Lek Dabigatran Eteksylan Teva można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku. Kapsułkę należy połknąć w całości, popijając szklanką wody, aby zapewnić dostarczenie leku do żołądka. Nie należy łamać, żuć ani opróżniać peletek z kapsułki, ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia.

Zmiana leczenia przeciwzakrzepowego

Bez otrzymania szczegółowych wytycznych od lekarza nie należy zmieniać leczenia przeciwzakrzepowego.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Dabigatran Eteksylan Teva

Przyjęcie zbyt dużej dawki tego leku zwiększa ryzyko krwawienia. W przypadku przyjęcia zbyt wielu kapsułek należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Dostępne są określone opcje leczenia.

Pominięcie przyjęcia leku Dabigatran Eteksylan Teva

Zapobieganie tworzeniu się zakrzepów krwi po operacji wymiany stawu kolanowego lub biodrowego
Kontynuować przyjmowanie pominiętej dobowej dawki leku Dabigatran Eteksylan Teva o tej samej porze następnego dnia.

Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Leczenie zakrzepów krwi i zapobieganie ich nawrotom u dzieci

Pominiętą dawkę można przyjąć do 6 godzin przed kolejną zaplanowaną dawką.

Pominiętą dawkę należy pominąć, jeśli pozostało mniej niż 6 godzin do następnej zaplanowanej dawki.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Dabigatran Eteksylan Teva

Lek Dabigatran Eteksylan Teva należy przyjmować dokładnie według zaleceń lekarza. Nie należy przerywać stosowania leku bez uprzedniej konsultacji z lekarzem, ponieważ ryzyko powstania zakrzepu krwi może być większe w przypadku zbyt wczesnego przerwania leczenia. Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia niestrawności po przyjęciu leku Dabigatran Eteksylan Teva.

W razie jakichkolwiek dalszych pytań dotyczących stosowania tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Dabigatran Eteksylan Teva wpływa na krzepliwość krwi, więc większość działań niepożądanych jest związana z objawami takimi jak siniaki lub krwawienia. Mogą wystąpić duże lub silne krwawienia, które stanowią najpoważniejsze działania niepożądane i niezależnie od lokalizacji mogą powodować niepełnosprawność, zagrażać życiu, a nawet prowadzić do śmierci. W niektórych przypadkach krwawienia te mogą nie być widoczne.

W przypadku wystąpienia krwawienia, które nie ustępuje samoistnie lub w przypadku wystąpienia objawów nadmiernego krwawienia (wyjątkowe osłabienie, zmęczenie, bledność, zawroty głowy, ból głowy lub niewyjaśniony obrzęk) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz może podjąć decyzję o dokładniejszej obserwacji lub zmianie leku.

Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli wystąpi poważna reakcja alergiczna powodująca trudności w oddychaniu lub zawroty głowy.

Poniżej wymieniono możliwe działania niepożądane, pogrupowane według częstości ich wystąpienia.

Zapobieganie tworzeniu się zakrzepów krwi po operacji wymiany stawu kolanowego lub biodrowego

Często (może dotyczyć do 1 na 10 osób):

- Zmniejszenie zawartości hemoglobiny we krwi (substancji zawartej w czerwonych krwinkach).
- Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych czynności wątroby

Niezbyt często (może dotyczyć do 1 na 100 osób):

- Krwawienie może wystąpić z nosa, do żołądka lub jelit, z penisa/pochwy lub dróg moczowych (w tym krew w moczu, która zabarwia mocz na różowo lub czerwono), z odbytu, pod skórą, do stawu, z powodu urazu lub po urazie lub po operacji
- Powstawanie krwaków lub siniaków po operacji
- Krew w kale oznaczona w badaniu laboratoryjnym
- Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek we krwi
- Zmniejszenie odsetka krwinek
- Reakcja alergiczna
- Wymioty
- Częste luźne lub płynne wypróżnienia
- Złe samopoczucie

- Wydzielina z rany (płyn sączący się z rany chirurgicznej)
- Wzrost aktywności enzymów wątrobowych
- Zażółcenie skóry lub białkówki oczu spowodowane chorobą wątroby lub krwi

Rzadko (może dotyczyć do 1 na 1 000 osób):

- Krwawienie
- Krwawienie może wystąpić do mózgu, z nacięcia chirurgicznego, z miejsca wstrzyknięcia lub z miejsca wprowadzenia cewnika do żyły
- Zabarwiona krwią wydzielina z miejsca wprowadzenia cewnika do żyły
- Odkrztuszanie krwistej lub zabarwionej krwią płwociny
- Zmniejszenie liczby płytek we krwi
- Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek we krwi po operacji
- Ciężka reakcja alergiczna powodująca trudności w oddychaniu lub zawroty głowy.
- Ciężka reakcja alergiczna powodująca obrzęk twarzy lub gardła
- Wysypka skórna wyróżniająca się ciemnoczerwonymi, uniesionymi, swędzącymi guzkami spowodowanymi reakcją alergiczną
- Nagła zmiana koloru i wyglądu skóry
- Swędzenie
- Wrzód żołądka lub jelit (w tym wrzód w przełyku)
- Zapalenie przełyku i żołądka
- Refluks soku żołądkowego do przełyku
- Ból brzucha lub ból żołądka
- Niestrawność
- Trudności podczas połykania
- Wydzielina wydostająca się z rany
- Wydzielina wydostająca się z rany po operacji

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Trudności w oddychaniu lub świszczący oddech
- Zmniejszenie liczby lub nawet brak białych krwinek (które pomagają zwalczać zakażenia)
- Wypadanie włosów

Leczenie zakrzepów krwi i zapobieganie ich nawrotom u dzieci

Często (może dotyczyć do 1 na 10 osób):

- Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek we krwi
- Zmniejszenie liczby płytek krwi we krwi
- Wysypka na skórze - ciemnoczerwone, wypukłe, swędzące guzki spowodowane reakcją alergiczną
- Nagła zmiana skóry, która wpływa na jej kolor i wygląd
- Powstawanie krwaków
- Krwawienie z nosa
- Refluks soku żołądkowego do przełyku
- Wymioty
- Złe samopoczucie
- Częste luźne lub płynne wypróżnienia
- Niestrawność
- Utrata włosów
- Wzrost aktywności enzymów wątrobowych

Niezbyt często (może dotyczyć do 1 na 100 osób):

- Zmniejszenie liczby białych krwinek (które pomagają zwalczać infekcje)
- Krwawienie może wystąpić w żołądku lub jelitach, z mózgu, z odbytnicy, z penisa/pochwy lub dróg moczowych (w tym krew w moczu, która zabarwia mocz na różowo)

- lub czerwono) lub pod skórą
- Zmniejszenie ilości hemoglobiny we krwi (substancji wchodzącej w skład czerwonych krwinek)
- Zmniejszenie odsetka krwinek
- Swędzenie
- Odkrztuszanie krwi lub płwociny zabarwionej krwią
- Ból brzucha lub ból żołądka
- Zapalenie przełyku i żołądka
- Reakcja alergiczna
- Trudności podczas połykania
- Zażółcenie skóry lub białówek oczu spowodowane chorobą wątroby lub krwi

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Brak białych krwinek (które pomagają zwalczać zakażenia)
- Ciężka reakcja alergiczna powodująca trudności w oddychaniu lub zawroty głowy
- Ciężka reakcja alergiczna powodująca obrzęk twarzy lub gardła
- Trudności w oddychaniu lub świszczący oddech
- Krwawienie
- Krwawienie może wystąpić w stawie lub w wyniku urazu, nacięcia chirurgicznego lub w miejscu wprowadzenia zastrzyku lub z miejsca wprowadzenia cewnika do żyły
- Może wystąpić krwawienie z odbytu
- Wrzód żołądka lub jelit (w tym wrzód w przełyku)
- Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych czynności wątroby

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Dabigatran Eteksylan Teva

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym lub blistrze po "EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Do opakowań typu blister: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Dabigatran Eteksylan Teva

- Substancją czynną jest dabigatran eteksylan. Każda kapsułka twarda zawiera 75 mg dabigatranu eteksylanu (w postaci mezylanu).
- Pozostałe składniki to kwas winowy, hydroksypropyloceluloza, talk i hypromeloza.
- Otoczka kapsułki zawiera potasu chlorek, karagen, tytanu dwutlenek (E171) i hypromelozę.

Jak wygląda lek Dabigatran Eteksylan Teva i co zawiera opakowanie

Dabigatran Eteksylan Teva 75 mg to kapsułki (około 18 mm) z białym, nieprzezroczystym wieczkiem i białym, nieprzezroczystym korpusem, wypełnione granulkami o barwie od białawej do żółtawej.

Lek Dabigatran Eteksylan Teva jest dostępny w opakowaniach zawierających 10, 30 lub 60 kapsułek twardych w aluminiowych blistrach.

Lek Dabigatran Eteksylan Teva jest dostępny w opakowaniach zawierających 10 x 1, 30 x 1 lub 60 x 1 kapsułek twardych w aluminiowych perforowanych blistrach jednostkowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, Nº 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
HISZPANIA

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do lokalnego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

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

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
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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: Informacje dla pacjenta

Dabigatran Eteksylan Teva 110 mg kapsułki twarde dabigatran eteksylan

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona ważne informacje dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Dabigatran Eteksylan Teva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem Dabigatran Eteksylan Teva
3. Jak przyjmować Dabigatran Eteksylan Teva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Dabigatran Eteksylan Teva
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Dabigatran Eteksylan Teva i w jakim celu się go stosuje

Lek Dabigatran Eteksylan Teva zawiera substancję czynną dabigatran eteksylan i należy do grupy leków zwanych lekami przeciwzakrzepowymi. Jego działanie polega na blokowaniu substancji w organizmie, odpowiedzialnej za powstanie zakrzepów krwi.

Lek Dabigatran Eteksylan Teva stosuje się u osób dorosłych w celu:

- zapobiegania tworzenia się zakrzepów krwi w żyłach po operacji wymiany stawu kolanowego lub biodrowego.
- zapobieganie powstawaniu zakrzepów krwi w mózgu (udar) i innych naczyniach krwionośnych w organizmie w przypadku występowania nieregularnego rytmu serca zwanego niezastawkowym migotaniem przedsionków i co najmniej jednego dodatkowego czynnika ryzyka.
- leczenie zakrzepów krwi w żyłach nóg i płuc oraz zapobieganie ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi w żyłach nóg i płuc.

Lek Dabigatran Eteksylan Teva stosuje się u dzieci w celu:

- leczenia zakrzepów krwi i zapobieganie ich ponownemu powstawaniu.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Dabigatran Eteksylan Teva

Kiedy nie należy przyjmować leku Dabigatran Eteksylan Teva

- jeśli pacjent ma uczulenie na dabigatran eteksylan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje ciężkie zaburzenie czynności nerek.

- jeśli u pacjenta występuje krwawienie.
- jeśli u pacjenta występuje choroba dowolnego narządu, która zwiększa ryzyko dużego krwawienia (np. choroba wrzodowa żołądka, uraz mózgu lub krwawienie do mózgu, niedawna operacja mózgu lub oczu).
- jeśli pacjent ma zwiększoną skłonność do krwawień. Może to być wrodzone, o nieznanym przyczynie lub stosowaniem innymi lekami.
- w przypadku przyjmowania leków przeciwzakrzepowych (np. warfaryny, rywaroksabanu, apiksabanu lub heparyny), z wyjątkiem zmiany leczenia przeciwzakrzepowego, w przypadku posiadania linii żyłnej lub tętniczej i otrzymywania heparyny przez tę linię w celu utrzymania jej drożności lub w przypadku przywracania prawidłowego rytmu serca w wyniku procedury zwanej ablacją cewnikową migotania przedsionków.
- jeśli u pacjenta występuje zaburzenie czynności lub choroba wątroby, która może prowadzić do śmierci.
- jeśli pacjent przyjmuje doustnie ketokonazol lub itraconazol, leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych.
- jeśli pacjent przyjmuje doustnie cyklosporynę, lek zapobiegający odrzuceniu narządu po przeszczepie.
- jeśli pacjent przyjmuje dronedaron, lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca.
- jeśli pacjent przyjmuje lek złożony zawierający glecaprewir i pibrentaswir, lek przeciwwirusowy stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C.
- jeśli pacjentowi wszczepiono sztuczną zastawkę serca, która wymaga stałego przyjmowania leków rozrzedzających krew.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Dabigatran Eteksylan Teva należy omówić to z lekarzem. Należy zwrócić się do lekarza, gdy podczas leczenia tym lekiem wystąpią objawy lub konieczność poddania się zabiegowi chirurgicznemu.

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują lub występowały w przeszłości jakiegokolwiek schorzenia lub choroby, w szczególności wymienione poniżej:

- jeśli u pacjenta występuje zwiększone ryzyko krwawienia, np.:
 - jeśli w ostatnim czasie wystąpiło krwawienie.
 - jeśli w ciągu ostatniego miesiąca wykonano chirurgiczne usunięcie tkanki (biopsję).
 - jeśli u pacjenta wystąpił poważny uraz (np. złamanie kości, uraz głowy lub jakiegokolwiek uraz wymagający leczenia chirurgicznego).
 - jeśli u pacjenta występuje zapalenie przełyku lub żołądka.
 - w przypadku refluksu soku żołądkowego do przełyku.
 - jeśli pacjent stosuje leki, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia. Patrz "Dabigatran Eteksylan Teva inne leki" poniżej.
 - jeśli pacjent stosuje leki przeciwzapalne, takie jak diklofenak, ibuprofen, piroksydam.
 - jeśli u pacjenta występuje zakażenie w obrębie serca (bakteryjne zapalenie wsierdza).
 - jeśli u pacjenta występuje zmniejszona czynność nerek lub pacjent jest odwodniony (objawy obejmują uczucie pragnienia i oddawanie zmniejszonej ilości ciemnego (stężonego)/pieniącego się moczu).
 - jeśli pacjent jest w wieku powyżej 75 lat.
 - jeśli pacjent jest dorosły o masie ciała 50 kg lub mniej.
 - tylko w przypadku stosowania u dzieci: jeśli dziecko ma zakażenie wokół lub w obrębie mózgu.
- jeśli pacjent przeszedł zawał serca lub zdiagnozowano u niego schorzenia zwiększające ryzyko wystąpienia zawału serca.

- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby, która wiąże się ze zmianami w badaniach krwi. W takim przypadku nie zaleca się stosowania tego leku.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Dabigatran Eteksylan Teva

- jeśli konieczna będzie operacja:
W takim przypadku konieczne będzie doraźne odstawienie leku Dabigatran Eteksylan Teva ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia w trakcie i wkrótce po operacji. Bardzo ważne jest, aby przyjmować lek Dabigatran Eteksylan Teva przed i po operacji dokładnie w czasie określonym przez lekarza tak jak zalecił lekarz.
- jeśli operacja wymaga wprowadzenia cewnika lub wstrzyknięcia do kręgosłupa (np. w celu znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego lub zmniejszenia bólu):
 - Bardzo ważne jest, aby przyjmować lek Dabigatran Eteksylan Teva przed operacją i po niej dokładnie tak jak zalecił lekarz.
 - Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli po zakończeniu znieczulenia wystąpi drętwienie lub osłabienie kończyn dolnych lub problemy z jelitami lub pęcherzem, ponieważ konieczna jest pilna opieka medyczna.
- jeśli pacjent upadł lub zranił się podczas leczenia, zwłaszcza jeśli pacjent uderzył się w głowę. Należy pilnie zwrócić się o pomoc medyczną. Konieczna może być kontrola lekarska, ponieważ może występować zwiększone ryzyko krwawienia.
- jeśli u pacjenta występuje zaburzenie zwane zespołem antyfosfolipidowym (zaburzenie układu odpornościowego, które powoduje zwiększone ryzyko powstawania zakrzepów krwi), pacjent powinien poinformować o tym lekarza, który zdecyduje, czy leczenie może wymagać zmiany.

Dabigatranu Eteksylan Teva a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. W szczególności należy poinformować **lekarza przed przyjęciem leku Dabigatran Eteksylan Teva, jeśli pacjent przyjmuje jeden z leków wymienionych poniżej:**

- Leki obniżające krzepliwość krwi (np. warfaryna, fenpropakumon, acenokumarol, heparyna, kłopidogrel, prasugrel, tikagrelor, rywaroksaban, kwas acetylosalicylowy)
- Leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych (np. ketokonazol, itraconazol), chyba że są stosowane wyłącznie na skórę.
- Leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca (np. amiodaron, dronedaron, chinidyna, werapamil). Jeśli pacjent przyjmuje leki zawierające amiodaron, chinidynę lub werapamil, lekarz może zalecić mniejszej zmniejszonej dawki leku Dabigatran Eteksylan Teva w zależności od schorzenia, z powodu którego lek został przepisany. Patrz punkt 3.
- Leki zapobiegające odrzuceniu narządu po przeszczepie (np. takrolimus, cyklosporyna)
- Lek złożony zawierający glekaprewir i pibrentaswiru (lek przeciwwirusowy stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C).
- Leki przeciwzapalne i przeciwbólowe (np. kwas acetylosalicylowy, ibuprofen, diklofenak)
- Ziele dziurawca zwyczajnego, ziołowy lek stosowany w leczeniu depresji.
- Leki przeciwdepresyjne zwane selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny lub inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny.
- Ryfampicyna lub klarytromycyna (oba antybiotyki)
- Leki przeciwwirusowe na AIDS (np. rytonawir)
- Niektóre leki stosowane w leczeniu padaczki (np. karbamazepina, fenytoina)

Ciąża i karmienie piersią

Wpływ leku Dabigatran Eteksylan Teva na ciążę i nienarodzone dziecko nie jest znany. Nie należy przyjmować tego leku, jeśli pacjentka jest w ciąży, chyba że lekarz stwierdzi, że jest to bezpieczne. Kobiety w wieku rozrodczym powinny zapobiegać zajściu w ciążę podczas przyjmowania leku Dabigatran Eteksylan Teva.

Nie należy karmić piersią podczas przyjmowania leku Dabigatran Eteksylan Teva.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Dabigatran Eteksylan Teva nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak przyjmować Dabigatran Eteksylan Teva

Kapsułki leku Dabigatran Eteksylan Teva mogą być stosowane u dorosłych i dzieci w wieku 8 lat lub starszych, którzy są w stanie połykać kapsułki w całości:

- Inne postacie farmaceutyczne mogą być bardziej odpowiednie do podawania w tej populacji, takie jak powlekane granulki, które mogą być stosowane u dzieci w wieku poniżej 12 lat, gdy tylko dziecko jest w stanie połykać miękkie pokarmy.

Lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Lek Dabigatran Eteksylan Teva należy przyjmować zgodnie z zaleceniami w przypadku następujących schorzeń:

Zapobieganie powstawaniu zakrzepów krwi po operacji wymiany stawu kolanowego lub biodrowego

Zalecana dawka to **220 mg raz na dobę** (przyjmowane jako 2 kapsułki po 110 mg).

Jeśli **czynność nerek jest zmniejszona** o ponad połowę lub jeśli pacjent jest w wieku **75 lat lub powyżej**, zalecana dawka wynosi **150 mg raz na dobę** (przyjmowane jako 2 kapsułki po 75 mg).

W przypadku przyjmowania leków zawierających **amiodaron, chinidynę lub werapamil** zalecana dawka wynosi **150 mg raz na dobę** (przyjmowane jako 2 kapsułki po 75 mg).

Jeśli pacjent przyjmuje **leki zawierające werapamil, a czynność nerek jest zmniejszona** o ponad połowę, należy zastosować zmniejszoną dawkę do **75 mg** leku Dabigatran Eteksylan Teva, ponieważ ryzyko krwawienia może być zwiększone.

W przypadku obu typów operacji nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli z miejsca poddanego występuje krwawienie operacji. Jeśli leczenie nie może być rozpoczęte do następnego dnia po operacji, dawkowanie należy rozpocząć od dawki 2 kapsułek raz na dobę.

Po operacji wymiany stawu kolanowego

Leczenie lekiem Dabigatran Eteksylan Teva należy rozpocząć w ciągu 1 do 4 godzin po zakończeniu operacji, przyjmując jedną kapsułkę. Następnie należy przyjmować dwie kapsułki raz na dobę przez łącznie 10 dni.

Po operacji wymiany stawu biodrowego

Leczenie lekiem Dabigatran Eteksylan Teva należy rozpocząć w ciągu 1 do 4 godzin po zakończeniu

operacji, przyjmując jedną kapsułkę. Następnie należy przyjmować dwie kapsułki raz na dobę przez łącznie 28 do 35 dni.

Zapobieganie niedrożności naczyń mózgowych lub krwionośnych w wyniku tworzenia się skrzepów krwi po nieprawidłowych uderzeniach serca oraz leczenie skrzepów krwi w żyłach nóg i płuc, w tym zapobieganie ponownemu powstawaniu skrzepów krwi w żyłach nóg i płuc.

Zalecana dawka to 300 mg przyjmowane jako **jedna kapsułka 150 mg dwa razy na dobę**.

W przypadku osób w wieku **80 lat lub starszych** zalecana dawka wynosi 220 mg przyjmowane w postaci **jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę**.

Jeśli pacjent przyjmuje **leki zawierające werapamil**, powinien być leczony zmniejszoną dawką leku Dabigatran Eteksylan Teva wynoszącą 220 mg przyjmowaną jako **jedna kapsułka 110 mg dwa razy na dobę**, ponieważ ryzyko krwawienia może być zwiększone.

W przypadku **potencjalnie podwyższonego ryzyka** krwawienia lekarz może przepisać dawkę 220 mg w postaci **jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę**.

Można kontynuować przyjmowanie tego leku, jeśli rytm serca musi zostać przywrócony do normy za pomocą procedury zwanej kardiowersją. Lek Dabigatran Eteksylan Teva należy przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza.

Jeśli urządzenie medyczne (stent) zostało umieszczone w naczyniu krwionośnym w celu utrzymania jego drożności w ramach procedury zwanej przezskórną interwencją wieńcową ze stentowaniem, pacjent może być leczony lekiem Dabigatran Eteksylan Teva po stwierdzeniu przez lekarza, że osiągnięto prawidłową kontrolę krzepnięcia krwi. Lek Dabigatran Eteksylan Teva należy przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza.

Leczenie zakrzepów krwi i zapobieganie ich nawrotom u dzieci

Lek Dabigatran Eteksylan Teva należy przyjmować dwa razy na dobę, jedną dawkę rano i jedną dawkę wieczorem, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Odstęp między dawkami powinien być jak najbardziej zbliżony do 12 godzin.

Zalecana dawka zależy od masy ciała i wieku. Właściwą dawkę określi lekarz. Lekarz może dostosować dawkę w trakcie leczenia. Należy kontynuować stosowanie wszystkich innych leków, chyba że lekarz zaleci zaprzestanie ich stosowania.

Tabela 1 przedstawia pojedyncze i całkowite dawki dobowe leku Dabigatran Eteksylan Teva w miligramach (mg). Dawki zależą od masy ciała w kilogramach (kg) i wieku pacjenta w latach.

Tabela 1: Tabela dawkowania leku Dabigatran Eteksylan Teva w kapsułkach.

Zakresy masy ciała i wieku		Pojedyncza dawka w mg	Całkowita dawka dobowa w mg
Masa ciała w kg	Wiek w latach		
11 do mniej niż 13 kg	8 do mniej niż 9 lat	75	150
13 do mniej niż 16 kg	Od 8 do mniej niż 11 lat	110	220
16 do mniej niż 21 kg	Od 8 do mniej niż 14 lat	110	220
21 do mniej niż 26 kg	Od 8 do mniej niż 16 lat	150	300
26 do mniej niż 31 kg	Od 8 do mniej niż 18 lat	150	300
31 do mniej niż 41 kg	Od 8 do mniej niż 18 lat	185	370
41 do mniej niż 51 kg	Od 8 do mniej niż 18 lat	220	440
51 do mniej niż 61 kg	Od 8 do mniej niż 18 lat	260	520
61 do mniej niż 71 kg	Od 8 do mniej niż 18 lat	300	600

71 do mniej niż 81 kg	Od 8 do mniej niż 18 lat	300	600
81 kg lub więcej	Od 10 do mniej niż 18 lat	300	600

Pojedyncze dawki wymagające połączenia więcej niż jednej kapsułki:

300 mg: dwie kapsułki 150 mg lub cztery kapsułki 75 mg
260 mg: jedna kapsułka 110 mg i jedna kapsułka 150 mg lub
jedna kapsułka 110 mg i dwie kapsułki 75 mg
220 mg: dwie kapsułki 110 mg
185 mg: jedna kapsułka 75 mg i jedna kapsułka 110 mg
150 mg: jedna kapsułka 150 mg lub dwie kapsułki 75 mg

Jak stosować lek Dabigatran Eteksylan Teva

Lek Dabigatran Eteksylan Teva można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku. Kapsułkę należy połknąć w całości, popijając szklanką wody, aby zapewnić dostarczenie leku do żołądka. Nie należy łamać, żuć ani opróżniać peletek z kapsułki, ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia.

Zmiana leczenia przeciwzakrzepowego

Bez otrzymania szczegółowych wytycznych od lekarza nie należy zmieniać leczenia przeciwzakrzepowego.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Dabigatran Eteksylan Teva

Przyjęcie zbyt dużej dawki tego leku zwiększa ryzyko krwawienia. W przypadku przyjęcia zbyt wielu kapsułek należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Dostępne są określone opcje leczenia.

Pominięcie przyjęcia leku Dabigatran Eteksylan Teva

Zapobieganie tworzeniu się zakrzepów krwi po operacji wymiany stawu kolanowego lub biodrowego

Należy kontynuować przyjmowanie pominiętej dobowej dawki leku Dabigatran Eteksylan Teva o tej samej porze następnego dnia. Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Stosowanie u dorosłych: Zapobieganie niedrożności naczyń krwionośnych mózgu lub ciała przez zakrzepy krwi rozwijające się po nieprawidłowych uderzeniach serca oraz leczenie zakrzepów krwi w żyłach nóg i płuc, w tym zapobieganie ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi w żyłach nóg i płuc
Stosowanie u dzieci: Leczenie zakrzepów krwi i zapobieganie ich ponownemu powstawaniu.

Pominiętą dawkę można przyjąć do 6 godzin przed kolejną wymaganą zaplanowaną dawką. Pominiętą dawkę należy pominąć, jeśli pozostało mniej niż 6 godzin do następnej zaplanowanej dawki. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Dabigatran Eteksylan Teva

Lek Dabigatran Eteksylan Teva należy przyjmować dokładnie według zaleceń lekarza. Nie należy przerywać stosowania leku bez uprzedniej konsultacji z lekarzem, ponieważ ryzyko powstania zakrzepu krwi może być większe w przypadku zbyt wczesnego przerwania leczenia. Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia niestrawności po przyjęciu leku Dabigatran Eteksylan Teva .

W razie jakichkolwiek dalszych pytań dotyczących stosowania tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Dabigatran Eteksylan Teva wpływa na krzepliwość krwi, więc większość działań niepożądanych jest związana z objawami takimi jak siniaki lub krwawienia. Mogą wystąpić duże lub silne krwawienia, które stanowią najpoważniejsze działania niepożądane i niezależnie od lokalizacji mogą powodować niepełnosprawność, zagrażać życiu, a nawet prowadzić do śmierci. W niektórych przypadkach krwawienia te mogą nie być widoczne.

W przypadku wystąpienia krwawienia, które nie ustępuje samoistnie lub w przypadku wystąpienia objawów nadmiernego krwawienia (wyjątkowe osłabienie, zmęczenie, bladość, zawroty głowy, ból głowy lub niewyjaśniony obrzęk) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz może podjąć decyzję o dokładniejszej obserwacji lub zmianie leku.

Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli wystąpi poważna reakcja alergiczna powodująca trudności w oddychaniu lub zawroty głowy.

Poniżej wymieniono możliwe działania niepożądane, pogrupowane według częstości ich wystąpienia.

Zapobieganie tworzeniu się zakrzepów krwi po operacji wymiany stawu kolanowego lub biodrowego

Często (może dotyczyć do 1 na 10 osób):

- Zmniejszenie zawartości hemoglobiny we krwi (substancji zawartej w czerwonych krwinkach).
- Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych czynności wątroby

Niezbyt często (może dotyczyć do 1 na 100 osób):

- Krwawienie może wystąpić z nosa, do żołądka lub jelit, z penisa/pochwy lub dróg moczowych (w tym krew w moczu, która zabarwia mocz na różowo lub czerwono), z odbytu, pod skórą, do stawu, z powodu urazu lub po urazie lub po operacji
- Powstawanie krwiaków lub siniaków po operacji
- Krew w kale oznaczona w badaniu laboratoryjnym
- Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek we krwi
- Zmniejszenie odsetka krwinek
- Reakcja alergiczna
- Wymioty
- Częste luźne lub płynne wypróżnienia
- Złe samopoczucie
- Wydzielina z rany (płyn sączący się z rany chirurgicznej)
- Wzrost aktywności enzymów wątrobowych
- Zażółcenie skóry lub białówek oczu spowodowane chorobą wątroby lub krwią

Rzadko (może dotyczyć do 1 na 1 000 osób):

- Krwawienie
- Krwawienie może wystąpić do mózgu, z nacięcia chirurgicznego, z miejsca wstrzyknięcia lub z miejsca wprowadzenia cewnika do żyły
- Zabarwiona krwią wydzielina z miejsca wprowadzenia cewnika do żyły
- Odkrztuszanie krwi lub płwociny zabarwionej krwią
- Zmniejszenie liczby płytek we krwi
- Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek we krwi po operacji
- Ciężka reakcja alergiczna powodująca trudności w oddychaniu lub zawroty głowy.
- Ciężka reakcja alergiczna powodująca obrzęk twarzy lub gardła
- Wysypka skórna wyróżniająca się ciemnoczerwonymi, uniesionymi, swędzącymi guzkami spowodowanymi reakcją alergiczną
- Nagła zmiana koloru i wyglądu skóry
- Swędzenie
- Wrzód żołądka lub jelit (w tym wrzód w przełyku)
- Zapalenie przełyku i żołądka
- Refluks soku żołądkowego do przełyku

- Ból brzucha lub ból żołądka
- Niestrawność
- Trudności podczas połykania
- Wydzielina wydostająca się z rany
- Wydzielina wydostająca się z rany po operacji

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Trudności w oddychaniu lub świszczący oddech
- Zmniejszenie liczby lub nawet brak białych krwinek (które pomagają zwalczać zakażenia)
- Wypadanie włosów

Zapobieganie niedrożności naczyń mózgowych lub krwionośnych w wyniku tworzenia się skrzepów krwi po nieprawidłowych uderzeniach serca.

Często (może dotyczyć do 1 na 10 osób):

- Krwawienie może wystąpić z nosa, do żołądka lub jelit, z penisa/pochwy lub dróg moczowych (w tym krew w moczu, która zabarwia mocz na różowo lub czerwono) lub pod skórą
- Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek we krwi
- Ból brzucha lub ból żołądka
- Niestrawność
- Częste luźne lub płynne wypróżnienia
- Złe samopoczucie

Niezbyt często (może dotyczyć do 1 na 100 osób):

- Krwawienie
- Krwawienie może wystąpić z odbytu, odbytnicy lub mózgu.
- Powstawanie krwinków
- Odkrztuszanie krwi lub płwociny zabarwionej krwią
- Zmniejszenie liczby płytek krwi we krwi
- Zmniejszenie ilości hemoglobiny we krwi (substancji zawartej w czerwonych krwinkach).
- Reakcja alergiczna
- Nagła zmiana koloru i wyglądu skóry
- Swędzenie
- Wrzód żołądka lub jelit (w tym wrzód w przełyku)
- Zapalenie przełyku i żołądka
- Refluks soku żołądkowego do przełyku
- Wymioty
- Trudności w połykaniu
- Nietypowe wyniki badań laboratoryjnych czynności wątroby

Rzadko (może dotyczyć do 1 na 1 000 osób):

- Krwawienie może wystąpić do stawu, z nacięcia chirurgicznego, z urazu, z miejsca wprowadzenia zastrzyku lub z miejsca wprowadzenia cewnika do żyły
- Poważna reakcja alergiczna powodująca trudności w oddychaniu lub zawroty głowy
- Poważna reakcja alergiczna powodująca obrzęk twarzy lub gardła
- Wysypka skórna wyróżniająca się ciemnoczerwonymi, uniesionymi, swędzącymi guzkami spowodowanymi reakcją alergiczną
- Zmniejszenie proporcji komórek krwi
- Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
- Zażółcenie skóry lub białek oczu spowodowane problemami z wątrobą lub krwią

Nieznana (częstotliwość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych):

- Trudności w oddychaniu lub świszczący oddech
- Zmniejszenie liczby lub nawet brak białych krwinek (które pomagają zwalczać infekcje)
- Wypadanie włosów

W badaniu klinicznym częstość zawałów serca w przypadku stosowania dabigatranu eteksylanu była liczbowo wyższa niż w przypadku stosowania warfaryny. Ogólna częstość występowania była niska.

Leczenie zakrzepów krwi w żyłach nóg i płuc, w tym zapobieganie ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi w żyłach nóg i/lub płuc.

Często (może dotyczyć do 1 na 10 osób):

- Krwawienie może wystąpić z nosa, do żołądka lub jelit, z odbytu, z penisa/pochwy lub dróg moczowych (w tym krew w moczu, która zabarwia mocz na różowo lub czerwono) lub pod skórą
- Niestrawność

Niezbyt często (może dotyczyć do 1 na 100 osób):

- Krwawienie
- Krwawienie może wystąpić do stawu lub w wyniku urazu
- Może wystąpić krwawienie z odbytu
- Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek we krwi
- Powstawanie krwiaków
- Odkrztuszanie krwi lub plwociny zabarwionej krwią
- Reakcja alergiczna
- Nagła zmiana koloru i wyglądu skóry
- Swędzenie
- Wrzód żołądka lub jelit (w tym wrzód w przełyku)
- Zapalenie przełyku i żołądka
- Refluks soku żołądkowego do przełyku
- Złe samopoczucie
- Wymioty
- Ból brzucha lub ból żołądka
- Częste luźne lub płynne wypróżnienia
- Nietypowe wyniki badań laboratoryjnych czynności wątroby
- Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Rzadko (może dotyczyć do 1 na 1 000 osób):

- Krwawienie może wystąpić z nacięcia chirurgicznego, z miejsca wstrzyknięcia lub z miejsca wprowadzenia cewnika do żyły lub z mózgu
- Spadek liczby płytek krwi we krwi
- Poważna reakcja alergiczna powodująca trudności w oddychaniu lub zawroty głowy
- Poważna reakcja alergiczna powodująca obrzęk twarzy lub gardła
- Wysypka skórna wyróżniająca się ciemnoczerwonymi, uniesionymi, swędzącymi guzkami spowodowanymi reakcją alergiczną
- Trudności w połykaniu

Nieznana (częstotliwość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych):

- Trudności w oddychaniu lub świszczący oddech
- Spadek ilości hemoglobiny we krwi (substancji zawartej w czerwonych krwinkach)
- Zmniejszenie proporcji komórek krwi
- Zmniejszenie liczby lub nawet brak białych krwinek (które pomagają zwalczać infekcje)
- Zażółcenie skóry lub białek oczu spowodowane problemami z wątrobą lub krwią
- Wypadanie włosów

W programie badań częstość zawałów serca w przypadku stosowania dabigatranu eteksylanu była wyższa niż w przypadku stosowania warfaryny. Ogólna częstość występowania była niska. Nie zaobserwowano dysproporcji w częstości występowania zawałów serca u pacjentów leczonych dabigatranem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo.

Leczenie zakrzepów krwi i zapobieganie ich nawrotom u dzieci

Często (może dotyczyć do 1 na 10 osób):

- Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek we krwi
- Zmniejszenie liczby płytek krwi we krwi
- Wysypka na skórze - ciemnoczerwone, wypukłe, swędzące guzki spowodowane reakcją alergiczną
- Nagła zmiana skóry, która wpływa na jej kolor i wygląd
- Powstawanie krwaków
- Krwawienie z nosa
- Refluks soku żołądkowego do przełyku
- Wymioty
- Złe samopoczucie
- Częste luźne lub płynne wypróżnienia
- Niestrawność
- Utrata włosów
- Wzrost aktywności enzymów wątrobowych

Niezbyt często (może dotyczyć do 1 na 100 osób):

- Zmniejszenie liczby białych krwinek (które pomagają zwalczać infekcje)
- Krwawienie może wystąpić w żołądku lub jelitach, z mózgu, z odbytnicy, z penisa/pochwy lub dróg moczowych (w tym krew w moczu, która zabarwia moczu na różowo lub czerwono) lub pod skórą
- Zmniejszenie ilości hemoglobiny we krwi (substancji wchodzącej w skład czerwonych krwinek).
- Zmniejszenie odsetka krwinek
- Swędzenie
- Odkrztuszanie krwi lub płwociny zabarwionej krwią
- Ból brzucha lub ból żołądka
- Zapalenie przełyku i żołądka
- Reakcja alergiczna
- Trudności podczas połykania
- Żółknięcie skóry lub białówek oczu, spowodowane chorobą wątroby lub krwi

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Brak białych krwinek (które pomagają zwalczać zakażenia)
- Ciężka reakcja alergiczna powodująca trudności w oddychaniu lub zawroty głowy.
- Ciężka reakcja alergiczna powodująca obrzęk twarzy lub gardła.
- Trudności w oddychaniu lub świszczący oddech
- Krwawienie
- Krwawienie może wystąpić w stawie lub w wyniku urazu, nacięcia chirurgicznego lub w miejscu wprowadzenia zastrzyku lub z miejsca wprowadzenia cewnika do żyły
- Może wystąpić krwawienie z odbytu
- Wrzód żołądka lub jelit (w tym wrzód w przełyku)
- Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych czynności wątroby

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Dabigatran Eteksylan Teva

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym lub blistrze po "EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Do opakowań typu blister: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Dabigatran Eteksylan Teva

- Substancją czynną jest dabigatran eteksylan. Każda kapsułka twarda zawiera 110 mg dabigatranu eteksylanu (w postaci mezylanu).
- Pozostałe składniki to kwas winowy, hydroksypropyloceluloza, talk i hypromeloza.
- Otoczka kapsułki zawiera potasu indygokarmin (E132), chlorek, karagen, tytanu dwutlenek (E171) i hypromelozę.

Jak wygląda lek Dabigatranu Eteksylan Teva i co zawiera opakowanie

Dabigatran Eteksylan Teva 110 mg to kapsułki (około 19 mm) z jasnoniebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem i jasnoniebieskim, nieprzezroczystym korpusem, wypełnione granulkami o barwie od białawej do żółtawej.

Lek Dabigatran Eteksylan Teva jest dostępny w opakowaniach zawierających 10, 30, 60 lub 180 kapsułek twardych w aluminiowych blistrach.

Lek Dabigatran Eteksylan Teva jest dostępny w opakowaniach zawierających 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 lub 180 x 1 kapsułek twardych w aluminiowych perforowanych blistrach jednostkowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do lokalnego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

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
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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków

<http://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: Informacje dla pacjenta

Dabigatran Eteksylan Teva 150 mg kapsułki twarde dabigatran eteksylan

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona ważne informacje dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Dabigatran Eteksylan Teva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Dabigatran Eteksylan Teva
3. Jak przyjmować Dabigatran Eteksylan Teva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Dabigatran Eteksylan Teva
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Dabigatran Eteksylan Teva i w jakim celu się go stosuje

Lek Dabigatran Eteksylan Teva zawiera substancję czynną dabigatran eteksylan i należy do grupy leków zwanych lekami przeciwzakrzepowymi. Jego działanie polega na blokowaniu substancji w organizmie, odpowiedzialnej za powstanie zakrzepów krwi.

Lek Dabigatran Eteksylan Teva stosuje się u osób dorosłych w celu:

- zapobiegania powstawania zakrzepów krwi w mózgu (udar) i innych naczyniach krwionośnych w organizmie w przypadku występowania nieregularnego rytmu serca zwanego niezastawkowym migotaniem przedsionków i co najmniej jednego dodatkowego czynnika ryzyka.
- leczenie zakrzepów krwi w żyłach nóg i płuc oraz zapobieganie ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi w żyłach nóg i płuc.

Lek Dabigatran Eteksylan Teva stosuje się u dzieci w celu:

- leczenia zakrzepów krwi i zapobiegania ich ponownemu powstawaniu.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Dabigatran Eteksylan Teva

Kiedy nie przyjmować leku Dabigatran Eteksylan Teva

- jeśli pacjent ma uczulenie na dabigatran eteksylan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje ciężkie zaburzenie czynności nerek.
- jeśli u pacjenta występuje krwawienie.
- jeśli u pacjenta występuje choroba dowolnego narządu, która zwiększa ryzyko dużego

- krwawienia (np. choroba wrzodowa żołądka, uraz mózgu lub krwawienie do mózgu, niedawna operacja mózgu lub oczu).
- jeśli pacjent ma zwiększoną skłonność do krwawień. Może to być wrodzone, o nieznanym przyczynie lub spowodowane stosowaniem innymi lekami.
 - w przypadku przyjmowania leków przeciwzakrzepowych (np. warfaryny, rywaroksabanu, apiksabanu lub heparyny), z wyjątkiem zmiany leczenia przeciwzakrzepowego, w przypadku posiadania linii żyłnej lub tętniczej i otrzymywania heparyny przez tę linię w celu utrzymania jej drożności lub w przypadku przywracania prawidłowego rytmu serca w wyniku procedury zwanej ablacją cewnikową migotania przedsionków.
 - jeśli u pacjenta występuje zaburzenie czynności wątroby lub choroba wątroby, która może prowadzić do śmierci.
 - jeśli pacjent przyjmuje doustnie ketokonazol lub itraconazol, leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych.
 - jeśli pacjent przyjmuje doustnie cyklosporynę, lek zapobiegający odrzuceniu narządu po przeszczepie.
 - jeśli pacjent przyjmuje dronedaron, lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca.
 - jeśli pacjent przyjmuje lek złożony zawierający glecaprewir i pibrentaswir, lek przeciwwirusowy stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C.
 - jeśli pacjentowi wszczepiono sztuczną zastawkę serca, która wymaga stałego przyjmowania leków rozrzedzających krew.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Dabigatran Eteksylan Teva należy omówić to z lekarzem. Należy zwrócić się do lekarza, gdy podczas leczenia tym lekiem wystąpią objawy lub konieczność poddania się zabiegowi chirurgicznemu.

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują lub występowały w przeszłości jakiegokolwiek schorzenia lub choroby, w szczególności wymienione na poniżej:

- jeśli u pacjenta występuje zwiększone ryzyko krwawienia, np.:
 - jeśli w ostatnim czasie wystąpiło krwawienie.
 - jeśli w ciągu ostatniego miesiąca wykonano chirurgiczne usunięcie tkanki (biopsję).
 - jeśli u pacjenta wystąpił poważny uraz (np. złamanie kości, uraz głowy lub jakiegokolwiek uraz wymagający leczenia chirurgicznego).
 - jeśli u pacjenta występuje zapalenie przełyku lub żołądka.
 - w przypadku refluksu soku żołądkowego do przełyku.
 - jeśli pacjent stosuje leki, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia. Patrz "Dabigatran Eteksylan Teva" a inne leki poniżej.
 - jeśli pacjent stosuje leki przeciwzapalne, takie jak diklofenak, ibuprofen, piroksydam.
 - jeśli u pacjenta występuje zakażenie w obrębie serca (bakteryjne zapalenie wsierdza).
 - jeśli u pacjenta występuje zmniejszona czynność nerek lub pacjent jest odwodniony (objawy obejmują uczucie pragnienia i oddawanie zmniejszonej ilości ciemnego (stężonego)/pieniącego się moczu).
 - jeśli pacjent jest w wieku powyżej 75 lat.
 - jeśli pacjent jest dorosły o masie ciała 50 kg lub mniej.
 - tylko w przypadku stosowania u dzieci: jeśli dziecko ma zakażenie wokół lub w obrębie mózgu.
- jeśli pacjent przeszedł zawał serca lub zdiagnozowano u niego schorzenia zwiększające ryzyko wystąpienia zawału serca.
- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby, która wiąże się ze zmianami w badaniach krwi. W takim przypadku nie zaleca się stosowania tego leku.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Dabigatran Eteksylan Teva

- jeśli konieczna będzie operacja:
W takim przypadku konieczne będzie doraźne odstawienie leku Dabigatran Eteksylan Teva ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia w trakcie i wkrótce po operacji. Bardzo ważne jest, aby przyjmować lek Dabigatran Eteksylan Teva przed i po operacji dokładnie tak jak zalecił lekarz.
- jeśli operacja wymaga wprowadzenia cewnika lub wstrzyknięcia do kręgosłupa (np. w celu znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego lub zmniejszenia bólu):
 - Bardzo ważne jest, aby przyjmować lek Dabigatran Eteksylan Teva przed operacją i po niej dokładnie tak jak zalecił lekarz.
 - Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli po zakończeniu znieczulenia wystąpi drętwienie lub osłabienie kończyn dolnych lub problemy z jelitami lub pęcherzem, ponieważ konieczna jest pilna opieka medyczna.
- jeśli pacjent upadł lub zranił się podczas leczenia, zwłaszcza jeśli pacjent uderzył się w głowę. Należy pilnie zwrócić się o pomoc medyczną. Konieczna może być kontrola lekarska, ponieważ może występować zwiększone ryzyko krwawienia.
- jeśli u pacjenta występuje zaburzenie zwane zespołem antyfosfolipidowym (zaburzenie układu odpornościowego, które powoduje zwiększone ryzyko powstawania zakrzepów krwi), pacjent powinien poinformować o tym lekarza, który zdecyduje, czy leczenie może wymagać zmiany.

Dabigatran Eteksylan Teva a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. W szczególności należy poinformować **lekarza przed przyjęciem leku Dabigatran Eteksylan Teva, jeśli pacjent przyjmuje jeden z leków wymienionych poniżej:**

- Leki obniżające krzepliwość krwi (np. warfaryna, fenpropakumon, acenokumarol, heparyna, kłopidogrel, prasugrel, tikagrelor, rywaroksaban, kwas acetylosalicylowy)
- Leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych (np. ketokonazol, itraconazol), chyba że są stosowane wyłącznie na skórę
- Leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca (np. amiodaron, dronedaron, chinidyna, werapamil). Jeśli pacjent przyjmuje leki zawierające werapamil, lekarz może zalecić stosowanie mniejszej dawki leku Dabigatran Eteksylan Teva w zależności od schorzenia, z powodu którego lek został przepisany. Patrz punkt 3.
- Leki zapobiegające odrzuceniu narządu po przeszczepie (np. takrolimus, cyklosporyna)
- Lek złożony zawierający glekaprewir i pibrentaswir (lek przeciwwirusowy stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C)
- Leki przeciwzapalne i przeciwbólowe (np. kwas acetylosalicylowy, ibuprofen, diklofenak)
- Ziele dziurawiec zwyczajnego, ziołowy lek stosowany w leczeniu depresji
- Leki przeciwdepresyjne selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny lub inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny
- Ryfampicyna lub klarytromycyna (oba antybiotyki)
- Leki przeciwwirusowe na AIDS (np. rytonawir)
- Niektóre leki stosowane w leczeniu padaczki (np. karbamazepina, fenytoina)

Ciąża i karmienie piersią

Wpływ leku Dabigatran Eteksylan Teva na ciążę i nienarodzone dziecko nie jest znany. Nie należy przyjmować tego leku, jeśli pacjentka jest w ciąży, chyba że lekarz stwierdzi, że jest to bezpieczne. Kobiety w wieku rozrodczym powinny zapobiegać zajściu w ciążę podczas przyjmowania leku

Dabigatran Eteksylan Teva.

Nie należy karmić piersią podczas przyjmowania leku Dabigatran Eteksylan Teva.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Dabigatran Eteksylan Teva nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak przyjmować Dabigatranu Eteksylan Teva

Kapsułki leku Dabigatran eteksylanu Teva mogą być stosowane u dorosłych i dzieci w wieku 8 lat lub starszych, którzy są w stanie połykać kapsułki w całości:

- Inne postacie farmaceutyczne mogą być bardziej odpowiednie do podawania w tej populacji, takie jak powlekane granulki, które mogą być stosowane u dzieci w wieku poniżej 12 lat, gdy tylko dziecko jest w stanie połykać miękkie pokarmy.

Lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Lek Dabigatran Eteksylan Teva należy przyjmować zgodnie z zaleceniami w przypadku następujących schorzeń:

Zapobieganie niedrożności naczyń mózgowych lub krwionośnych w wyniku tworzenia się skrzepów krwi po nieprawidłowych uderzeniach serca oraz leczenie skrzepów krwi w żyłach nóg i płuc, w tym zapobieganie ponownemu powstawaniu skrzepów krwi w żyłach nóg i płuc.

Zalecana dawka to 300 mg przyjmowane jako jedna **kapsułka 150 mg dwa razy na dobę**.

W przypadku osób w wieku **80 lat lub starszych** zalecana dawka wynosi 220 mg przyjmowane w postaci **jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę**.

Jeśli pacjent przyjmuje **leki zawierające werapamil**, powinien być leczony zmniejszoną dawką leku Dabigatran eteksylan Teva wynoszącą 220 mg przyjmowaną jako **jedna kapsułka 110 mg dwa razy na dobę**, ponieważ ryzyko krwawienia może być zwiększone.

W przypadku **potencjalnie podwyższonego ryzyka** krwawienia lekarz może przepisać dawkę 220 mg w postaci **jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę**.

Można kontynuować przyjmowanie tego leku, jeśli rytm serca musi zostać przywrócony do normy za pomocą procedury zwanej kardiowersją lub procedury zwanej ablacją cewnikową migotania przedsionków. Lek Dabigatran Eteksylan Teva należy przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza.

Jeśli urządzenie medyczne (stent) zostało umieszczone w naczyniu krwionośnym w celu utrzymania jego drożności w ramach procedury zwanej przezskórną interwencją wieńcową ze stentowaniem, pacjent może być leczony lekiem Dabigatran Eteksylan Teva po stwierdzeniu przez lekarza, że osiągnięto prawidłową kontrolę krzepnięcia krwi. Lek Dabigatran Eteksylan Teva należy przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza.

Leczenie zakrzepów krwi i zapobieganie ich nawrotom u dzieci

Lek Dabigatran Eteksylan Teva należy przyjmować dwa razy na dobę, jedną dawkę rano i jedną dawkę wieczorem, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Odstęp między dawkami powinien być jak najbardziej zbliżony do 12 godzin.

Zalecana dawka zależy od masy ciała i wieku. Właściwą dawkę określi lekarz. Lekarz może dostosować dawkę w trakcie leczenia. Należy kontynuować stosowanie wszystkich innych leków, chyba że lekarz zaleci zaprzestanie ich stosowania.

Tabela 1 przedstawia pojedyncze i całkowite dawki dobowe leku Dabigatran Eteksylan Teva w miligramach (mg). Dawki zależą od masy ciała w kilogramach (kg) i wieku pacjenta w latach.

Tabela 1: Tabela dawkowania leku Dabigatran Eteksylan Teva w kapsułkach.

Zakresy masy ciała i wieku		Pojedyncza dawka w mg	Całkowita dawka dobową w mg
Masa ciała w kg	Wiek w latach		
11 do mniej niż 13 kg	8 do mniej niż 9 lat	75	150
13 do mniej niż 16 kg	Od 8 do mniej niż 11 lat	110	220
16 do mniej niż 21 kg	Od 8 do mniej niż 14 lat	110	220
21 do mniej niż 26 kg	Od 8 do mniej niż 16 lat	150	300
26 do mniej niż 31 kg	Od 8 do mniej niż 18 lat	150	300
31 do mniej niż 41 kg	Od 8 do mniej niż 18 lat	185	370
41 do mniej niż 51 kg	Od 8 do mniej niż 18 lat	220	440
51 do mniej niż 61 kg	Od 8 do mniej niż 18 lat	260	520
61 do mniej niż 71 kg	Od 8 do mniej niż 18 lat	300	600
71 do mniej niż 81 kg	Od 8 do mniej niż 18 lat	300	600
81 kg lub więcej	Od 10 do mniej niż 18 lat	300	600

Pojedyncze dawki wymagające połączenia więcej niż jednej kapsułki:

300 mg: dwie kapsułki 150 mg lub cztery kapsułki 75 mg
 260 mg: jedna kapsułka 110 mg i jedna kapsułka 150 mg lub jedna kapsułka 110 mg i dwie kapsułki 75 mg
 220 mg: dwie kapsułki 110 mg
 185 mg: jedna kapsułka 75 mg i jedna kapsułka 110 mg
 150 mg: jedna kapsułka 150 mg lub dwie kapsułki 75 mg

Jak stosować lek Dabigatran Eteksylan Teva

Lek Dabigatran Eteksylan Teva można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku. Kapsułkę należy połknąć w całości, popijając szklanką wody, aby zapewnić dostarczenie leku do żołądka. Nie należy łamać, żuć ani opróżniać peletek z kapsułki, ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia.

Zmiana leczenia przeciwzakrzepowego

Bez otrzymania szczegółowych wytycznych od lekarza nie należy zmieniać leczenia przeciwzakrzepowego.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Dabigatran Eteksylan Teva

Przyjęcie zbyt dużej dawki tego leku zwiększa ryzyko krwawienia. W przypadku przyjęcia zbyt wielu kapsułek należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Dostępne są określone opcje leczenia. W przypadku zapomnienia przyjęcia leku Dabigatran Eteksylan Teva.

Pominiętą dawkę można przyjąć do 6 godzin przed kolejną zaplanowaną dawką.

Pominiętą dawkę należy pominąć, jeśli pozostało mniej niż 6 godzin do następnej zaplanowanej dawki.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Dabigatran Eteksylan Teva

Lek Dabigatran Eteksylan Teva należy przyjmować dokładnie według zaleceń lekarza. Nie należy przerywać stosowania leku bez uprzedniej konsultacji z lekarzem, ponieważ ryzyko powstania zakrzepu krwi może być większe w przypadku zbyt wczesnego przerwania leczenia. Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia niestrawności po przyjęciu leku Dabigatran Eteksylan Teva.

W razie jakichkolwiek dalszych pytań dotyczących stosowania tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Dabigatran Eteksylan Teva wpływa na krzepliwość krwi, więc większość działań niepożądanych jest związana z objawami takimi jak siniaki lub krwawienia. Mogą wystąpić duże lub silne krwawienia, które stanowią najpoważniejsze działania niepożądane i niezależnie od lokalizacji mogą powodować niepełnosprawność, zagrażać życiu, a nawet prowadzić do śmierci. W niektórych przypadkach krwawienia te mogą nie być widoczne.

W przypadku wystąpienia krwawienia, które nie ustępuje samoistnie lub w przypadku wystąpienia objawów nadmiernego krwawienia (wyjątkowe osłabienie, zmęczenie, bledność, zawroty głowy, ból głowy lub niewyjaśniony obrzęk) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz może podjąć decyzję o dokładniejszej obserwacji lub zmianie leku.

Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli wystąpi poważna reakcja alergiczna powodująca trudności w oddychaniu lub zawroty głowy.

Poniżej wymieniono możliwe działania niepożądane, pogrupowane według częstości ich wystąpienia.

Zapobieganie niedrożności naczyń mózgowych lub krwionośnych w wyniku tworzenia się skrzepów krwi po nieprawidłowych uderzeniach serca.

Często (może dotyczyć do 1 na 10 osób):

- Krwawienie może wystąpić z nosa, do żołądka lub jelit, z penisa/pochwy lub dróg moczowych (w tym krew w moczu, która zabarwia moczu na różowo lub czerwono) lub pod skórą
- Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek we krwi
- Ból brzucha lub ból żołądka
- Niestrawność
- Częste luźne lub płynne wypróżnienia
- Złe samopoczucie

Niezbyt często (może dotyczyć do 1 na 100 osób):

- Krwawienie
- Krwawienie może wystąpić z odbytu, odbytnicy lub mózgu
- Powstawanie krwaków
- Odkrztuszanie krwi lub płwociny zabarwionej krwią
- Zmniejszenie liczby płytek krwi we krwi
- Zmniejszenie ilości hemoglobiny we krwi (substancji zawartej w czerwonych krwinkach)
- Reakcja alergiczna
- Nagła zmiana koloru i wyglądu skóry
- Swędzenie
- Wrzód żołądka lub jelit (w tym wrzód w przełyku)
- Zapalenie przełyku i żołądka
- Refluks soku żołądkowego do przełyku
- Wymioty
- Trudności w połykaniu

- Nietypowe wyniki badań laboratoryjnych czynności wątroby

Rzadko (może dotyczyć do 1 na 1 000 osób):

- Krwawienie może wystąpić do stawu, z nacięcia chirurgicznego, z urazu, z miejsca wprowadzenia zastrzyku lub z miejsca wprowadzenia cewnika do żyły
- Poważna reakcja alergiczna powodująca trudności w oddychaniu lub zawroty głowy
- Poważna reakcja alergiczna powodująca obrzęk twarzy lub gardła
- Wysypka skórna wyróżniająca się ciemnoczerwonymi, uniesionymi, swędzącymi guzkami spowodowanymi reakcją alergiczną
- Zmniejszenie odsetka krwinek
- Wzrost aktywności enzymów wątrobowych
- Zażółcenie skóry lub białkówki oczu spowodowane chorobą z wątroby lub krwi

Nieznana (częstotliwość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych):

- Trudności w oddychaniu lub świszczący oddech
- Zmniejszenie liczby lub nawet brak białych krwinek (które pomagają zwalczać infekcje).
- Wypadanie włosów

W badaniu klinicznym częstość zawałów serca w przypadku stosowania dabigatranu eteksyłanu była liczbowo wyższa niż w przypadku stosowania warfaryny. Ogólna częstość występowania była niska.

Leczenie zakrzepów krwi w żyłach nóg i płuc, w tym zapobieganie ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi w żyłach nóg i/lub płuc.

Często (może dotyczyć do 1 na 10 osób):

- Krwawienie może wystąpić z nosa, do żołądka lub jelit, z odbytu, z penisa/pochwy lub dróg moczowych (w tym krew w moczu, która zabarwia mocz na różowo lub czerwono) lub pod skórą
- Niestrawność

Niezbyt często (może dotyczyć do 1 na 100 osób):

- Krwawienie
- Krwawienie może wystąpić w stawie lub w wyniku urazu
- Może wystąpić krwawienie z odbytu
- Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek we krwi
- Powstawanie krwiaków
- Odkrztuszanie krwistej lub zabarwionej krwią płwociny
- Reakcja alergiczna
- Nagła zmiana koloru i wyglądu skóry
- Swędzenie
- Wrzód żołądka lub jelit (w tym wrzód w przełyku)
- Zapalenie przełyku i żołądka
- Refluks soku żołądkowego do przełyku
- Złe samopoczucie
- Wymioty
- Ból brzucha lub ból żołądka
- Częste luźne lub płynne wypróżnienia
- Nietypowe wyniki badań laboratoryjnych czynności wątroby
- Wzrost aktywności enzymów wątrobowych

Rzadko (może dotyczyć do 1 na 1 000 osób):

- Krwawienie może wystąpić z nacięcia chirurgicznego, z miejsca wstrzyknięcia lub z miejsca wprowadzenia cewnika do żyły lub z mózgu
- Zmniejszenie liczby płytek we krwi
- Ciężka reakcja alergiczna powodująca trudności w oddychaniu lub zawroty głowy

- Ciężka reakcja alergiczna powodująca obrzęk twarzy lub gardła
- Wysypka skórna wyróżniająca się ciemnoczerwonymi, uniesionymi, swędzącymi guzkami spowodowanymi reakcją alergiczną
- Trudności podczas połykania

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Trudności w oddychaniu lub świszczący oddech
- Spadek ilości hemoglobiny we krwi (substancji zawartej w czerwonych krwinkach)
- Zmniejszenie odsetka komórek krwi
- Zmniejszenie liczby lub nawet brak białych krwinek (które pomagają zwalczać zakażenia)
- Zażółcenie skóry lub białek oczu spowodowane problemami z wątrobą lub krwią
- Wypadanie włosów

W programie badań częstość zawałów serca w przypadku stosowania dabigatranu eteksyłanu była wyższa niż w przypadku stosowania warfaryny. Ogólna częstość występowania była niska. Nie zaobserwowano dysproporcji w częstości występowania zawałów serca u pacjentów leczonych dabigatranem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo.

Leczenie zakrzepów krwi i zapobieganie ich nawrotom u dzieci

Często (może dotyczyć do 1 na 10 osób):

- Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek we krwi
- Zmniejszenie liczby płytek krwi we krwi
- Wysypka na skórze - ciemnoczerwone, wypukłe, swędzące guzki spowodowane reakcją alergiczną
- Nagła zmiana skóry, która wpływa na jej kolor i wygląd
- Powstawanie krwiałków
- Krwawienie z nosa
- Refluks soku żołądkowego do przełyku
- Wymioty
- Złe samopoczucie
- Częste luźne lub płynne wypróżnienia
- Niestrawność
- Utrata włosów
- Wzrost aktywności enzymów wątrobowych

Niezbyt często (może dotyczyć do 1 na 100 osób):

- Zmniejszenie liczby białych krwinek (które pomagają zwalczać infekcje)
- Krwawienie może wystąpić w żołądku lub jelitach, z mózgu, z odbytnicy, z penisa/pochwy lub dróg moczowych (w tym krew w moczu, która zabarwia mocz na różowo lub czerwono) lub pod skórą
- Zmniejszenie ilości hemoglobiny we krwi (substancji wchodzącej w skład czerwonych krwinek)
- Zmniejszenie odsetka krwinek
- Swędzenie
- Odkrzztuszanie krwi lub płwociny zabarwionej krwią
- Ból brzucha lub ból żołądka
- Zapalenie przełyku i żołądka
- Reakcja alergiczna
- Trudności podczas połykania
- Żółknięcie skóry lub białkówki oczu, spowodowane chorobą wątroby lub krwi

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Brak białych krwinek (które pomagają zwalczać zakażenia)
- Ciężka reakcja alergiczna powodująca trudności w oddychaniu lub zawroty głowy

- Ciężka reakcja alergiczna powodująca obrzęk twarzy lub gardła
- Trudności w oddychaniu lub świszczący oddech
- Krwawienie
- Krwawienie może wystąpić w stawie lub w wyniku urazu, nacięcia chirurgicznego lub w miejscu wprowadzenia zastrzyku lub z miejsca wprowadzenia cewnika do żyły
- Może wystąpić krwawienie z odbytu
- Wrzód żołądka lub jelit (w tym wrzód w przełyku)
- Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych czynności wątroby

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Dabigatran Eteksylan Teva

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym lub blistrze po "EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Do opakowań typu blister: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Dabigatran Eteksylan Teva

- Substancją czynną jest dabigatran eteksylan. Każda kapsułka twarda zawiera 150 mg dabigatranu eteksylanu (w postaci mezylanu).
- Pozostałe składniki to kwas winowy, hydroksypropyloceluloza, talk i hypromeloza.
- Otoczka kapsułki zawiera potasu indygokarmin (E132), chlorek, karagen, tytanu dwutlenek (E171) i hypromelozę.

Jak wygląda lek Dabigatranu Eteksylan Teva i co zawiera opakowanie

Dabigatran Eteksylan Teva 150 mg to kapsułka (około 22 mm) z jasnoniebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem i białym, nieprzezroczystym korpusem, wypełnione granulkami o barwie od białawej do żółtawej.

Lek Dabigatran Eteksylan Teva jest dostępny w opakowaniach zawierających 30, 60 lub 180 kapsułek twardych w aluminiowych blistrach.

Lek Dabigatran Eteksylan Teva jest dostępny w opakowaniach zawierających 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 lub 180 x 1 kapsułek twardych w aluminiowych perforowanych blistrach jednostkowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji bardziej szczegółowych dotyczących tego leku należy zwrócić się do lokalnego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

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
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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

KARTA OSTRZEGAWCZA DLA PACJENTA

Dabigatran eteksylan Dabigatranu Eteksylan Teva 75 mg kapsułki twarde

Dabigatran eteksylan Dabigatranu Eteksylan Teva 110 mg kapsułki twarde

Dabigatran eteksylan Dabigatranu Eteksylan Teva 150 mg kapsułki twarde

- Kartę tę należy mieć zawsze przy sobie.
- Należy upewnić się, że jest to najnowsza wersja

Szanowny Pacjencie / Opiekunie dziecka,

Lekarz rozpoczął leczenie lekiem Dabigatran Eteksylan Teva. W celu bezpiecznego stosowania leku Dabigatran Eteksylan Teva należy zapoznać się z ważnymi informacjami zawartymi w ulotce dla pacjenta.

Karta zawiera ważne informacje dotyczące leczenia pacjenta/dziecka, dlatego pacjent lub opiekun dziecka powinien nosić ją zawsze przy sobie aby zawsze informować fachowych pracowników medycznych, o przyjmowaniu leku Dabigatran Eteksylan Teva.

Dabigatran Eteksylan Teva Informacje dla pacjentów/opiekunów dzieci

Informacje na temat leczenia

- Lek Dabigatran Eteksylan Teva rozrzedza krew. Jest stosowany w leczeniu istniejących zakrzepów krwi lub w zapobieganiu tworzenia się niebezpiecznych zakrzepów krwi.
- Podczas stosowania leku Dabigatran Eteksylan Teva należy przestrzegać zaleceń lekarza. Nigdy nie należy pomijać dawki ani przerywać przyjmowania leku Dabigatran Eteksylan Teva bez konsultacji z lekarzem.
- Należy poinformować lekarza prowadzącego o wszystkich przyjmowanych aktualnie lekach.
- Należy poinformować lekarza swojego dziecka o przyjmowaniu leku Dabigatran Eteksylan Teva przed jakimkolwiek zabiegiem chirurgicznym/inwazyjnym.
- Kapsułki leku Dabigatran Eteksylan Teva można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia. Kapsułkę należy połknąć w całości, popijając szklanką wody. Kapsułki nie wolno łamać ani żuć, a peletek nie wolno wyjmować z kapsułki.

Kiedy należy zasięgnąć porady lekarza

- Przyjmowanie leku Dabigatran Eteksylan Teva może zwiększać ryzyko krwawienia. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta/dziecka wystąpią oznaki i objawy krwawienia, takie jak: obrzęk, dyskomfort, nietypowy ból lub ból głowy, zawroty głowy, błądź, osłabienie, nietypowe siniaki, krwawienie z nosa, krwawienie z dziąseł, nietypowe długie krwawiące skaleczenia, nieprawidłowe krwawienie miesiączkowe lub krwawienie z pochwy, krew w moczu, która może być różowa lub brązowa, czerwone/czarne stolce, kaszel krwią, wymioty krwawe lub przypominające fusy kawy.
- W razie upadku lub urazu, szczególnie w przypadku uderzenia w głowę, należy niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza.
- Nie należy przerywać przyjmowania leku Dabigatran Eteksylan Teva bez konsultacji z lekarzem, jeśli u pacjenta/dziecka wystąpi zgaga, nudności, wymioty, dyskomfort w żołądku, wzdęcia lub ból w górnej części brzucha.

Dabigatran Eteksylan Teva Informacje dla fachowego personelu medycznego

- Dabigatran Eteksylan Teva jest doustnym lekiem przeciwzakrzepowym (bezpośrednim inhibitorem trombiny).
- Konieczne może być odstawienie leku Dabigatran Eteksylan Teva przed zabiegiem chirurgicznym lub innym zabiegiem inwazyjnym.
- W przypadku wystąpienia poważnego krwawienia należy natychmiast przerwać podawanie leku Dabigatran Eteksylan Teva.

- Specyficzny środek odwracający (idarucyzumab) jest dostępny dla dorosłych pacjentów. Skuteczność i bezpieczeństwo idarucizumabu nie zostały ustalone u dzieci i młodzieży.
- Szczegółowe informacje i porady dotyczące antagonizowania przeciwzakrzepowego działania leku Dabigatran Eteksylan Teva znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego leku Dabigatran Eteksylan Teva i idarucyzumabu.
- Dabigatran Eteksylan Teva jest eliminowany głównie przez nerki; należy utrzymywać odpowiednią diurezę. Dabigatran Eteksylan Teva może być usuwany w drodze dializy.

Wypełnij tę sekcję lub poproś o to lekarza swojego dziecka.

Informacje dla pacjenta

Imię i nazwisko pacjenta

Data urodzenia

Wskazania do leczenia przeciwzakrzepowego

Dawka leku Dabigatran Eteksylan Teva