CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Danengo, 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 (kapsułka)

Wieczko kapsułki jest białe lub prawie białe, korpus kapsułki jest biały lub prawie biały, z nadrukowanym wzdłuż czarnym znakiem „75”. Zawartość kapsułki to peletki żółtawo-białe do jasnożółtych. Rozmiar kapsułki: 2, długość około 18 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Prewencja pierwotna żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej - ŻChZZ (VTE, ang. *venous thromboembolic events*) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego.

Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży 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

Produkt leczniczy Danengo w postaci kapsułek może być stosowany u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 8 lat lub starszych, potrafiących połykać kapsułki w całości. Istnieją inne formy dawkowania dostosowane do wieku dzieci w wieku poniżej 8 lat.

W przypadku zmiany postaci farmaceutycznej może zaistnieć konieczność zmiany przepisanej dawki. Dawkę podaną w odpowiedniej tabeli dawkowania danej postaci farmaceutycznej należy przepisać na podstawie masy ciała i wieku dziecka.

Prewencja pierwotna ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych

Informacje na temat zalecanych dawek dabigatranu eteksylanu i czasu trwania leczenia w prewencji pierwotnej ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1: Zalecenia dotyczące dawkowania i czas trwania leczenia w prewencji pierwotnej ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych

<table>
<tr><th></th><th>Rozpoczęcie leczenia w dniu zabiegu chirurgicznego w ciągu 1 do 4 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego</th><th>Rozpoczęcie leczenia dawką podtrzymującą w pierwszym dniu po zabiegu chirurgicznym</th><th>Czas trwania leczenia dawką podtrzymującą</th></tr>
<tr><td>Pacjenci po przebytej planowej alloplastyce stawu kolanowego</td><td rowspan="2">jedna kapsułka dabigatranu eteksylanu o mocy 110 mg</td><td rowspan="2">220 mg dabigatranu eteksylanu raz na dobę w postaci 2 kapsułek o mocy 110 mg</td><td>10 dni</td></tr>
<tr><td>Pacjenci po przebytej planowej alloplastyce stawu biodrowego</td><td>28-35 dni</td></tr>
<tr><td><u>Zalecane zmniejszenie dawki</u></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny, CrCL 30 - 50 mL/minutę)</td><td rowspan="3">jedna kapsułka dabigatranu eteksylanu o mocy 75 mg</td><td rowspan="3">150 mg dabigatranu eteksylanu raz na dobę w postaci 2 kapsułek o mocy 75 mg</td><td rowspan="3">10 dni (alloplastyka stawu kolanowego) lub 28-35 dni (alloplastyka stawu biodrowego)</td></tr>
<tr><td>Pacjenci jednocześnie przyjmujący werapamil*, amiodaron, chinidynę</td></tr>
<tr><td>Pacjenci w wieku 75 lat lub starsi</td></tr>
</table>

* Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek jednocześnie leczeni werapamilem, patrz „Szczególne grupy pacjentów”

W przypadku obu zabiegów chirurgicznych należy odsunąć w czasie rozpoczęcie leczenia, jeżeli nie zostanie zapewniona hemostaza. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w dniu zabiegu chirurgicznego, wówczas należy je rozpocząć od podania 2 kapsułek raz na dobę.

Ocena czynności nerek przed i w trakcie leczenia dabigatranem eteksylanem

U wszystkich pacjentów, a szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku (>75 lat), ponieważ w tej grupie wiekowej zaburzenia czynności nerek mogą być częste:
- Przed rozpoczęciem leczenia dabigatranem eteksylanemnależy ocenić czynność nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny (CrCL) w celu wykluczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (np. CrCL<30 mL/minutę) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).
- Czynność nerek należy również ocenić, gdy podejrzewa się pogorszenie czynności nerek podczas leczenia (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania wybranych produktów leczniczych).

Metodą przeznaczoną do oceny czynności nerek (CrCL w mL/minutę) jest metoda Cockcroft-Gault.

Pominięcie dawki
Zaleca się kontynuację stosowania pozostałych dawek dobowych dabigatranu eteksylanu o tej samej porze następnego dnia.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełniania pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania dabigatranu eteksylanu

Nie należy przerywać leczenia dabigatranem eteksylanem bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem. Należy pouczyć pacjentów, aby skontaktowali się z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów ze strony układu pokarmowego, takich jak niestrawność (patrz punkt 4.8).

<u>*Zmiana leczenia*</u>
Z dabigatranu eteksylanu na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo:
Po podaniu ostatniej dawki dabigatranu eteksylanu zaleca się odczekać 24 godziny przed zmianą z produktu leczniczego Danengo na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo (patrz punkt 4.5).

Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na dabigatran eteksylan:
Należy przerwać podawanie pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego i rozpocząć podawanie dabigatranu eteksylanu od 0 do 2 godzin przed zaplanowanym terminem podania następnej dawki pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego, lub w czasie przerwania stosowania w przypadku leczenia ciągłego (np. dożylnego podawania niefrakcjonowanej heparyny UFH, ang. *Unfractionated Heparin*)) (patrz punkt 4.5).

<u>*Szczególne grupy pacjentów*</u>

Zaburzenia czynności nerek
Stosowanie dabigatranu eteksylanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCL < 30 mL/minutę) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

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

Stosowanie dabigatranu eteksylanu jednocześnie ze słabo/umiarkowanie działającymi inhibitorami P-glikoproteiny (P-gp), np. amiodaronem, chinidyną lub werapamilem
Dawkę produktu leczniczego należy zmniejszyć w sposób wskazany w tabeli 1 (patrz również punkty 4.4 i 4.5). W takim przypadku dabigatran eteksylan oraz wyżej wymienione produkty lecznicze powinny być przyjmowane jednocześnie.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek 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

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

Masa ciała

Istnieje bardzo ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 50 kg lub większej niż 110 kg w zalecanej dawce. Na podstawie dostępnych danych klinicznych i właściwości farmakokinetycznych nie jest konieczna modyfikacja dawkowania (patrz punkt 5.2), jednak zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna pacjenta (patrz punkt 4.4).

Płeć

Nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie dabigatranu eteksylanu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu „prewencja pierwotna ŻChZZ u pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego".

Leczenie ŻChZZ i prewencja nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży

W przypadku leczenia ŻChZZ u dzieci i młodzieży leczenie należy rozpocząć po terapii lekiem przeciwzakrzepowym podawanym pozajelitowo przez przynajmniej 5 dni. W przypadku prewencji nawrotów ŻChZZ leczenie należy rozpocząć po uprzedniej terapii.

Dabigatran eteksylan w postaci kapsułek 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 wynosić w miarę możliwości 12 godzin.

Zalecana dawka dabigatranu eteksylanu w postaci kapsułek zależy od masy ciała i wieku pacjenta zgodnie z tabelą 2. W trakcie leczenia dawkę należy dostosowywać do masy ciała i wieku.

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

Tabela 2: Pojedyncze i całkowite dobowe dawki dabigatranu eteksylanu w miligramach (mg) w zależności od masy ciała pacjenta w kilogramach (kg) i wieku w latach

Zakresy masy ciała i wieku		**Pojedyncza dawka w mg**	**Całkowita dawka dobowa w mg**
Masa ciała 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

Dawki pojedyncze wymagające połączenia więcej niż jednej kapsułki:

300 mg: dwie kapsułki o mocy 150 mg lub
cztery kapsułki o mocy 75 mg

260 mg: jedna kapsułka o mocy 110 mg i jedna kapsułka o mocy 150 mg lub
jedna kapsułka o mocy 110 mg i dwie kapsułki o mocy 75 mg

220 mg: dwie kapsułki o mocy 110 mg

185 mg: jedna kapsułka o mocy 75 mg i jedna kapsułka o mocy 110 mg

150 mg: jedna kapsułka o mocy 150 mg lub
dwie kapsułki o mocy 75 mg

Ocena czynności nerek przed i w trakcie leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia należy wyliczyć szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR, ang. *estimated glomerular filtration rate*) na podstawie wzoru Schwartza (metodę stosowaną do oceny stężenia kreatyniny należy uzgodnić z lokalnym laboratorium).
Stosowanie dabigatranu eteksylanu u dzieci i młodzieży z eGFR <50 mL/minutę/1,73m^2 jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Pacjentów z eGFR ≥50 mL/minutę/1,73 m^2 należy leczyć dawką zgodnie z tabelą 2.
W trakcie leczenia czynność nerek należy oceniać w wybranych sytuacjach klinicznych, gdy podejrzewa się osłabienie lub pogorszenie czynności nerek (takie jak hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania wybranych produktów leczniczych itp.).

Czas stosowania
Czas trwania leczenia powinien być ustalany indywidualnie na podstawie oceny stosunku korzyści i ryzyka.

Pominięcie dawki
Pominiętą dawkę dabigatranu eteksylanu można przyjąć do 6 godzin przed kolejną zaplanowaną dawką. Jeśli do kolejnej zaplanowanej dawki pozostało mniej niż 6 godzin, należy pominąć ominiętą dawkę.
Nigdy nie wolno stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania dabigatranu eteksylanu

Nie należy przerywać leczenia dabigatranem eteksylanem bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem. Należy pouczyć pacjentów lub ich opiekunów, aby skontaktowali się z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów ze strony układu pokarmowego, takich jak niestrawność (patrz punkt 4.8).

Zmiana leczenia
Z dabigatranu eteksylanu na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo:
Po podaniu ostatniej dawki dabigatranu eteksylanu zaleca się odczekać 12 godzin przed zmianą z dabigatranu eteksylanu na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo (patrz punkt 4.5).

Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na dabigatran eteksylan:
Należy przerwać podawanie pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego i rozpocząć podawanie dabigatranu eteksylanu od 0 do 2 godzin przed zaplanowanym terminem podania następnej dawki pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego, lub w czasie przerwania stosowania w przypadku leczenia ciągłego (np. dożylnego podawania niefrakcjonowanej heparyny (UFH, ang. *Unfractionated Heparin*)) (patrz punkt 4.5).

Z dabigatranu eteksylanu na antagonistę witaminy K (ang. VKA - Vitamin K Antagonists):
Pacjenci powinni rozpocząć stosowanie VKA 3 dni przed przerwaniem leczenia dabigatranem eteksylanem.
Dabigatran eteksylan może mieć wpływ na wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR), dlatego pomiar INR lepiej odzwierciedli działanie VKA wyłącznie wówczas, gdy zostanie wykonany po przerwaniu terapii dabigatranem eteksylanem na przynajmniej 2 dni. Do tego czasu wartości pomiaru INR powinny być interpretowane z ostrożnością.

Z VKA na dabigatran eteksylan:
Należy przerwać stosowanie VKA. Podawanie dabigatranu eteksylanu należy rozpocząć, jak tylko INR wyniesie <2,0.

Sposób podawania
Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania doustnego.
Kapsułki mogą być przyjmowane z posiłkiem lub bez posiłku. Kapsułki należy połykać w całości, popijając szklanką wody w celu ułatwienia przedostania się do żołądka.
Należy pouczyć pacjentów, aby nie otwierali kapsułek, ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (CrCL <30 mL/minutę) u dorosłych pacjentów
- eGFR <50 mL/minutę/1,73 m^2 u dzieci i młodzieży
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie
- Zmiana lub schorzenie uważane za istotny czynnik ryzyka poważnego krwawienia, w tym owrzodzenie w obrębie przewodu pokarmowego obecnie lub w niedalekiej przeszłości,

nowotwory złośliwe obarczone wysokim ryzykiem krwawienia, niedawny uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, niedawny zabieg chirurgiczny mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistyczny, niedawny krwotok śródczaszkowy, stwierdzone lub podejrzewane żylaki przełyku, malformacje tętniczo-żylne, tętniaki naczyniowe lub istotne nieprawidłowości naczyniowe w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu
- Leczenie skojarzone z jakimikolwiek produktami przeciwzakrzepowymi np. niefrakcjonowaną heparyną (UFH), heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyna, dalteparyna, itp.) pochodnymi heparyny (fondaparynuks itp.), doustnymi antykoagulantami (warfaryna, rywaroksaban, apiksaban itp.) z wyjątkiem szczególnych okoliczności. Należą do nich zamiana terapii przeciwzakrzepowej (patrz punkt 4.2), kiedy UFH jest podawana w dawkach niezbędnych do podtrzymania drożności cewników w naczyniach centralnych żylnych lub naczyniach tętniczych lub kiedy UFH jest podawana podczas ablacji cewnikowej w migotaniu przedsionków (patrz punkt 4.5)
- Zaburzenia czynności wątroby lub choroba wątroby o potencjalnym niekorzystnym wpływie na przeżycie
- Leczenie skojarzone z następującymi silnymi inhibitorami P-gp: stosowanymi układowo ketokonazolem, cyklosporyną, itrakonazolem, dronedaronem oraz lekiem złożonym o ustalonej dawce zawierającym glekaprewir i 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

Należy zachować ostrożność podczas stosowania dabigatranu eteksylanu w przypadku chorób związanych ze zwiększonym ryzykiem krwawienia lub w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych wpływających na hemostazę poprzez zahamowanie agregacji płytek krwi. Podczas leczenia krwawienie może wystąpić w każdym miejscu. Niewyjaśniony spadek stężenia hemoglobiny i (lub) hematokrytu lub ciśnienia tętniczego krwi powinien prowadzić do poszukiwania miejsca krwawienia.

U dorosłych pacjentów w razie zagrażającego życiu lub nieopanowanego krwawienia, w sytuacjach, w których konieczne jest szybkie odwrócenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu, dostępny jest swoisty czynnik odwracający, idarucyzumab. Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania idarucyzumabu u dzieci i młodzieży.
Dabigatran można usunąć na drodze hemodializy. U dorosłych pacjentów inne możliwe opcje to świeża krew pełna lub osocze świeżo mrożone, koncentrat czynników krzepnięcia (aktywowanych lub nieaktywowanych), koncentraty rekombinowanego czynnika VIIa lub płytek krwi (patrz również punkt 4.9).

Stosowanie leków hamujących agregację płytek krwi, takich jak klopidogrel i kwas acetylosalicylowy (ASA) lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), jak również występowanie zapalenia przełyku, żołądka lub refluksu żołądkowo-przełykowego zwiększa ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego.

Czynniki ryzyka
W tabeli 3 podsumowano czynniki mogące zwiększać ryzyko krwotoku.

Tabela 3: Czynniki mogące zwiększać ryzyko krwotoku.

	Czynnik ryzyka
Czynniki farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Wiek ≥75 lat
Czynniki zwiększające stężenia osoczowe dabigatranu	Główne: - Umiarkowane zaburzenia czynności nerek u dorosłych pacjentów (30 - 50 mL/minutę CrCL)

	- Silne inhibitory P-gp (patrz punkt 4.3 i 4.5) - Jednoczesne stosowanie słabo do umiarkowanie działającego inhibitora P-gp (np. amiodaron, werapamil, chinidyna i tikagrelor; patrz punkt 4.5) Dodatkowe: - Niska masa ciała (<50 kg) u dorosłych pacjentów
Interakcje farmakodynamiczne (patrz punkt 4.5)	- ASA i inne leki hamujące agregację płytek krwi, takie jak klopidogrel - NLPZ - SSRI lub SNRI - Inne produkty lecznicze, które mogą zaburzać hemostazę
Choroby/zabiegi o szczególnym ryzyku krwotoku	- Wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepliwości - Małopłytkowość lub zaburzenia czynności płytek krwi - Niedawna biopsja lub duży uraz - Bakteryjne zapalenie wsierdzia - Zapalenie błony śluzowej przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka lub refluks żołądkowo-przełykowy

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

Jednoczesne stosowanie dabigatranu eteksylanu z inhibitorami P-gp nie zostało przebadane 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 krwawienia, patrz również punkt 4.9.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Zmiany, schorzenia, zabiegi i (lub) leczenie farmakologiczne (takie jak NPLZ, leki przeciwpłytkowe, SSRI i SNRI, patrz punkt 4.5), które istotnie zwiększają ryzyko dużego krwawienia, wymagają starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka. Dabigatran eteksylan należy tylko podawać wtedy, jeśli korzyść z leczenia przewyższa ryzyko krwawienia.

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

Ścisłe monitorowanie kliniczne

Ścisła obserwacja w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości jest zalecana przez cały okres leczenia, szczególnie w przypadku występujących jednocześnie czynników ryzyka (patrz tabela 3 powyżej). Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku podawania dabigatranu eteksylanu jednocześnie z werapamilem, amiodaronem, chinidyną lub klarytromycyną (inhibitorami P-gp) oraz szczególnie w przypadku wystąpienia krwawienia, zwłaszcza u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek (patrz punkt 4.5).
Ścisłe monitorowanie w kierunku objawów krwawienia jest zalecane u pacjentów jednocześnie leczonych NLPZ (patrz punkt 4.5).

Przerwanie leczenia dabigatranem eteksylanem

U pacjentów, u których wystąpi ostra niewydolność nerek, należy przerwać leczenie dabigatranem eteksylanem (patrz również punkt 4.3).

W przypadku wystąpienia silnego krwawienia leczenie musi zostać przerwane, źródło krwawienia musi zostać określone i można rozważyć zastosowanie swoistego czynnika odwracającego (idarucyzumab) u dorosłych pacjentów. Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania idarucyzumabu u dzieci i młodzieży. Dabigatran można usunąć na drodze hemodializy.

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej
Można rozważyć podanie inhibitora pompy protonowej (PPI) w celu uniknięcia krwawienia z przewodu pokarmowego. W przypadku dzieci i młodzieży należy stosować się do lokalnych zaleceń podanych na oznakowaniu opakowań inhibitorów pompy protonowej.

Parametry krzepnięcia w badaniach laboratoryjnych

Mimo że stosowanie tego produktu leczniczego nie wiąże się na ogół z koniecznością rutynowego monitorowania działania przeciwzakrzepowego, oznaczenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu może być pomocne w wykryciu nadmiernej ekspozycji na dabigatran w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka.
Czas trombinowy w rozcieńczonym osoczu (dTT, ang. *diluted thrombin time*), ekarynowy czas krzepnięcia (ECT, ang. *ecarin clotting time*) i czas kaolinowo-kefalinowy (aPTT, ang. *activated partial thromboplastin time*) mogą dostarczyć przydatnych informacji, jednak uzyskane wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności ze względu na zmienność wyników między badaniami (patrz punkt 5.1).
U pacjentów stosujących dabigatran eteksylan badanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) nie daje wiarygodnych wyników i zgłaszano przypadki uzyskania wyników fałszywie podwyższonych. Dlatego nie należy wykonywać badania INR.

Tabela 4 przedstawia najniższe progowe wartości badań krzepnięcia u dorosłych pacjentów, które mogą wskazywać na zwiększone ryzyko krwawienia. Odpowiednie wartości progowe u dzieci i młodzieży nie są znane (patrz punkt 5.1).

Tabela 4: Najniższe progowe wartości badań krzepnięcia u dorosłych pacjentów, które mogą wskazywać na zwiększone ryzyko krwawienia.

Badanie (najniższa wartość)	Wartość progowa
dTT [ng/mL]	> 67
ECT [x-krotność górnego limitu normy]	Brak danych
aPTT [x-krotność górnego limitu normy]	> 1,3
INR	Nie należy wykonywać

Stosowanie produktów leczniczych fibrynolitycznych w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu
Stosowanie produktów leczniczych fibrynolitycznych w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu może być wzięte pod uwagę w przypadku, gdy wyniki badań dTT, ECT lub aPTT nie przekraczają górnej granicy normy (GGN) zgodnie z lokalnym zakresem wartości referencyjnych.

Zabiegi chirurgiczne i procedury inwazyjne
Pacjenci leczeni dabigatranem eteksylanem, poddawani zabiegom chirurgicznym lub procedurom inwazyjnym są w grupie zwiększonego ryzyka krwawienia. Zabiegi chirurgiczne mogą zatem wymagać doraźnego przerwania leczenia dabigatranem eteksylanem.

Należy zachować ostrożność w przypadku doraźnego przerwania leczenia z powodu interwencji chirurgicznych, konieczne jest wówczas monitorowanie przeciwzakrzepowe. U pacjentów z niewydolnością nerek klirens dabigatranu może być wydłużony (patrz punkt 5.2). Należy to uwzględnić przed każdym zabiegiem. W takich przypadkach test krzepliwości (patrz punkty 4.4 i 5.1) może być pomocny w celu określenia, czy hemostaza jest wciąż nieprawidłowa.

Zabieg chirurgiczny w trybie nagłym lub zabiegi pilne
Należy doraźnie przerwać stosowanie dabigatranu eteksylanu. W przypadku, gdy konieczne jest szybkie odwrócenie działania przeciwzakrzepowego, dla dorosłych pacjentów dostępny jest swoisty czynnik odwracający działanie dabigatranu (idarucyzumab). Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania idarucyzumabu u dzieci i młodzieży. Dabigatran można usunąć na drodze hemodializy.
Odwrócenie terapii dabigatranem naraża pacjenta na ryzyko powstania zakrzepu spowodowanego chorobą podstawową. Leczenie dabigatranem eteksylanem może być wznowione 24 godziny po podaniu idarucyzumabu, pod warunkiem, że pacjent jest stabilny klinicznie i osiągnięto odpowiednią hemostazę.

Zabiegi chirurgiczne/procedury inwazyjne w stanach podostrych
Należy doraźnie przerwać stosowanie dabigatranu eteksylanu. Zabieg chirurgiczny lub interwencję należy w miarę możliwości opóźnić co najmniej 12 godzin po podaniu ostatniej dawki. Jeśli zabiegu chirurgicznego nie można opóźnić, ryzyko krwawienia może być zwiększone. Należy rozważyć ryzyko krwawienia w stosunku do stopnia pilności zabiegu.

Planowe zabiegi chirurgiczne
W miarę możliwości stosowanie dabigatranu eteksylanu należy przerwać co najmniej 24 godziny przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawienia lub poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym, w przypadku których może być wymagana pełna hemostaza, należy rozważyć przerwanie stosowania dabigatranu eteksylanu na 2-4 dni przed zabiegiem chirurgicznym.

W Tabeli 5 podsumowano zasady dotyczące przerywania 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/minutę)	Szacowany okres półtrwania (godziny)	Należy przerwać stosowanie dabigatranu eteksylanu przed planowym zabiegiem chirurgicznym	
		Wysokie ryzyko krwawienia lub duży zabieg chirurgiczny	Ryzyko standardowe
≥ 80	~ 13	2 dni przed	24 godziny przed
≥ 50-< 80	~ 15	2-3 dni przed	1-2 dni przed
≥ 30-< 50	~ 18	4 dni przed	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/minutę/1,73m^2)	Należy przerwać stosowanie dabigatranu przed planowanym zabiegiem
>80	24 godziny przed
50 – 80	2 dni przed
<50	Nie przebadano tych pacjentów (patrz punkt 4.3).

Znieczulenie rdzeniowe/znieczulenie zewnątrzoponowe/nakłucie lędźwiowe

Zabiegi takie jak znieczulenie rdzeniowe wymagają pełnej czynności hemostatycznej.

Ryzyko krwiaków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych może być zwiększone w przypadku urazowego lub wielokrotnego nakłucia oraz przez długotrwałe stosowanie cewnika zewnątrzoponowego. Po usunięciu cewnika należy odczekać co najmniej 2 godziny przed podaniem

pierwszej dawki dabigatranu eteksylanu. Pacjenci tacy wymagają częstej obserwacji w kierunku neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych występowania krwiaków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych.

Faza pooperacyjna
Leczenie dabigatranem eteksylanem należy wznowić po inwazyjnym zabiegu lub interwencji chirurgicznej tak szybko, jak to możliwe, pod warunkiem, że pozwala na to sytuacja kliniczna i uzyskano 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

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

Zabieg chirurgiczny z powodu złamania szyjki kości udowej
Brak danych dotyczących stosowania dabigatranu eteksylanu u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym z powodu złamania szyjki kości udowej. W związku z tym stosowanie tego produktu leczniczego nie jest zalecane.

Zaburzenia czynności wątroby
Z udziału w głównych badaniach wykluczono pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych ponad 2-krotnie powyżej górnej granicy normy. Brak dostępnego doświadczenia w leczeniu tej subpopulacji pacjentów i dlatego nie zaleca się stosowania dabigatranu eteksylanu w tej grupie pacjentów. Przeciwwskazaniami do stosowania produktu leczniczego są niewydolność wątroby lub schorzenia tego narządu, które mogą wpływać na czas przeżycia (patrz punkt 4.3).

Interakcja z induktorami P-gp
Skojarzone stosowanie induktorów P-gp może zmniejszać stężenie dabigatranu w osoczu, dlatego też należy unikać ich podawania (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym
Nie zaleca się stosowania doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim, takich jak dabigatran eteksylan, u pacjentów z zakrzepicą ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β2 glikoproteinie-I) leczenie z zastosowaniem doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim może być związane z większą liczbą nawrotów incydentów zakrzepowych niż podczas terapii 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 specyficznych grup dzieci i młodzieży, np. pacjentów z chorobą jelita cienkiego, w przebiegu której wchłanianie może być zaburzone, należy rozważyć stosowanie leku przeciwzakrzepowego podawanego pozajelitowo.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje za pośrednictwem białek transportowych
Dabigatran eteksylan jest substratem transportera błonowego P-gp. Oczekuje się, że jednoczesne podawanie inhibitorów P-gp (patrz tabela 7) spowoduje zwiększone stężenie osoczowe dabigatranu.

Jeśli nie podano inaczej, podczas jednoczesnego podawania dabigatranu z silnymi inhibitorami P-gp konieczne jest ścisłe monitorowanie kliniczne (w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości). W przypadku jednoczesnego stosowania niektórych inhibitorów P-gp może być konieczne zmniejszenie dawki (patrz punkty 4.2, 4.3, 4.4 i 5.1).

Tabela 7: Interakcje za pośrednictwem białek transportowych

Inhibitory P-gp	
Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)	
Ketokonazol	Ketokonazol zwiększał całkowite wartości $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} dabigatranu odpowiednio 2,38-krotnie i 2,35-krotnie po podaniu doustnej jednorazowej dawki 400 mg oraz odpowiednio 2,53-krotnie i 2,49-krotnie po doustnym podaniu wielokrotnym 400 mg ketokonazolu raz na dobę.
Dronedaron	Jednoczesne podawanie dabigatranu eteksylanu i dronedaronu spowodowało odpowiednio około 2,4-krotny i 2,3-krotny wzrost wartości $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} dabigatranu w przypadku wielokrotnego podania 400 mg dronedaronu dwa razy na dobę oraz odpowiednio około 2,1-krotny i 1,9-krotny w przypadku podania pojedynczej dawki 400 mg.
Itrakonazol, cyklosporyna	Na podstawie wyników badań *in vitro* można spodziewać się podobnego efektu jak w przypadku stosowania ketokonazolu.
Glekaprewir / pibrentaswir	Wykazano, że jednoczesne stosowanie dabigatranu eteksylanu w skojarzeniu z inhibitorami P-gp glekaprewirem i pibrentaswirem w ustalonej dawce zwiększa ekspozycję na dabigatran i może zwiększać ryzyko krwawienia.
Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane	
Takrolimus	W badaniach *in vitro* stwierdzono, że hamujący wpływ takrolimusu na P-gp jest zbliżony do obserwowanego dla itrakonazolu i cyklosporyny. Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących podawania dabigatranu eteksylanu z takrolimusem. Jednakże ograniczone dane kliniczne dotyczące innego substratu P-gp (ewerolimusu) wskazują, że takrolimus hamuje P-gp słabiej niż silne inhibitory P-gp.
Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania (patrz punkty 4.2 i 4.4)	
Werapamil	W trakcie jednoczesnego podawania dabigatranu eteksylanu (150 mg) z doustnym werapamilem C_{max} i AUC dabigatranu uległy zwiększeniu, lecz zakres tych zmian różni 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 pierwszej dawce werapamilu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu podanej godzinę przed podaniem dabigatranu eteksylanu (zwiększenie C_{max} około 2,8-krotnie i AUC około 2,5-krotnie). Wynik ten ulegał stopniowemu zmniejszaniu po podawaniu postaci o przedłużonym uwalnianiu (zwiększenie C_{max} około 1,9-krotnie i AUC około 1,7-krotnie) i po podawaniu dawek wielokrotnych werapamilu (zwiększenie C_{max} około 1,6-krotnie i AUC około 1,5-krotnie). Nie stwierdzono żadnych istotnych interakcji podczas podawania werapamilu 2 godziny po dabigatranie eteksylanie (wzrost C_{max} około 1,1-krotny i AUC około 1,2-krotny). Tłumaczy się to pełnym wchłonięciem dabigatranu po 2 godzinach.

Amiodaron	W trakcie jednoczesnego podawania dabigatranu eteksylanu z amiodaronem w dawce pojedynczej wynoszącej 600 mg zasadniczo nie stwierdzano zmian stopnia i szybkości wchłaniania amiodaronu i jego czynnego metabolitu DEA. Stwierdzono zwiększenie wartości AUC i C_{max} dabigatranu odpowiednio około 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 wynoszącej 1 000 mg. Dabigatran eteksylan podawano dwa razy na dobę przez 3 kolejne dni, trzeciego dnia z chinidyną lub bez. $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatranu były zwiększone średnio, odpowiednio, około 1,53-krotnie i 1,56-krotnie w przypadku jednoczesnego podawania chinidyny (patrz punkty 4.2 i 4.4).
Klarytromycyna	W trakcie jednoczesnego podawania zdrowym ochotnikom klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) z dabigatranem eteksylanem stwierdzono około 1,19-krotny wzrost AUC i około 1,15-krotny wzrost C_{max}.
Tikagrelor	Po jednoczesnym podaniu pojedynczej dawki 75 mg dabigatranu eteksylanu i dawki nasycającej 180 mg tikagreloru wartości AUC i C_{max} dla dabigatranu wzrastały odpowiednio 1,73-krotnie i 1,95-krotnie. Po wielokrotnym podawaniu tikagreloru w dawce 90 mg dwa razy na dobę ekspozycja na dabigatran wyrażona wartościami C_{max} i AUC wzrastała odpowiednio 1,56 i 1,46-krotnie. Jednoczesne podawanie dawki nasycającej 180 mg tikagreloru i 110 mg dabigatranu eteksylanu (w stanie stacjonarnym) zwiększało wartość $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dla dabigatranu odpowiednio 1,49-krotnie i 1,65-krotnie w porównaniu z dabigatranem eteksylanem w monoterapii. Kiedy dawka nasycająca 180 mg tikagreloru była podana 2 godziny po podaniu 110 mg dabigatranu eteksylanu (w stanie stacjonarnym), wzrost wartości $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dla dabigatranu został obniżony do odpowiednio 1,27-krotnie i 1,23-krotnie w porównaniu z dabigatranem eteksylanem w monoterapii. To naprzemienne podawanie jest zalecaną metodą rozpoczęcia leczenia tikagrelorem w dawce nasycającej. Jednoczesne podawanie 90 mg tikagreloru dwa razy na dobę (dawka podtrzymująca) z 110 mg dabigatranu eteksylanu zwiększało skorygowaną wartość $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dla dabigatranu odpowiednio 1,26-krotnie i 1,29-krotnie w porównaniu z dabigatranem eteksylanem w monoterapii.
Pozakonazol	Pozakonazol również wykazuje w pewnym stopniu działanie hamujące P-gp, lecz nie został on przebadany klinicznie. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania dabigatranu eteksylanu z pozakonazolem.
Induktory P-gp	
Należy unikać jednoczesnego stosowania	
np. ryfampicyna lub ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), karbamazepina lub fenytoina	Należy się spodziewać, że jednoczesne podawanie tych leków będzie zmniejszać stężenia dabigatranu. Wcześniejsze podanie induktora ryfampicyny w dawce 600 mg raz na dobę przez 7 dni zmniejszyło całkowite największe stężenie dabigatranu i całkowitą ekspozycję, odpowiednio, o 65,5% i 67%. Efekt indukcyjny został zmniejszony, co przełożyło się na ekspozycję bliską wartościom referencyjnym 7. dnia po zakończeniu leczenia ryfampicyną. Po kolejnych 7 dniach nie zaobserwowano kolejnego zwiększenia biodostępności.
Inhibitory proteazy, takie jak rytonawir	

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania.	
np. rytonawir i jego połączenie z innymi inhibitorami proteazy	Wywierają wpływ na P-gp (jako inhibitor lub jako induktor). Ich jednoczesne stosowanie nie było badane, dlatego nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania z dabigatranem eteksylanem.
Substrat P-gp	
Digoksyna	Gdy dabigatran eteksylan podawano jednocześnie z digoksyną w badaniu z udziałem 24 zdrowych uczestników, nie obserwowano zmian ekspozycji na digoksynę ani istotnych klinicznie zmian ekspozycji na dabigatran.

Produkty lecznicze przeciwzakrzepowe i produkty lecznicze hamujące agregację płytek
Brak lub istnieje jedynie ograniczone doświadczenie z następującymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia w przypadku jednoczesnego stosowania z dabigatranem eteksylanem: produkty lecznicze przeciwzakrzepowe takie jak niefrakcjonowane heparyny UFH, ang. *Unfractionated Heparin*), heparyny niskocząsteczkowe (LMWH, ang. *Low Molecular Weight Heparins*) i pochodne heparyny (fondaparynuks, desyrudyna), produkty lecznicze trombolityczne i antagoniści witaminy K, rywaroksaban lub inne doustne antykoagulanty (patrz punkt 4.3) i produkty lecznicze hamujące agregację płytek krwi takie jak antagoniści receptora GPIIb/IIIa, tyklopidyna, prasugrel, tikagrelor, dekstran i sulfinpirazon (patrz punkt 4.4).

Niefrakcjonowaną heparynę można podawać w dawkach niezbędnych do utrzymania drożnego centralnego cewnika żylnego lub tętniczego lub podczas ablacji cewnikowej w migotaniu przedsionków (patrz punkty 4.3).

Tabela 8: Interakcje z produktami leczniczymi przeciwzakrzepowymi i produktami leczniczymi hamującymi agregację płytek

NLPZ	W trakcie jednoczesnego podawania NLPZ w krótkotrwałym leczeniu bólu z dabigatranem eteksylanem nie obserwowano zwiększonego ryzyka krwawienia. Podczas stosowania przewlekłego w badaniu klinicznym fazy III porównującym dabigatran z warfaryną w zapobieganiu udarom u pacjentów z migotaniem przedsionków (RE–LY) leki z grupy NLPZ zwiększały ryzyko krwawienia o około 50% zarówno w przypadku dabigatranu eteksylanu, jak i warfaryny.
Klopidogrel	U zdrowych ochotników płci męskiej skojarzone podawanie dabigatranu eteksylanu i klopidogrelu nie powodowało dalszego wydłużania czasu krwawienia włośniczkowego w porównaniu do monoterapii klopidogrelem. Ponadto wartości $AUC_{\tau,ss}$ oraz $C_{max,ss}$ dla dabigatranu i pomiary krzepliwości jako oddziaływania dabigatranu lub hamowania agregacji płytek jako oddziaływania klopidogrelu pozostawały zasadniczo niezmienione przy porównaniu leczenia skojarzonego do odpowiadających mu monoterapii. Po użyciu dawki nasycającej 300 mg lub 600 mg klopidogrelu $AUC_{\tau,ss}$ oraz $C_{max,ss}$ dabigatranu wzrastały o około 30-40% (patrz punkt 4.4).
Kwas acetylosalicylowy	Skojarzone podawanie kwasu acetylosalicylowego oraz dabigatranu eteksylanu 150 mg dwa razy na dobę może zwiększać ryzyko każdego krwawienia od 12% do 18% oraz do 24% w przypadku dawki kwasu acetylosalicylowego wynoszącej odpowiednio 81 mg i 325 mg (patrz punkt 4.4).

Heparyny niskocząsteczkowe (LMWH)	Nie badano skojarzonego stosowania LMWH, takich jak enoksaparyna i dabigatran eteksylan. 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 znamiennie różne w przypadku leczenia wstępnego enoksaparyną.

Inne interakcje

Tabela 9: Inne interakcje

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) lub selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny (SNRI)	
SSRI, SNRI	Leki z grupy SSRI i SNRI zwiększały ryzyko krwawienia w badaniu klinicznym fazy III porównującym dabigatran z warfaryną w zapobieganiu udarom mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków (RE-LY) we wszystkich leczonych grupach.
Substancje wpływające na pH żołądka	
Pantoprazol	W trakcie jednoczesnego podawania dabigatranu eteksylanu z pantoprazolem stwierdzono zmniejszenie AUC dabigatranu o około 30%. Pantoprazol i inne inhibitory pompy protonowej (PPI) podawano jednocześnie z dabigatranem eteksylanem w badaniach klinicznych. Nie zaobserwowano wpływu tego skojarzenia na skuteczność leczenia dabigatranem eteksylanem.
Ranitydyna	Podawanie ranitydyny jednocześnie z dabigatranem eteksylanem nie wywierało istotnego klinicznie wpływu na stopień wchłaniania dabigatranu.

Interakcje związane z właściwościami metabolicznymi dabigatranu eteksylanu i dabigatranu

Dabigatran eteksylan i dabigatran nie są metabolizowane przez układ cytochromu P450 i w badaniach *in vitro* nie wpływały na enzymy ludzkiego cytochromu P450. Dlatego nie należy się spodziewać związanych z tym mechanizmem interakcji dabigatranu z innymi produktami leczniczymi.

Dzieci i młodzież
Badania dotyczące 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

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania dabigatranu eteksylanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Dabigatranu eteksylanu nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie 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 danych dotyczących ludzi.

W badaniach na zwierzętach obserwowano wpływ produktu leczniczego na płodność samic w postaci zmniejszenia liczby zagnieżdżeń zapłodnionego jaja i zwiększenia częstości utraty zapłodnionego jaja przed zagnieżdżeniem po dawce 70 mg/kg masy ciała (co odpowiada 5-krotnie wyższemu poziomowi ekspozycji w osoczu w porównaniu z pacjentami). Nie obserwowano innego wpływu na płodność u samic. Nie obserwowano wpływu na płodność u samców. Po dawkach toksycznych dla matek (odpowiadających od 5- do 10-krotnie wyższemu poziomowi ekspozycji w osoczu w porównaniu z pacjentami) u szczurów i królików obserwowano zmniejszenie masy ciała płodu i żywotności zarodka oraz zwiększenie liczby wad rozwojowych płodów. W badaniach pre- i postnatalnych zaobserwowano zwiększenie umieralności płodów po dawkach toksycznych dla samic (odpowiadających poziomowi ekspozycji w osoczu 4-krotnie wyższemu niż obserwowany u pacjentów).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania
Dabigatran eteksylan oceniano w badaniach klinicznych łącznie u około 64 000 pacjentów, spośród nich około 35 000 pacjentów było leczonych dabigatranem eteksylanem.

W badaniach kontrolowanych, z zastosowaniem czynnego leczenia w grupie kontrolnej, dotyczących zapobiegania ŻChZZ 6 684 pacjentów było leczonych dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg lub 220 mg na dobę.

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami były krwawienia, występujące u około 14% pacjentów; częstość występowania dużych krwawień (w tym krwawień z ran) wynosiła poniżej 2%.

Chociaż w badaniach klinicznych przypadki krwawienia zdarzały się rzadko, nie można wykluczyć wystąpienia dużego lub silnego krwawienia, które niezależnie od lokalizacji może zagrażać życiu pacjenta lub prowadzić do niepełnosprawności, a nawet zgonu.

Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych
W tabeli 10 przedstawiono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów (SOC, ang. *System Organ Class*) oraz częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000); częstość 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	Częstość nieznana
Agranulocytoza	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nadwrażliwość na lek	Niezbyt często
Reakcja anafilaktyczna	Rzadko
Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
Pokrzywka	Rzadko
Wysypka	Rzadko
Świąd	Rzadko
Skurcz oskrzeli	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	
Krwotok wewnątrzczaszkowy	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	
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 do przewodu pokarmowego	Niezbyt często
Krwotok z odbytnicy	Niezbyt często
Krwotok z żylaków 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
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często
Wzrost aktywności enzymów wątrobowych	Niezbyt często
Hiperbilirubinemia	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Krwotok do skóry	Niezbyt często
Łysienie	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Krwiak wewnątrzstawowy	Niezbyt często
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	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 medyczne i chirurgiczne	
Drenaż rany	Rzadko
Drenaż po zabiegu	Rzadko

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w postaci krwawień

Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania stosowanie dabigatranu eteksylanu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia z dowolnej tkanki lub narządu. Objawy przedmiotowe, objawy podmiotowe i nasilenie (w tym możliwość zgonu) różnią się w zależności od miejsca i stopnia lub rozległości krwawienia i (lub) niedokrwistości. W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia dabigatranem eteksylanem w porównaniu z leczeniem VKA częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. układu pokarmowego, układu moczowo-płciowego). Dlatego też, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogą być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia. W niektórych grupach pacjentów ryzyko krwawienia może być większe, np. u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i (lub) jednocześnie przyjmujących leki wpływające na hemostazę lub silne inhibitory P-gp (patrz punkt 4.4 Ryzyko krwotoku). Objawami powikłań krwotocznych mogą być osłabienie, bladość, zawroty głowy, ból głowy lub niewyjaśniony obrzęk, duszność i niewyjaśniony wstrząs.

Dla dabigatranu eteksylanu zgłaszano znane powikłania krwawienia, takie jak zespół ciasnoty międzypowięziowej i ostra niewydolność nerek z powodu obniżonej perfuzji, oraz nefropatię związaną z leczeniem przeciwzakrzepowym u pacjentów z predysponującymi czynnikami ryzyka. Oceniając stan każdego pacjenta, u którego stosowano leki przeciwzakrzepowe, należy zatem uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku. U dorosłych pacjentów w przypadku niekontrolowanego krwawienia dostępny jest swoisty czynnik odwracający działanie dabigatranu, idarucyzumab (patrz punkt 4.9).

W tabeli 11 przedstawiono liczbę pacjentów (%), u których wystąpiło działanie niepożądane w postaci krwawienia w okresie leczenia we wskazaniu pierwotnego zapobiegania żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej po alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego w dwóch głównych badaniach klinicznych, zgodnie z dawką.

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 leczeni	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

W okresie po wprowadzeniu dabigatranu eteksylanu do obrotu bardzo rzadko zgłaszano agranulocytozę i neutropenię. Ponieważ działania niepożądane są zgłaszane w ramach systemu kontroli po wprowadzeniu do obrotu w populacji o nieokreślonej wielkości, dokładne określenie

częstości ich występowania nie jest możliwe. Częstość zgłaszania oszacowano na 7 zdarzeń na 1 milion pacjento-lat w przypadku agranulocytozy oraz 5 zdarzeń na 1 milion pacjento-lat w przypadku neutropenii.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania dabigatranu eteksylanu w leczeniu ŻChZZ i prewencji nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży badano w dwóch badaniach fazy III (DIVERSITY i 1160.108). Dabigatranem eteksylanem leczono łącznie 328 dzieci i młodzieży. Pacjenci otrzymywali dostosowane do wieku i masy ciała dawki dabigatranu eteksylanu w postaci farmaceutycznej odpowiedniej dla wieku. Ogółem oczekuje się, że profil bezpieczeństwa stosowania u dzieci jest taki sam jak u dorosłych. Łącznie u 26% dzieci i młodzieży leczonych dabigatranem eteksylanem z powodu ŻChZZ i w prewencji nawrotów ŻChZZ wystąpiły działania niepożądane.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
W tabeli 12 przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowane podczas badań w leczeniu ŻChZZ i prewencji nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży według klasyfikacji układów i narządów (SOC) oraz częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 12: Działania niepożądane

	Częstość
Klasyfikacja układów i narządów / Zalecany termin	Leczenie ŻChZZ i prewencja nawrotów 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	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nadwrażliwość na lek	Niezbyt często
Wysypka	Często
Świąd	Niezbyt często
Reakcja anafilaktyczna	Częstość nieznana
Obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana
Pokrzywka	Często
Skurcz oskrzeli	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	
Krwotok wewnątrzczaszkowy	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	
Krwiak	Często
Krwotok	Częstość 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 żylaków odbytu	Częstość nieznana

Wrzód żołądka lub jelit, w tym owrzodzenie przełyku	Częstość 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	Częstość nieznana
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często
Wzrost 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	Częstość 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	Częstość nieznana
Krwotok w miejscu cewnikowania	Częstość nieznana
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Krwotok urazowy	Niezbyt często
Krwotok w miejscu nacięcia	Częstość nieznana

Reakcje w postaci krwawień

W dwóch badaniach fazy III we wskazaniu leczenia ŻChZZ i prewencji nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży łącznie u 7 pacjentów (2,1%) wystąpił incydent dużego krwawienia, u 5 pacjentów (1,5%) klinicznie istotny inny niż duży incydent krwawienia, a u 75 pacjentów (22,9%) incydent małego krwawienia. Częstość występowania incydentów krwawień była ogółem większa w starszej 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 zagrażać życiu pacjenta lub prowadzić do niepełnosprawności, a nawet zgonu.

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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Większe niż zalecane dawki dabigatranu eteksylanu narażają pacjentów na zwiększone ryzyko krwawienia.

W przypadku podejrzenia przedawkowania testy krzepliwości mogą pomóc w określeniu ryzyka krwawienia (patrz punkty 4.4 i 5.1). Kalibrowany test ilościowy dTT lub powtarzane pomiary dTT umożliwiają określenie czasu, w którym zostaną osiągnięte określone stężenia dabigatranu (patrz punkt 5.1), również w przypadku rozpoczęcia dodatkowych działań, np. dializy.

Nadmierne działanie przeciwzakrzepowe może wymagać przerwania leczenia dabigatranem eteksylanem. Ponieważ dabigatran wydala się przede wszystkim przez nerki, należy utrzymać wystarczającą diurezę. Ze względu na niski stopień wiązania z białkami dabigatran może być usuwany z organizmu za pomocą dializy, istnieją ograniczone dane kliniczne uzasadniające przydatność tej metody 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 wdrożyć właściwe leczenie podtrzymujące, takie jak hemostaza chirurgiczna i przetoczenie objętości krwi, w zależności od decyzji lekarza.

U dorosłych pacjentów w sytuacjach wymagających szybkiego odwrócenia działania przeciwzakrzepowego dabigatranu dostępny jest swoisty czynnik odwracający (idarucyzumab), antagonizujący działanie farmakodynamiczne dabigatranu. Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania idarucyzumabu u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4).

Można uwzględnić zastosowanie koncentratów czynników krzepnięcia (aktywowanych lub nieaktywowanych) lub rekombinowanego czynnika VIIa. Dostępne są eksperymentalne dane opisujące rolę tych produktów leczniczych w odwracaniu działania przeciwzakrzepowego dabigatranu, jednakże dane na temat ich przydatności w warunkach klinicznych, jak również możliwości ryzyka nawrotu choroby zakrzepowo-zatorowej są ograniczone. Badania krzepnięcia wykonywane po podaniu sugerowanych koncentratów czynników krzepnięcia mogą nie dawać wiarygodnych wyników. Należy zachować ostrożność podczas ich interpretacji. Podanie koncentratów płytek należy rozważyć również w przypadku małopłytkowości lub stosowania długodziałających przeciwpłytkowych produktów leczniczych. Leczenie objawowe powinno być prowadzone zgodnie z oceną lekarza.

W przypadku poważnych krwawień należy rozważyć możliwość konsultacji z ekspertem, w zależności od lokalnych możliwości.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe, bezpośredni inhibitor trombiny, kod ATC: B01AE07.

Mechanizm działania
Dabigatran eteksylan jest niskocząsteczkowym prolekiem pozbawionym działania farmakologicznego. Po podaniu doustnym dabigatran eteksylan szybko się wchłania i jest przekształcany do dabigatranu w wyniku hydrolizy katalizowanej przez esterazę w osoczu i w wątrobie. Dabigatran jest silnie działającym, kompetycyjnym, odwracalnym, bezpośrednim inhibitorem trombiny i główną substancją czynną znajdującą się w osoczu.
Zahamowanie trombiny (proteazy serynowej) zapobiega powstawaniu zakrzepu, ponieważ umożliwia ona przemianę fibrynogenu w fibrynę w trakcie kaskady krzepnięcia. 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 wobec różnych modeli zwierzęcych zakrzepicy.

Istnieje ścisły związek pomiędzy stężeniem dabigatranu w osoczu a działaniem przeciwzakrzepowym na podstawie badań klinicznych fazy II. Dabigatran powoduje wydłużenie czasu trombinowego (TT), ECT i aPTT.

Skalibrowane ilościowe badanie czasu trombinowego w rozcieńczonym osoczu (dTT) pozwala oszacować stężenie dabigatranu w osoczu, które można porównać do stężeń przewidywanych. Jeśli w skalibrowanym teście ilościowym dTT stężenie dabigatranu w osoczu znajduje się na granicy kwantyfikacji lub poniżej, należy rozważyć wykonanie innych testów krzepnięcia, takich jak TT, ECT czy aPTT.

ECT umożliwia bezpośredni pomiar aktywności bezpośrednich inhibitorów trombiny.

Badanie aPTT jest powszechnie dostępne i stanowi przybliżony wskaźnik nasilenia działania przeciwzakrzepowego dabigatranu. Badanie to ma jednak ograniczoną czułość i nie nadaje się do dokładnego ilościowego określania działania przeciwzakrzepowego, szczególnie w dużym stężeniu dabigatranu w osoczu. Chociaż wysokie wartości aPTT należy interpretować ostrożnie, jego wysoka wartość wskazuje, że u pacjenta występuje antykoagulacja.

Można założyć, że powyższe badania działania przeciwzakrzepowego odzwierciedlają stężenie dabigatranu i dają wskazówki dotyczące oceny ryzyka krwawienia. Wskaźnikiem podwyższonego ryzyka krwawienia jest m.in. przekroczenie 90 percentyla minimalnego stężenia dabigatranu lub badanie krzepnięcia np. aPTT mierzonego w stężeniu minimalnym (wartości graniczne aPTT podano w punkcie 4.4, w tabeli 4).

Prewencja pierwotna ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych

Średnia geometryczna maksymalnego stężenia osoczowego dabigatranu w stanie stacjonarnym (po 3 dniach), zmierzonego około 2 godziny po podaniu 220 mg dabigatranu eteksylanu, wynosiła 70,8 ng/mL i znajdowała się w przedziale od 35,2 ng/mL do 162 ng/mL (25-75 centyl). Średnia geometryczna najniższego stężenia dabigatranu, mierzonego na końcu przedziału dawkowania (tj. 24 godziny po dawce 220 mg dabigatranu), wynosiła średnio 22,0 ng/mL i znajdowała się w przedziale od 13,0 ng/mL do 35,7 ng/mL (25-75 centyl).

W badaniu, do którego włączono wyłącznie pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym (klirens kreatyniny, CrCL 30-50 mL/minutę) leczonych dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg raz na dobę, średnia geometryczna najniższego stężenia dabigatranu mierzonego na końcu przedziału dawkowania wynosiła przeciętnie 47,5 ng/mL, w zakresie od 29,6 ng/mL do 72,2 ng/mL (25-75 percentyl).

U pacjentów, którym w ramach profilaktyki żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych po operacji alloplastyki stawu biodrowego lub alloplastyki stawu kolanowego podawano 220 mg dabigatranu eteksylanu raz na dobę,
- wartość 90 percentyla stężenia dabigatranu w osoczu wynosiła 67 ng/ml (pomiar w stężeniu minimalnym, 20-28 godzin po przyjęciu wcześniejszej dawki) (patrz punkt 4.4 i 4.9),
- wartość 90 percentyla aPTT (pomiar w stężeniu minimalnym, 20-28 godzin po przyjęciu wcześniejszej dawki) wynosił 51 sekund, co odpowiada 1,3-krotności górnego limitu normy.

U pacjentów, którym w ramach profilaktyki żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych po operacji alloplastyki stawu biodrowego lub alloplastyki stawu kolanowego podawano 220 mg dabigatranu eteksylanu raz na dobę, nie wykonywano pomiaru ECT.

<u>Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania</u>

Pochodzenie etniczne

Nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic pomiędzy pacjentami rasy białej, rasy czarnej, pochodzenia latynoamerykańskiego, rasy żółtej.

Badania kliniczne dotyczące zapobiegania ŻChZZ po rozległym zabiegu chirurgicznym wszczepienia endoprotezy stawowej
W dwóch dużych, randomizowanych badaniach prowadzonych w grupach równoległych metodą podwójnie ślepej próby, potwierdzających wielkość dawek, pacjenci poddawani planowej rozległej operacji ortopedycznej (w pierwszym badaniu - wszczepienia endoprotezy stawu kolanowego, w drugim badaniu - wszczepienia endoprotezy stawu biodrowego) otrzymywali dabigatran eteksylan w dawce 75 mg lub 110 mg w ciągu od 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 przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie codziennie.
W badaniu RE-MODEL (alloplastyka stawu kolanowego) leczenie prowadzono przez 6 do 10 dni, a w badaniu RE-NOVATE (alloplastyka stawu biodrowego) przez 28 do 35 dni. Leczenie otrzymywało łącznie odpowiednio 2 076 pacjentów (kolano) i 3 494 pacjentów (biodro).

W obu badaniach złożony pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował wszystkie epizody żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) [w tym zatorowość płucna (ZP), proksymalna i dystalna zakrzepica żył głębokich (ZŻG), zarówno objawowa i bezobjawowa wykrywana za pomocą rutynowej flebografii] oraz zgon z jakiejkolwiek przyczyny. Drugorzędowy punkt końcowy składał się z dużego epizodu żylnej choroby zakrzepowo- zatorowej (w tym zatorowość płucna, proksymalna i dystalna zakrzepica żył głębokich, zarówno objawowa i bezobjawowa wykrywana za pomocą rutynowej flebografii) oraz zgonów związanych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową i był uznawany za bardziej znaczący klinicznie.
Wyniki obu badań wykazały, że działanie przeciwzakrzepowe dabigatranu eteksylanu 220 mg i 150 mg miało statystycznie nie mniejszą skuteczność niż działanie enoksaparyny pod względem całkowitych epizodów ŻChZZ i umieralności całkowitej. Estymacja punktowa częstości występowania dużych epizodów ŻChZZ i umieralności z powodu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w przypadku stosowania dawki 150 mg była nieco gorsza od tej dla enoksaparyny (tabela 13). Lepsze wyniki obserwowano dla dawki 220 mg, w przypadku której estymacja punktowa występowania dużych epizodów ŻChZZ była nieco lepsza niż ta dla enoksaparyny (tabela 13).

Badania kliniczne przeprowadzono w grupie pacjentów o średniej wieku >65 lat.

W fazie 3 badań klinicznych nie obserwowano żadnych różnic pod względem skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy mężczyznami a kobietami.

W populacji badanej w badaniach RE-MODEL i RE-NOVATE (5 539 leczonych pacjentów) u 51% pacjentów występowało nadciśnienie tętnicze, u 9% cukrzyca, u 9% choroba wieńcowa i u 20% niewydolność żylna w wywiadzie. Żadne z tych schorzeń nie miało wpływu na wynik działania dabigatranu w zapobieganiu ŻChZZ lub częstość krwawień.

Dane dotyczące punktu końcowego obejmującego duże epizody ŻChZZ i zgony związane z ŻChZZ były jednorodne w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności i zostały przedstawione w tabeli 13.

Dane dla punktów końcowych ogólnej liczby epizodów ŻChZZ i zgonów z jakiejkolwiek przyczyny przedstawiono w tabeli 14.

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

Tabela 13: Analiza dużego epizodu ŻChZZ i śmiertelności związanej z ŻChZZ w trakcie leczenia w ramach badań RE-MODEL i RE-NOVATE dotyczących zabiegów ortopedycznych.

Badanie	Dabigatran eteksylan 220 mg	Dabigatran eteksylan 150 mg	Enoksaparyna 40 mg
RE-NOVATE (biodro)			
N	909	888	917
Zdarzenia (%)	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
Zdarzenia (%)	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 ŻChZZ i zgonów z jakiejkolwiek przyczyny w okresie leczenia w ramach badań dotyczących zabiegów ortopedycznych RE-NOVATE i 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: Incydenty dużych krwawień w zależności od rodzaju leczenia w badaniach RE-MODEL i RE-NOVATE

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

Badania kliniczne dotyczące prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca

Przedmiotem badania fazy II było stosowanie dabigatranu eteksylanu i warfaryny u 252 pacjentów po niedawno przebytej operacji wszczepienia mechanicznej zastawki serca (tj. podczas obecnej hospitalizacji) oraz u pacjentów, u których od wszczepienia mechanicznej zastawki serca minęły ponad trzy miesiące. Więcej zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (głównie udarów mózgu i objawowych/bezobjawowych przypadków obecności skrzepliny na sztucznej zastawce serca) i więcej przypadków krwawienia było obserwowane podczas podawania dabigatranu eteksylanu niż warfaryny. U pacjentów po niedawno przebytej operacji przypadki dużego krwawienia miały przeważnie postać krwotocznego wysięku osierdziowego; dotyczyło to zwłaszcza pacjentów, którzy wcześnie rozpoczęli przyjmowanie dabigatranu eteksylanu (tj. w 3. dniu) po operacji wszczepienia zastawki (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Badania kliniczne dotyczące zapobiegania ŻChZZ po rozległym zabiegu chirurgicznym wszczepienia endoprotezy stawowej

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego referencyjnego zawierającego dabigatran eteksylan we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w prewencji zdarzeń zakrzepowo-zatorowych we wskazaniu prewencji pierwotnej ŻChZZ u pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Leczenie ŻChZZ i prewencja nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży

Badanie DIVERSITY przeprowadzono w celu wykazania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabigatranu eteksylanu w porównaniu ze standardowym leczeniem w zakresie leczenia ŻChZZ u dzieci i młodzieży od urodzenia do wieku poniżej 18 lat. Badanie zaplanowano jako otwarte, randomizowane, prowadzone w grupach równoległych mające na celu potwierdzenie nie mniejszej skuteczności (ang. „*non-inferiority*”). Pacjentów włączonych do badania przydzielono losowo zgodnie ze schematem 2:1 do grupy przyjmującej dabigatran eteksylan w postaci farmaceutycznej odpowiedniej dla wieku (kapsułki, granulat powlekany lub roztwór doustny) (dawki dostosowane do wieku i masy ciała) lub standardowe leczenie obejmujące heparyny niskocząsteczkowe (LMWH, ang. *low molecular weight heparins*) lub antagonistów witaminy K (VKA, ang. *vitamin K antagonists*) lub fondaparynuks (1 pacjent w wieku 12 lat). Pierwszorzędowym punktem końcowym był złożony punkt końcowy obejmujący pacjentów, u których nastąpiło całkowite rozpuszczenie się skrzepliny i nie występowały nawroty ŻChZZ oraz u których nie obserwowano zgonów związanych z ŻChZZ. Kryteria wykluczenia obejmowały czynne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu i ropień śródczaszkowy.
Randomizacji poddano łącznie 267 pacjentów. Spośród nich 176 pacjentów leczono dabigatranem eteksylanem, a 90 pacjentów zgodnie ze standardowym leczeniem (1 poddany randomizacji pacjent nie był leczony). 168 pacjentów było w wieku od 12 do poniżej 18 lat, 64 pacjentów było w wieku od 2 do poniżej 12 lat, a 35 pacjentów było w wieku poniżej 2 lat.
Spośród 267 poddanych randomizacji pacjentów, 81 pacjentów (45,8%) w grupie przyjmującej dabigatran eteksylan i 38 pacjentów (42,2%) w grupie leczonej w ramach standardowego leczenia spełniało kryteria złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego (całkowite rozpuszczenie się skrzepliny, brak nawrotów ŻChZZ oraz brak zgonów związanych z ŻChZZ). Odpowiednia różnica w zakresie częstości występowania wykazała nie mniejszą skuteczność dabigatranu eteksylanu względem standardowego leczenia. Spójne wyniki były również obserwowane ogółem w podgrupach: nie było żadnych znaczących różnic w efekcie leczenia w podgrupach w zależności od wieku, płci, regionu i obecności niektórych czynników ryzyka. W zakresie 3 różnych grup wiekowych odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pierwszorzędowy punkt końcowy oceniający skuteczność w grupie przyjmującej dabigatran eteksylan oraz w grupie otrzymującej standardowe leczenie, wynosił odpowiednio 13/22 (59,1%) i 7/13 (53,8%) dla pacjentów w wieku od urodzenia do <2 lat, 21/43

(48,8%) i 12/21 (57,1%) u pacjentów w wieku od 2 do <12 lat oraz 47/112 (42,0%) i 19/56 (33,9%) u pacjentów w wieku od 12 do <18 lat.
Potwierdzone duże krwawienie zgłoszono u 4 pacjentów (2,3%) w grupie przyjmującej dabigatran eteksylan i u 2 pacjentów (2,2%) w grupie otrzymującej standardowe leczenie. Nie było statystycznie istotnej różnicy dotyczącej czasu do wystąpienia pierwszego incydentu dużego krwawienia. U trzydziestu ośmiu pacjentów (21,6%) w grupie przyjmującej dabigatran eteksylan oraz 22 pacjentów (24,4%) w grupie otrzymującej standardowe leczenie wystąpił potwierdzony incydent krwawienia, przy czym większość z nich została sklasyfikowana jako małe krwawienia. Złożony punkt końcowy obejmujący potwierdzony incydent dużego krwawienia lub krwawienia klinicznie istotnego innego niż duże (występujące w trakcie leczenia) zgłoszono u 6 (3,4%) pacjentów z grupy przyjmującej dabigatran eteksylan oraz 3 (3,3%) pacjentów w grupie otrzymującej standardowe leczenie.

Przeprowadzono otwarte, prowadzone na jednej grupie, prospektywne kohortowe, wieloośrodkowe badanie fazy III (1160.108) w celu oceny bezpieczeństwa stosowania dabigatranu eteksylanu w zapobieganiu nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży od urodzenia do wieku poniżej 18 lat. Do tego badania mogli zostać włączeni pacjenci, którzy wymagali dalszego leczenia przeciwzakrzepowego z powodu występowania klinicznego czynnika ryzyka po zakończeniu wstępnego leczenia potwierdzonej ŻChZZ (przez co najmniej 3 miesiące) lub po zakończeniu badania DIVERSITY. Kwalifikujący się pacjenci otrzymywali dostosowane do wieku i masy ciała dawki dabigatranu eteksylanu w postaci farmaceutycznej odpowiedniej dla wieku (kapsułki, granulat powlekany lub roztwór doustny) dabigatranu eteksylanu do momentu ustąpienia klinicznego czynnika ryzyka lub przez maksymalnie 12 miesięcy. Pierwszorzędowe punkty końcowe badania obejmowały nawrót ŻChZZ, incydenty dużych i małych krwawień oraz śmiertelność (całkowitą i związaną z incydentami zakrzepowymi lub zakrzepowo-zatorowymi) w 6. i 12 miesiącu. Zdarzenia te były oceniane przez niezależną komisję rozstrzygającą, która nie wiedziała, jaki lek badany otrzymywał pacjent.
Ogółem do badania włączono 214 pacjentów; spośród nich 162 pacjentów było w grupie wiekowej 1 (od 12 do poniżej 18 lat), 43 pacjentów w grupie wiekowej 2 (od 2 do poniżej 12 lat), a 9 pacjentów w grupie wiekowej 3 (od urodzenia do wieku poniżej 2 lat). W okresie leczenia u 3 pacjentów (1,4%) wystąpił potwierdzony nawrót ŻChZZ w ciągu pierwszych 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Potwierdzone incydenty krwawień w okresie leczenia zgłaszano u 48 pacjentów (22,5%) w ciągu pierwszych 12 miesięcy. Większość incydentów krwawień stanowiły małe krwawienia. U 3 pacjentów (1,4%) potwierdzony incydent dużego krwawienia wystąpił w ciągu pierwszych 12 miesięcy.
U 3 pacjentów (1,4%) potwierdzone klinicznie istotne inne niż duże krwawienie zgłaszano w ciągu pierwszych 12 miesięcy. W trakcie leczenia nie wystąpił żaden zgon. W okresie leczenia u 3 pacjentów (1,4%) wystąpił zespół pozakrzepowy lub nasilenie zespołu pozakrzepowego w ciągu pierwszych 12 miesięcy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym dabigatran eteksylan ulega szybkiej i całkowitej przemianie do dabigatranu, który stanowi czynną postać leku w osoczu. Główną reakcją metaboliczną jest rozszczepienie proleku dabigatranu eteksylanu w drodze hydrolizy katalizowanej przez esterazę do substancji czynnej, dabigatranu. Bezwzględna dostępność biologiczna dabigatranu po podaniu doustnym produktu leczniczego zawierającego dabigatran eteksylan wynosiła około 6,5%.
Po doustnym podaniu dabigatranu eteksylanu u zdrowych ochotników profil farmakokinetyczny dabigatranu w osoczu charakteryzuje się szybkim zwiększeniem jego stężenia osoczowego z uzyskaniem C_{max} w ciągu 0,5 do 2,0 godzin po podaniu.

Wchłanianie

W badaniu oceniającym pooperacyjne wchłanianie dabigatranu eteksylanu po upływie 1-3 godzin od zabiegu chirurgicznego wykazano względnie powolne wchłanianie produktu w porównaniu do zdrowych ochotników, z jednostajnym przebiegiem zmian stężenia w osoczu w czasie, bez dużych wartości maksymalnego stężenia w osoczu. Produkt leczniczy osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 6 godzin od podania w okresie pooperacyjnym ze względu na oddziaływanie takich czynników, jak znieczulenie ogólne, porażenie mięśniówki przewodu pokarmowego i skutki zabiegu chirurgicznego, niezależnie od postaci, w jakiej występuje doustnie podawany produkt leczniczy.

W innym badaniu wykazano, że spowolnienie i opóźnienie wchłaniania ma miejsce na ogół wyłącznie w dniu operacji. W późniejszych dniach dabigatran szybko się wchłaniania, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 2 godzin po podaniu produktu leczniczego.

Pokarm nie wpływa na dostępność biologiczną dabigatranu eteksylanu, jednak wydłuża czas do uzyskania maksymalnego stężenia leku w osoczu o 2 godziny.

C_{max} i AUC były proporcjonalne do dawki.

W wyniku przyjęcia peletek bez otoczki kapsułki z hydroksypropylometylocelulozy (HPMC) biodostępność produktu leczniczego po podaniu doustnym może ulec zwiększeniu o 75% po podaniu dawki pojedynczej i 37% w stanie stacjonarnym, w porównaniu z produktem referencyjnym w postaci kapsułek. Z tego powodu w warunkach klinicznych należy zawsze zachować integralność kapsułek HPMC, aby uniknąć niezamierzonego zwiększenia biodostępności dabigatranu eteksylanu (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Zaobserwowano, że dabigatran wiąże się z ludzkimi białkami osocza w małym stopniu (34-35%), niezależnie od stężenia. Objętość dystrybucji dabigatranu wynosząca od 60 do 70 L przekraczała objętość całkowitej ilości wody zawartej w organizmie, co wskazuje na umiarkowaną dystrybucję tkankową dabigatranu.

Metabolizm

Badano metabolizm i wydalanie dabigatranu po dożylnym podaniu pojedynczej dawki dabigatranu znakowanego radioaktywnie u zdrowych mężczyzn. Po podaniu dożylnym wykryto, że znakowany radioaktywnie dabigatran wydala się przede wszystkim z moczem (85%). Z kałem uległo wydaleniu 6% podanej dawki. Stopień odzysku radioaktywności całkowitej wahał się od 88 do 94% podanej dawki w ciągu 168 godzin od jej podania.

Dabigatran ulega sprzęganiu, z powstaniem czynnych farmakologicznie acyloglukuronidów. Istnieją cztery izomery pozycyjne: 1-O, 2-O, 3-O i 4-O-acyloglukuronid; każdy z nich odpowiada za mniej niż 10% całkowitego stężenia dabigatranu w osoczu. Ślady innych metabolitów były wykrywalne wyłącznie przy użyciu metod analitycznych o wysokiej czułości. Dabigatran ulega wydaleniu przede wszystkim w postaci niezmienionej z moczem, z szybkością około 100 mL/minutę, odpowiednio do wskaźnika przesączania kłębuszkowego.

Eliminacja

Wartości stężenia dabigatranu w osoczu zmniejszały się dwuwykładniczo, przy czym średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił u zdrowych ochotników w podeszłym wieku 11 godzin.
Po podaniu wielokrotnym okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił od około 12 do 14 godzin. Okres półtrwania nie zależał od dawki. Okres półtrwania jest wydłużony u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zgodnie z tabelą 16.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek
W badaniach fazy I ekspozycja (AUC) na dabigatran po doustnym podaniu dabigatranu eteksylanu jest około 2,7 razy większa u dorosłych ochotników z umiarkowaną niewydolnością nerek (CrCL pomiędzy 30 a 50 mL/minutę) niż u osób bez niewydolności nerek.

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

Tabela 16: Okres półtrwania całkowitego dabigatranu u zdrowych pacjentów oraz pacjentów z niewydolnością nerek.

Wskaźnik przesączania kłębuszkowego (CrCL) [mL/minutę]	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)

Ponadto oceniono ekspozycję na dabigatran (w stężeniu minimalnym i maksymalnym) w prospektywnym, otwartym, randomizowanym badaniu farmakokinetycznym u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (zdefiniowanymi jako klirens kreatyniny [CrCL] 15-30 mL/minutę), którzy otrzymywali dabigatran eteksylan w dawce 75 mg dwa razy na dobę.
Wynikiem tego schematu była średnia geometryczna minimalnego stężenia, mierzonego bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki, wynosząca 155 ng/mL (gCV 76,9%) oraz średnia geometryczna maksymalnego stężenia, mierzonego dwie godziny po podaniu ostatniej dawki, wynosząca 202 ng/mL (gCV 70,6%).

Klirens dabigatranu w wyniku hemodializy badano u 7 dorosłych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek bez migotania przedsionków. Dializa trwała 4 godziny, tempo przepływu dializatu wynosiło 700 mL/minutę, a tempo przepływu krwi wynosiło 200 mL/minutę lub 350-390 mL/minutę. Usunięto odpowiednio od 50% do 60% stężenia dabigatranu. Ilość substancji usunięta podczas dializy jest proporcjonalna do tempa przepływu krwi aż do wartości 300 mL/minutę. Działanie przeciwzakrzepowe dabigatranu uległo zmniejszeniu wraz ze spadającym stężeniem dabigatranu w osoczu. Dializa nie miała wpływu na stosunek PK/PD.

Pacjenci w podeszłym wieku
Specjalne badania farmakokinetyczne fazy I przeprowadzone z udziałem pacjentów w podeszłym wieku wykazały zwiększenie AUC o 40-60% i zwiększenie C_{max} o ponad 25% w porównaniu do młodych pacjentów.

Wpływ wieku na ekspozycję na dabigatran potwierdzono w badaniu RE-LY, w którym obserwowano wyższe o około 31% stężenia minimalne u pacjentów w wieku ≥75 lat oraz o około 22% niższe stężenia minimalne u pacjentów w wieku <65 lat w porównaniu do pacjentów w wieku pomiędzy 65 i 75 lat (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby
U 12 dorosłych pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopnia B wg klasyfikacji Childa-Pugha) nie stwierdzono zmian w ekspozycji na dabigatran w porównaniu do 12 pacjentów z grupy kontrolnej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Masa ciała
Minimalne stężenia dabigatranu były o około 20% niższe u dorosłych pacjentów o masie ciała > 100 kg w porównaniu do pacjentów o masie ciała 50-100 kg. Większość pacjentów (80,8%) mieściła się w kategorii wagowej ≥50 kg i <100 kg bez wyraźnej różnicy (patrz punkty 4.2 i 4.4). Dane kliniczne u dorosłych pacjentów o masie ciała <50 kg są ograniczone.

Płeć
U pacjentek płci żeńskiej w badaniach prewencji pierwotnej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej całkowita ekspozycja na substancję czynną była około 40% do 50% większa. Modyfikowanie dawki nie jest zalecane.

Pochodzenie etniczne
Nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic pomiędzy pacjentami rasy białej, czarnej, pochodzenia latynoamerykańskiego, rasy żółtej pod względem właściwości farmakokinetycznych

i farmakodynamicznych dabigatranu.

Dzieci i młodzież
Doustne podawanie dabigatranu eteksylanu zgodnie ze zdefiniowanym w protokole algorytmem dawkowania prowadziło do ekspozycji w zakresie obserwowanym u dorosłych z ZŻG / ZP. W oparciu o zbiorczą analizę danych farmakokinetycznych z badań DIVERSITY i 1160.108 obserwowana średnia geometryczna najmniejszej ekspozycji wynosiła 53,9 ng/mL, 63,0 ng/mL i 99,1 ng/mL odpowiednio u dzieci i młodzieży z ŻChZZ w wieku od 0 do <2 lat, od 2 do <12 lat oraz od 12 do <18 lat.

Interakcje farmakokinetyczne
Badania nad interakcjami *in vitro* nie wykazały zahamowania ani indukcji głównych izoenzymów cytochromu P450. Wynik ten potwierdziły badania przeprowadzone *in vivo* z udziałem zdrowych ochotników, u których nie stwierdzono jakichkolwiek interakcji pomiędzy omawianym produktem leczniczym a następującymi substancjami czynnymi: atorwastatyną (CYP3A4), digoksyną (interakcja z białkiem transportowym P-gp) i diklofenakiem (CYP2C9).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Skutki stosowania produktu leczniczego obserwowane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym wynikały z nasilonego działania farmakodynamicznego dabigatranu.

Obserwowano wpływ na płodność samic w postaci zmniejszenia liczby zagnieżdżeń zapłodnionego jaja i zwiększenia częstości utraty zapłodnionego jaja przed zagnieżdżeniem po dawce 70 mg/kg masy ciała (co odpowiada 5-krotnie wyższemu poziomowi ekspozycji w osoczu w porównaniu z pacjentami). Po dawkach toksycznych dla matek (odpowiadających od 5- do 10-krotnie wyższemu poziomowi ekspozycji w osoczu w porównaniu z pacjentami) u szczurów i królików obserwowano zmniejszenie masy ciała płodu i żywotności zarodka oraz zwiększenie liczby wad rozwojowych płodów. W badaniach pre- i postnatalnych zaobserwowano zwiększenie umieralności płodów po dawkach toksycznych dla samic (odpowiadających poziomowi ekspozycji w osoczu 4-krotnie wyższemu niż obserwowany u pacjentów).

W badaniu toksyczności u młodych szczurów Han Wistar umieralność była związana z incydentami krwawienia przy ekspozycji podobnej do tej, przy której krwawienie 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 siłą mechaniczną wywieraną podczas podawania produktu leczniczego. Dane z badania toksyczności u młodych nie wykazały zwiększonej wrażliwości na toksyczność ani specyficznej dla młodych zwierząt toksyczności.

W badaniach toksykologicznych w całym okresie życia u szczurów i myszy nie stwierdzono dowodów na potencjalne działanie guzotwórcze dabigatranu po podaniu maksymalnych dawek do 200 mg/kg masy ciała.

Dabigatran, czynna cząstka dabigatranu eteksylanu (w postaci mezylanu) nie ulega rozpadowi w środowisku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki
Kwas winowy (peletki)

Hypromeloza (6 mPa*s)
Hydroksypropyloceluloza (470 mPa*s)
Talk

Osłonka kapsułki
Tytanu dwutlenek (E 171)
Karagen
Potasu chlorek
Hypromeloza (typ 2910)

Tusz
Szelak
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blister:
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

Pojemnik:
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.
Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister perforowany, jednodawkowy, zdzieralny z folii OPA/Aluminium/PE+DES//Aluminium/PE zawierający: 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 lub 100 x 1 kapsułek twardych lub opakowania zbiorcze zawierające 100 (2 opakowania po 50 x 1) lub 180 (3 opakowania po 60 x 1) kapsułek twardych, w tekturowym pudełku.

Pojemnik HDPE z wieczkiem z PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci zawierający 60 kapsułek twardych lub 3 pojemniki po 60 kapsułek twardych, w tekturowym pudełku.

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

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5

27472 Cuxhaven
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nr pozwolenia 28178

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.12.2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08/2026