

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TELEXER, 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.

Kapsułki z niebieskim wieczkiem i białym korpusem rozmiaru 0 (długości około 21,7 mm), wypełnione żółtawymi peletkami. Na wieczku znajduje się nadrukowane logo firmy Gedeon Richter, na korpusie symbol „150”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. NVAf – *non-valvular atrial fibrillation*), z jednym lub więcej czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający atak niedokrwienny (ang. TIA – *transient ischemic attack*); wiek ≥ 75 lat; niewydolność serca (klasa $\geq$ II wg NYHA); cukrzyca; nadciśnienie tętnicze.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZZG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz prewencja nawrotów ZZG i ZP u osób dorosłych.

Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej – ŻChZZ (ang. VTE – *venous thromboembolic events*) 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 Telexer w postaci kapsułek może być stosowany u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 8 lat lub starszych, którzy potrafią połykać kapsułki w całości.

U dzieci w wieku poniżej 12 lat, można stosować inne dostępne na rynku postaci farmaceutyczne dabigatranu eteksylanu (np. granulki powlekane), gdy tylko będą one zdolne do połykania pokarmów miękkich. Dawka 75 mg produktu leczniczego Telexer nie jest dostępna, dlatego u dorosłych pacjentów, u których zaleca się zmniejszenie dawki, należy zastosować inne dostępne na rynku produkty lecznicze zawierające dabigatran eteksylan w dawce 75 mg.

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

Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF z jednym lub więcej czynnikami ryzyka (SPAF – zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)
Leczenie ZZG i ZP oraz prewencja nawrotów ZZG i ZP u osób dorosłych (ZZG/ZP)

Zalecane dawki dabigatranu eteksylanu we wskazaniach zapobiegania udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZZG i ZP przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1: Zalecenia dotyczące dawkowania w zapobieganiu udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZZG i ZP

	Zalecenia dotyczące dawkowania
Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF z jednym lub więcej czynnikami ryzyka (SPAF – zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)	300 mg dabigatranu eteksylanu w postaci jednej kapsułki o mocy 150 mg dwa razy na dobę
Leczenie ZZG i ZP oraz prewencja nawrotów ZZG i ZP u osób dorosłych (ZZG/ZP)	300 mg dabigatranu eteksylanu w postaci jednej kapsułki o mocy 150 mg dwa razy na dobę po terapii lekiem przeciwzakrzepowym podawanym pozajelitowo przez przynajmniej 5 dni
<u>Zalecane zmniejszenie dawki</u>	
Pacjenci w wieku ≥ 80 lat	dobowa dawka dabigatranu eteksylanu 220 mg
Pacjenci jednocześnie przyjmujący werapamil	przyjmowana w postaci jednej kapsułki o mocy 110 mg dwa razy na dobę
<u>Zmniejszenie dawki do rozważenia</u>	
Pacjenci w wieku 75-80 lat	Dobową dawkę dabigatranu eteksylanu 300 mg lub 220 mg należy ustalić w oparciu o indywidualną ocenę ryzyka powstawania powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz ryzyka krwawień.
Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCL 30-50 ml/minutę)	
Pacjenci z zapaleniem błony śluzowej żołądka, zapaleniem błony śluzowej przełyku, refluksem żołądkowo-przełykowym	
Inni pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawień	

W prewencji ZZG/ZP dawkę dabigatranu eteksylanu wynoszącą 220 mg przyjmowaną w postaci jednej kapsułki o mocy 110 mg dwa razy na dobę zaleca się w oparciu o analizy farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, dawka ta nie została przebadana w warunkach klinicznych. Więcej informacji patrz punkty 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2.

W przypadku nietolerancji dabigatranu eteksylanu należy poinstruować pacjentów o konieczności natychmiastowej konsultacji z lekarzem prowadzącym w celu zmiany produktu leczniczego na inny akceptowalny produkt leczniczy stosowany w prewencji udaru i zatorowości systemowej związanych z migotaniem przedsionków lub w ZZG/ZP.

Ocena czynności nerek przed i w trakcie leczenia dabigatranu 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 dabigatranu eteksylanem należy ocenić czynność nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny (CrCL) w celu wykluczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (np. $\text{CrCL} < 30$ 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 niektórych produktów leczniczych).

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

- Podczas leczenia dabigatranu eteksylanem czynność nerek należy oceniać co najmniej raz w roku lub częściej w razie potrzeby w wybranych sytuacjach klinicznych, gdy podejrzewa się osłabienie lub pogorszenie czynności nerek (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania niektórych produktów leczniczych).

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

Czas stosowania

Czas stosowania dabigatranu eteksylanu we wskazaniach zapobiegania udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZZG i ZP przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2: Czas stosowania w przypadku zapobiegania udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZZG/ZP

Wskazanie	Czas stosowania
Zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków	Leczenie należy kontynuować długotrwale.
ZZG/ZP	Czas trwania terapii powinien być ustalany indywidualnie na podstawie starannej oceny stosunku korzyści z leczenia i ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.4). Decyzja o krótkim czasie trwania terapii (przynajmniej 3 miesiące) powinna opierać się na przejściowych czynnikach ryzyka (np. niedawny zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie), natomiast dłuższa terapia powinna być stosowana w przypadku stałych czynników ryzyka lub idiopatycznej ZZG lub ZP.

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 pominiętą dawkę.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełniania pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania dabigatranu eteksylanu

Nie należy przerywać leczenia dabigatranu 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).

Zmiana leczenia

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

Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na dabigatranu 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 (ang. UFH – *Unfractionated Heparin*)) (patrz punkt 4.5).

Z dabigatranu eteksylanu na antagonistę witaminy K (ang. VKA – *Vitamin K Antagonists*):
Należy dostosować czas rozpoczęcia stosowania VKA na podstawie CrCL w następujący sposób:

- CrCL ≥ 50 ml/minutę, rozpocząć stosowanie VKA 3 dni przed przerwaniem stosowania dabigatranu eteksylanu,
- CrCL ≥ 30 - < 50 ml/minutę, rozpocząć stosowanie VKA 2 dni przed przerwaniem stosowania dabigatranu eteksylanu.

Dabigatranu 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 dabigatranu eteksylanem na przynajmniej 2 dni. Do tego czasu wartości pomiaru INR powinny być interpretowane z ostrożnością.

Z leczenia VKA na dabigatranu eteksylan:

Należy przerwać stosowanie VKA. Podawanie dabigatranu eteksylanu należy rozpocząć, jak tylko INR wyniesie $< 2,0$.

Kardiowersja (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Pacjenci mogą kontynuować stosowanie dabigatranu eteksylanu podczas kardiowersji.

Ablacja cewnikowa w migotaniu przedsionków (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Ablację cewnikową można przeprowadzać u pacjentów stosujących leczenie dabigatranu eteksylanem 150 mg dwa razy na dobę. Nie ma konieczności przerwania leczenia dabigatranu eteksylanem (patrz punkt 5.1).

Przełaskowa interwencja wieńcowa z implantacją stentów (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Dabigatranu eteksylan można stosować w skojarzeniu z leczeniem przeciwplatek w pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków poddawanych przełaskowej interwencji wieńcowej z implantacją stentów po osiągnięciu hemostazy (patrz punkt 5.1).

Szczegółne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Modyfikacja dawki w tej populacji, patrz tabela 1 powyżej.

Pacjenci z ryzykiem krwawienia

Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (patrz punkty 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2) należy ściśle monitorować (w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości). Dostosowanie dawki zależy od decyzji lekarza po ocenie potencjalnych korzyści i zagrożeń u danego pacjenta (patrz tabela 1 powyżej). Test krzepliwości (patrz punkt 4.4) może być pomocny w określeniu pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, spowodowanym nadmierną ekspozycją na dabigatran.

W przypadku nadmiernej ekspozycji na dabigatran u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia zaleca się stosowanie zmniejszonej dawki 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę. W przypadku wystąpienia klinicznie znaczącego krwawienia należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

U pacjentów z zapaleniem żołądka, przełyku lub refluksem żołądkowo-przełykowym należy rozważyć zmniejszenie dawki ze względu na zwiększone ryzyko dużego krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz tabela 2 powyżej oraz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

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

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (CrCL $50 \leq 80$ ml/minutę). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCL 30-50 ml/minutę) zalecana dawka dabigatranu eteksylanu również wynosi 300 mg w postaci jednej kapsułki 150 mg dwa razy na dobę. Jednakże u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka krwawień 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 ściśle monitorowanie kliniczne.

Stosowanie dabigatranu eteksylanu ze słabo do umiarkowanie działającymi inhibitorami P-glikoproteiny (P-gp), tj. amiodaronem, chinidyną lub werapamilem

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

Zaleca się zmniejszenie dawki u pacjentów otrzymujących jednocześnie werapamil (patrz tabela 2 powyżej oraz punkty 4.4 i 4.5). W takim przypadku dabigatranu eteksylan i werapamil powinny być przyjmowane jednocześnie.

Masa ciała

Nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2), jednak zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna pacjentów o masie ciała < 50 kg (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 w prewencji udarów i zatorowości systemowej u pacjentów z NVAF.

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.

Dabigatranu 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 3. 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 3: 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 dobową 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 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*

*Dawka 75 mg produktu Telexer nie jest dostępna, dlatego nie jest odpowiednia dla wyżej wymienionych grup pacjentów. U tych pacjentów należy stosować inne produkty lecznicze zawierające dabigatranu eteksylan w dawce 75 mg.

Ocena czynności nerek przed i w trakcie leczenia dabigatranu eteksylanem

Przed rozpoczęciem leczenia należy wyliczyć szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) na podstawie wzoru Schwartz (metodę stosowaną do oceny stężenia kreatyniny należy uzgodnić z lokalnym laboratorium).

Stosowanie dabigatranu eteksylanu u dzieci i młodzieży z eGFR < 50 ml/minutę/1,73m² jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjentów z eGFR ≥ 50 ml/minutę/1,73 m² należy leczyć dawką zgodnie z tabelą 3.

Podczas leczenia czynność nerek należy oceniać w niektórych sytuacjach klinicznych, gdy podejrzewa się osłabienie lub pogorszenie czynności nerek (takie jak hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania niektórych produktów leczniczych itp.).

Czas stosowania

Czas trwania terapii 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 stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania dabigatranu eteksylanu

Nie należy przerywać leczenia dabigatranu 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 dabigatranu eteksylanu na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo (patrz punkt 4.5).

Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na dabigatranu 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 (ang. UFH – *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 dabigatranu eteksylanem.

Dabigatranu 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 dabigatranu eteksylanem na przynajmniej 2 dni. Do tego czasu wartości pomiaru INR powinny być interpretowane z ostrożnością.

Z leczenia VKA na dabigatranu 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 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 ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/minutę}$) u dorosłych pacjentów
- $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/minutę/1,73 m}^2$ u dzieci i młodzieży
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie
- Zmiana lub schorzenie uważane za istotny czynnik ryzyka dużego krwawienia, w tym obecne lub niedawne owrzodzenie w obrębie przewodu pokarmowego, 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-żylnie, tętniaki naczyniowe lub istotne nieprawidłowości naczyniowe w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu
- Leczenie skojarzone z jakimikolwiek innymi lekami przeciwzakrzepowymi np. niefrakcjonowaną heparyną (UHF), 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 UHF jest podawana w dawkach niezbędnych do podtrzymania drożności cewników w naczyniach centralnych żylnych lub naczyniach tętniczych lub kiedy UHF 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 eteksyłanu 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).

W badaniach klinicznych stosowanie dabigatranu eteksyłanu wiązało się z wyższym odsetkiem dużych krwawień z przewodu pokarmowego. Zwiększone ryzyko obserwowano u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) leczonych dawką 150 mg dwa razy na dobę. Inne czynniki ryzyka (patrz również tabela 4) obejmują leczenie skojarzone z lekami hamującymi agregację płytek krwi, takimi jak kłopidogrel i kwas acetylosalicylowy (ASA) lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), jak również występowanie zapalenia przełyku, żołądka lub refluksu żołądkowo-przełykowego.

Czynniki ryzyka

W tabeli 4 podsumowano czynniki mogące zwiększać ryzyko krwotoku.

Tabela 4: Czynniki mogące zwiększać ryzyko krwotoku.

	Czynnik ryzyka
Czynniki farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Wiek ≥ 75 lat

Czynniki zwiększające stężenia osoczowe dabigatranu	<u>Główne:</u> • 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) <u>Dodatkowe:</u> • Niska masa ciała (< 50 kg) u dorosłych pacjentów
Interakcje farmakodynamiczne (patrz punkt 4.5)	• ASA i inne leki hamujące agregację 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 krzepliwości • Małopłytkowość lub zaburzenia czynności płytek krwi • Niedawna biopsja lub duży uraz • Bakteryjne zapalenie wsierdza • 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

Uszkodzenia, schorzenia, zabiegi i (lub) leczenie farmakologiczne (takie jak NPLZ, leki przeciwplatekcyjne, SSRI i SNRI, patrz punkt 4.5), które istotnie zwiększają ryzyko dużego krwawienia, wymagają starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka. Dabigatranu eteksylan należy podawać tylko 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 dabigatranu 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 4 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 stosowania dabigatranu eteksylanu

U pacjentów, u których wystąpi ostra niewydolność nerek, należy przerwać leczenie dabigatranu 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 trombinowego krzepnięcia w rozcieńczonym osoczu (dTT), ekarynowy czas krzepnięcia (ECT) i czas kaolinowo-kefalinowy (APTT) 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 dabigatranu eteksylan badanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) nie daje wiarygodnych wyników i zgłaszano przypadki uzyskania wyników fałszywie podwyższonych. Dlatego nie należy wykonywać badania INR.

Tabela 5 przedstawia najniższe progowe wartości badań krzepnięcia u dorosłych pacjentów, które mogą wskazywać na zwiększone ryzyko krwawienia. Odpowiedne wartości progowe u dzieci i młodzieży nie są znane (patrz punkt 5.1).

Tabela 5: Najniższe progowe wartości badań krzepnięcia u dorosłych pacjentów, które mogą wskazywać na zwiększone ryzyko krwawienia.

Badanie (najniższa wartość)	Wskazanie
	Prewencja udarów mózgu w migotaniu przedsionków i ŻŻG/ZP
dTT [ng/mL]	> 200
ECT [x-krotność górnego limitu normy]	> 3
APTT [x-krotność górnego limitu normy]	> 2
INR	Nie należy wykonywać

Stosowanie produktów leczniczych fibrynolitycznych w leczeniu ostrego udaru niedokrwienego mózgu

Stosowanie produktów leczniczych fibrynolitycznych w leczeniu ostrego udaru niedokrwienego 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 leczenia dabigatranu eteksylanem, poddawani zabiegom chirurgicznym lub procedurom inwazyjnym są w grupie zwiększonego ryzyka krwawienia. Zabiegi chirurgiczne mogą zatem wymagać doraźnego przerwania leczenia dabigatranu eteksylanem.

Pacjenci mogą kontynuować stosowanie dabigatranu eteksylanu podczas kardiowersji. Nie ma konieczności przerwania leczenia dabigatranu eteksylanem (150 mg dwa razy na dobę) u pacjentów poddawanych ablacji cewnikowej w migotaniu przedsionków (patrz punkt 4.2).

Należy zachować ostrożność w przypadku doraźnego przerwania leczenia z powodu zabiegów inwazyjnych, 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 dabigatranu 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 6 podsumowano zasady dotyczące przerywania 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/minucie)	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 7.

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

Czynność nerek (eGFR w ml/minutę/1,73 m 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 krwaków 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 krwaków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych.

Faza pooperacyjna

Leczenie dabigatranu eteksylanem należy wznowić/rozpocząć 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 lek, a zwłaszcza pacjentów ze zaburzoną czynnością nerek (patrz również tabela 4).

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.

Zaburzenia czynności wątroby

Z udziału w głównych badaniach wykluczano 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 dabigatranu eteksylan, u pacjentów z zakrzepicą ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczeniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β_2 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.

Zawał mięśnia sercowego (ang. *Myocardial Infarction* – MI)

W badaniu III fazy RE-LY (prewencja udarów mózgu w migotaniu przedsionków, patrz punkt 5.1) całkowity odsetek zawałów mięśnia sercowego wynosił 0,82, 0,81 oraz 0,64% na rok u pacjentów otrzymujących odpowiednio dabigatranu eteksylan w dawce 110 mg dwa razy na dobę, 150 mg dwa razy na dobę oraz warfarynę, a zwiększenie ryzyka względnego dabigatranu w porównaniu do warfaryny wynosiło 29% i 27%. Niezależnie od stosowanego leczenia, najwyższe ryzyko bezwzględne zawału mięśnia sercowego obserwowano w następujących podgrupach, o porównywalnym ryzyku względnym: pacjenci z wcześniejszym zawałem mięśnia sercowego, pacjenci w wieku ≥ 65 lat z cukrzycą lub chorobą wieńcową, pacjenci z frakcją wyrzutową lewej komory serca $< 40\%$ oraz pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Ponadto podwyższone ryzyko zawału mięśnia sercowego obserwowano u pacjentów przyjmujących jednocześnie ASA plus kłopidogrel lub tylko kłopidogrel.

W trzech badaniach fazy III dotyczących ZZG/ZP kontrolowanych czynnym leczeniem wyższy wskaźnik zawału mięśnia sercowego obserwowano u pacjentów, którzy otrzymywali dabigatranu eteksylan niż u chorych otrzymujących warfarynę: odpowiednio 0,4% i 0,2% w krótkoterminowych badaniach RE-COVER i RE-COVER II; oraz 0,8% vs. 0,1% w długoterminowym badaniu RE-MEDY. W tym badaniu wzrost był statystycznie istotny ($p=0,022$).

W badaniu RE-SONATE, w którym porównywano dabigatranu eteksylan do placebo, wskaźnik występowania zawału u pacjentów otrzymujących dabigatranu eteksylan i placebo wynosił odpowiednio 0,1% i 0,2%.

Pacjenci z czynną chorobą nowotworową (ZZG/ZP, dzieci i młodzież z ŻChZZ)

Nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z ZZG/ZP i czynną 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 specyficznych grup dzieci i młodzieży, np. pacjentów z chorobą jelita cienkiego, w przebiegu której wchłanianie może być zaburzone, należy rozważyć stosowanie leku przeciwwakrzepowego podawanego pozajelitowo.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje za pośrednictwem białek transportowych

Dabigatranu eteksylan jest substratem transportera błonowego P-gp. Oczekuje się, że jednoczesne podawanie inhibitorów P-gp (patrz tabela 8) spowoduje zwiększone stężenie osoczowe dabigatranu.

Jeśli nie podano inaczej, podczas jednoczesnego podawania dabigatranu z silnymi inhibitorami P-gp zaleca się ściśle 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 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 odpowiednio o 2,38 razy i 2,35 razy po podaniu doustnej jednorazowej dawki 400 mg oraz odpowiednio o 2,53 razy i 2,49 razy 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 <i>in vitro</i> 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.
<i>Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane.</i>	
Takrolimus	W badaniach <i>in vitro</i> 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.
<i>Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania (patrz punkty 4.2 i 4.4).</i>	
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} o około 2,8 razy i AUC o około 2,5 razy). Wynik ten ulegał stopniowemu zmniejszaniu po podawaniu postaci o przedłużonym uwalnianiu (zwiększenie C_{max} o około 1,9 razy i AUC o około 1,7 razy) lub po podawaniu dawek wielokrotnych werapamilu (zwiększenie C_{max} o około 1,6 razy i AUC około 1,5 razy). Nie stwierdzono żadnych istotnych interakcji podczas podawania werapamilu 2 godziny po dabigatranu eteksylenie (wzrost C_{max} o około 1,1 razy i AUC o około 1,2 razy). 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 o około 1,6 razy i 1,5 razy. 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 1000 mg. Dabigatranu 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, o około 1,53 razy i 1,56 razy 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 dabigatranu 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 razy i 1,95 razy. 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 razy. 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 o 1,49 razy i 1,65 razy odpowiednio w porównaniu z dabigatranu eteksylanem w monoterapii. Kiedy dawka nasycająca 180 mg tikagreloru była podana 2 godziny po dawce 110 mg dabigatranu eteksylanu (w stanie stacjonarnym), wzrost wartości $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dla dabigatranu został obniżony do 1,27 razy i 1,23 razy odpowiednio w porównaniu z dabigatranu 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 o 1,26 razy i 1,29 razy w porównaniu z dabigatranu 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.
<i><u>Induktory P-gp</u></i>	
<i>Należy unikać jednoczesnego stosowania.</i>	
np. ryfampicyna lub ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepina lub fenytoina	Jednoczesne podawanie tych leków może 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.
<i><u>Inhibitory proteazy, takie jak rytonawir</u></i>	
<i>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania.</i>	
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 dabigatranu eteksylanem.

<u>Substrat P-gp</u>	
Digoksyna	Gdy dabigatranu 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 dabigatranu eteksylanem: produkty lecznicze przeciwzakrzepowe takie jak niefrakcjonowane heparyny (ang. UFH – *Unfractionated Heparin*), heparyny niskocząsteczkowe (ang. LMWH – *Low Molecular Weight Heparins*) i pochodne heparyny (fondaparynuks, desyrydyna), 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).

Z danych uzyskanych z badania III fazy RE-LY (patrz punkt 5.1) obserwowano, że jednoczesne stosowanie innych doustnych lub pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych zarówno z dabigatranu eteksylanem, jak i warfaryną powoduje wzrost częstości występowania dużych krwawień średnio o 2,5 razy, głównie związanych ze zmianą leczenia lekami przeciwzakrzepowymi na inne (patrz punkt 4.3). Ponadto zaobserwowano, że jednoczesne stosowanie leków przeciwplatek, kwasu acetylosalicylowego lub kłopidogrelu zarówno z dabigatranu eteksylanem, jak i warfaryną średnio podwajało ryzyko dużych krwawień (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 9: Interakcje z produktami leczniczymi przeciwzakrzepowymi i produktami leczniczymi hamującymi agregację płytek

NLPZ	W trakcie jednoczesnego podawania NLPZ w krótkotrwałym leczeniu bólu z dabigatranu eteksylanem nie obserwowano zwiększonego ryzyka krwawienia. Podczas stosowania przewlekłego 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 skojarzone podawanie dabigatranu eteksylanu i kłopidogrelu nie powodowało dalszego wydłużania czasu krzepnięcia krwi metodą kapilarową w porównaniu do monoterapii kłopidogrelem. Ponadto wartości $AUC_{\tau,ss}$ oraz $C_{max,ss}$ dla dabigatranu i pomiary krzepliwości jako oddziaływania dabigatranu lub hamowania agregacji płytek jako oddziaływania kłopidogrelu pozostawały zasadniczo niezmienione, kiedy porównywano leczenie skojarzone do odpowiadających mu monoterapii. Po użyciu dawki nasycającej 300 mg lub 600 mg kłopidogrelu $AUC_{\tau,ss}$ 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 dabigatranu 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 dabigatranu 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 10: Inne interakcje

<u>Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny (SNRI)</u>	
SSRI, SNRI	SSRI i SNRI spowodowały wzrost ryzyka krwawień w badaniu RE-LY we wszystkich leczonych grupach.
<u>Substancje wpływające na pH żołądka</u>	
Pantoprazol	W trakcie jednoczesnego podawania produktu leczniczego Telexer z pantoprazolem stwierdzono zmniejszenie AUC dabigatranu o około 30%. Pantoprazol i inne inhibitory pompy protonowej (PPI) podawano jednocześnie z produktem leczniczym Telexer w badaniach klinicznych. Nie zaobserwowano wpływu tego skojarzenia na skuteczność leczenia dabigatranu eteksylanem.
Ranitydyna	Podawanie ranitydyny jednocześnie z dabigatranu eteksylanem nie wywierało istotnego klinicznie wpływu na stopień wchłaniania dabigatranu.

Interakcje związane z właściwościami metabolicznymi dabigatranu eteksylanu i dabigatranu
Dabigatranu 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 produktem leczniczym Telexer.

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Telexer u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Produktu leczniczego Telexer nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie ma danych klinicznych dotyczących wpływu dabigatranu na dzieci podczas karmienia piersią. Podczas leczenia produktem leczniczym Telexer 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 (reprezentującej 5-krotnie wyższy poziom 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 (reprezentujących od 5- do 10-krotnie wyższy poziom ekspozycji w osoczu w porównaniu z pacjentami) u szczurów i królików stwierdzono zmniejszenie masy ciała i przeżywalności płodów, łącznie ze zwiększeniem liczby wad rozwojowych płodów. W badaniach pre- i postnatalnych zaobserwowano zwiększenie umieralności płodów po dawkach toksycznych dla samic (dawki odpowiadające 4-krotnie wyższemu poziomowi ekspozycji niż obserwowany u pacjentów).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Dabigatranu eteksylan oceniano w badaniach klinicznych łącznie u około 64 000 pacjentów, spośród nich około 35 000 pacjentów było leczonych dabigatranu eteksylanem.

Ogółem działania niepożądane występowały u 22% pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych w zapobieganiu udarom i zatorowości systemowej (leczenie długotrwałe przez okres do 3 lat), 14% pacjentów poddanych leczeniu z powodu ZZG/ZP i 15% pacjentów leczonych w ramach prewencji ZZG/ZP.

Najczęściej obserwowanym zdarzeniem były krwawienia, występujące u około 16,6% pacjentów z migotaniem przedsionków długotrwałe leczonych w zapobieganiu udarom i zatorowości systemowej oraz u 14,4% dorosłych pacjentów poddanych leczeniu z powodu ZZG/ZP. Ponadto w badaniu REMEDY (dorośli pacjenci) dotyczącym prewencji ZZG/ZP oraz w badaniu RE-SONATE (dorośli pacjenci) dotyczącym prewencji ZZG/ZP krwawienie wystąpiło u odpowiednio 19,4% i 10,5% pacjentów.

Ze względu na niemożność porównania populacji pacjentów leczonych z powodu trzech wskazań oraz uwzględnienie przypadków krwawień w kilku klasach klasyfikacji układów i narządów (ang. SOC – *System Organ Classes*), podsumowanie przypadków dużych i jakichkolwiek krwawień z podziałem na wskazania zostało zamieszczone poniżej w tabelach 12-15.

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 kalectwa, a nawet zgonu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 11 przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowane podczas badań i wynikające z danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu we wskazaniach zapobiegania udarom zakrzepowo-zatorowym oraz zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków oraz badań w leczeniu ZZG/ZP i prewencji ZZG/ZP 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 ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 11: Działania niepożądane

	Częstość	
Klasyfikacja układów i narządów / Zalecany termin	Profilaktyka udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków	Leczenie ZZG/ZP prewencja ZZG/ZP
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 lek	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 do 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 żylaków 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
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często	Niezbyt często
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często	Niezbyt często
Wzrost 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 wewnętrzzaszkowy	Rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
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 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 dabigatranu 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 produkty lecznicze 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).

Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i z jednym lub więcej czynnikami ryzyka (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

W tabeli 12 przedstawiono epizody krwawienia w podziale na duże i wszystkie krwawienia w kluczowym badaniu w zapobieganiu udarom zakrzepowo-zatorowym oraz zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków.

Tabela 12: Epizody krwawienia w badaniu w zapobieganiu udarom zakrzepowo-zatorowym oraz zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków

	Dabigatranu eteksylan 110 mg dwa razy na dobę	Dabigatranu eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci randomizowani	6 015	6 076	6 022
Duże krwawienie	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Krwawienie wewnątrzczaszkowe	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77%)
Krwawienie z przewodu pokarmowego	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09%)
Krwawienie ze skutkiem śmiertelnym	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Małe krwawienie	1 566 (13,16 %)	1 787 (14,85 %)	1 931 (16,37%)
Każde krwawienie	1 759 (14,78 %)	1 997 (16,60 %)	2 169 (18,39%)

U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej dabigatranu eteksylan 110 mg dwa razy na dobę lub 150 mg dwa razy na dobę występowało znamienne niższe ryzyko zagrażającego życiu krwawienia i krwawienia wewnątrzczaszkowego w porównaniu do warfaryny [$p < 0,05$]. Obie dawki dabigatranu eteksylanu powodowały również znamienne niższy odsetek łącznych krwawień. U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej 110 mg dabigatranu eteksylanu dwa razy na dobę występowało znamienne niższe ryzyko dużych krwawień w porównaniu do warfaryny (współczynnik ryzyka 0,81 [$p=0,0027$]). U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej 150 mg dabigatranu eteksylanu dwa razy na dobę występowało znamienne wyższe ryzyko dużego krwawienia z przewodu pokarmowego w porównaniu do warfaryny (współczynnik ryzyka 1,48 [$p=0,0005$]). Działanie to obserwowano głównie u pacjentów w wieku ≥ 75 lat.

Korzyść kliniczna dabigatranu pod względem zapobiegania udarom i zatorowości systemowej oraz zmniejszone ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego w porównaniu do warfaryny występowała we wszystkich indywidualnych podgrupach pacjentów, tj. pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w podeszłym wieku, przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze, takie jak produkty lecznicze przeciwplatekcyjne lub inhibitory P-gp. Mimo iż niektóre podgrupy pacjentów są w grupie podwyższonego ryzyka występowania dużego krwawienia w przypadku stosowania produktu leczniczego przeciwzakrzepowego, nadmierne ryzyko krwawienia w przypadku dabigatranu wynika z krwawienia z przewodu pokarmowego, które występuje na ogół w ciągu pierwszych 3-6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia dabigatranu eteksylanem.

Leczenie ZZG i ZP oraz prewencja nawrotów ZZG i ZP u osób dorosłych (leczenie ZZG/ZP)

Tabela 13 przedstawia łącznie przypadki krwawień w kluczowych badaniach RE-COVER i RECOVER II, których przedmiotem było leczenie ZZG i ZP. Łącznie w obu badaniach pierwszorzędowe punkty końcowe bezpieczeństwa, tj. duże krwawienie, duże lub klinicznie istotne krwawienie oraz jakiegokolwiek krwawienie, występowały istotnie rzadziej niż w przypadku warfaryny na nominalnym poziomie alfa wynoszącym 5%.

Tabela 13: Przypadki krwawień w badaniach RE-COVER i RE-COVER II, których przedmiotem było leczenie ZZG i ZP

	Dabigatranu eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna	Współczynnik ryzyka względem warfaryny (95% przedział ufności)
Pacjenci objęci analizą bezpieczeństwa	2 456	2 462	
Duże krwawienia	24 (1,0%)	40 (1,6%)	0,60 (0,36; 0,99)
Krwawienie śródczaszkowe	2 (0,1 %)	4 (0,2%)	0,50 (0,09; 2,74)
Duże krwawienie w obrębie układu pokarmowego	10 (0,4 %)	12 (0,5%)	0,83 (0,36; 1,93)
Krwawienie zagrożające życiu	4 (0,2 %)	6 (0,2%)	0,66 (0,19; 2,36)
Duże krwawienia/klinicznie istotne krwawienia	109 (4,4%)	189 (7,7%)	0,56 (0,45; 0,71)
Jakiegokolwiek krwawienia	354 (14,4%)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59; 0,77)
Jakiegokolwiek krwawienia w obrębie układu pokarmowego	70 (2,9%)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90; 1,82)

Przypadki krwawień dla obu leków liczono od podania pierwszej dawki dabigatranu eteksylanu lub warfaryny, po zakończeniu leczenia pozajelitowego (okres leczenia obejmujący wyłącznie terapię doustną). Uwzględnione zostały wszystkie przypadki krwawień, które wystąpiły podczas leczenia dabigatranu eteksylanem. Uwzględniono wszystkie przypadki krwawień, które wystąpiły podczas leczenia warfaryną, z wyjątkiem tych, które wystąpiły w okresie leczenia równoczesnego między terapią warfaryną i leczeniem pozajelitowym.

Tabela 14 przedstawia przypadki krwawień w kluczowym badaniu RE-MEDY dotyczącym prewencji ZZG i ZP. Niektóre przypadki krwawień (MBEs/CRBEs; jakiegokolwiek krwawienia) były znacząco niższe na poziomie istotności równym 5% u pacjentów otrzymujących dabigatranu eteksylan w porównaniu z tymi otrzymującymi warfarynę.

Tabela 14: Przypadki krwawień w badaniu RE-MEDY dotyczącym prewencji ZZG i ZP

	Dabigatranu eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna	Współczynnik ryzyka względem warfaryny (95% przedział ufności)
Pacjenci poddani leczeniu	1 430	1 426	
Duże krwawienia	13 (0,9%)	25 (1,8%)	0,54 (0,25; 1,16)
Krwawienie śródczaszkowe	2 (0,1%)	4 (0,3 %)	Niemożliwe do obliczenia*
Duże krwawienie w obrębie układu pokarmowego	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Niemożliwe do obliczenia*
Krwawienie zagrożające życiu	1 (0,1 %)	3 (0,2%)	Niemożliwe do obliczenia*
Duże krwawienia/klinicznie istotne krwawienia	80 (5,6%)	145 (10,2%)	0,55 (0,41; 0,72)

Jakiegokolwiek krwawienia	278 (19,4%)	373 (26,2%)	0,71 (0,61; 0,83)
Jakiegokolwiek krwawienia w obrębie układu pokarmowego	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87; 2,20)

*HR niemożliwe do oszacowania ze względu na brak przypadków stwierdzonych w którejkolwiek z kohort/terapii

Tabela 15 przedstawia przypadki krwawień w kluczowym badaniu RE-SONATE dotyczącym prewencji ŻŻG i ŻP. Odsetek krwawień MBEs/CRBEs łącznie i odsetek jakiegokolwiek krwawień był znacząco niższy na nominalnym poziomie alfa wynoszącym 5% u pacjentów otrzymujących placebo w porównaniu z tymi otrzymującymi dabigatranu eteksylan.

Tabela 15: Przypadki krwawień w badaniu RE-SONATE dotyczącym prewencji ŻŻG i ŻP

	Dabigatranu eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Współczynnik ryzyka względem placebo (95% przedział ufności)
Pacjenci poddani leczeniu	684	659	
Duże krwawienia	2 (0,3 %)	0	Niemożliwe do obliczenia*
Krwawienie śródczaszkowe	0	0	Niemożliwe do obliczenia*
Duże krwawienie w obrębie układu pokarmowego	2 (0,3%)	0	Niemożliwe do obliczenia*
Krwawienie zagrożające życiu	0	0	Niemożliwe do obliczenia*
Duże krwawienia/klinicznie istotne krwawienia	36 (5,3 %)	13 (2,0%)	2,69 (1,43; 5,07)
Jakiegokolwiek krwawienia	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20; 2,61)
Jakiegokolwiek krwawienia w obrębie układu pokarmowego	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46; 12,27)

* HR niemożliwe do oszacowania ze względu na brak przypadków stwierdzonych w którejkolwiek z terapii

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). Dabigatranu 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 osób dorosłych.

Łącznie u 26% dzieci i młodzieży leczonych dabigatranu eteksylanem z powodu ŻChZZ i w prewencji nawrotów ŻChZZ wystąpiły działania niepożądane.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 16 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 ($\geq 1/10$); 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 ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 16: Działania niepożądane

	Częstość
Klasyfikacja układów i narządów / Zalecany termin	Leczenie ŻChZZ i prewencji 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	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nadwrażliwość na lek	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
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 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
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	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 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 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 istotne 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 silne krwawienie, niezależnie od lokalizacji, może zagrażać życiu pacjenta lub prowadzić do kalectwa, 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 eteksyłanu 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 osiągnięcia określonego stężenia dabigatranu (patrz punkt 5.1), również w przypadku podjęcia innych środków, np. dializy.

Nadmierne działanie przeciwzakrzepowe może wymagać przerwania leczenia dabigatranu 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 dabigatranu 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 produktów leczniczych przeciwplatek. Leczenie objawowe powinno być stosowane według uznania lekarza.

W przypadku dużych 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

Dabigatranu eteksylan jest niskocząsteczkowym prolekiem pozbawionym działania farmakologicznego. Po podaniu doustnym dabigatranu eteksylan szybko się wchłania i ulega przemianom do dabigatranu w drodze katalizowanej przez esterazę hydrolizy 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 krzepnięcia w rozcieńczonym osoczu TT (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 oznaczenie 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. Wysokie wartości APTT należy interpretować ostrożnie, jednakże wysoki wynik APTT oznacza, że pacjent jest antykoagulowany.

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) (wartości graniczne APTT podano w punkcie 4.4, w tabeli 5) mierzonego w stężeniu minimalnym.

Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAf z jednym lub więcej czynnikami ryzyka (SPAF – prewencja udarów mózgu w migotaniu przedsionków)

Średnia geometryczna maksymalnego stężenia osoczowego dabigatranu w stanie nasycenia, mierzona około dwie godziny po podaniu 150 mg dabigatranu eteksylanu dwa razy na dobę, wynosiła 175 ng/mL, w zakresie 117-275 ng/mL (25-75 percentyl). Średnia geometryczna minimalnego stężenia dabigatranu, mierzona rano, na końcu przedziału dawkowania (tj. 12 godzin po podaniu dawki wieczornej 150 mg dabigatranu), wynosiła średnio 91,0 ng/mL, w zakresie 61,0-143 ng/mL (25-75 percentyl).

U pacjentów z NVAf, którym w ramach profilaktyki udaru i zatorowości systemowej podawano 150 mg dabigatranu eteksylanu dwa razy na dobę,

- wartość 90 percentyla stężenia dabigatranu w osoczu mierzona przy stężeniu minimalnym (10-16 godzin po przyjęciu wcześniejszej dawki) wynosiła około 200 ng/mL,
- wartość ECT mierzona przy stężeniu minimalnym (10-16 godzin po przyjęciu wcześniejszej dawki) około 3-krotnie przewyższająca górny limit normy odnosi się do zaobserwowanego 90 percentyla wydłużenia ECT równego 103 sekund,
- wskaźnik APTT przewyższający 2-krotność górnego limitu normy (wydłużenie APTT wynoszące około 80 sekund), mierzony przy stężeniu minimalnym (10-16 godzin po przyjęciu wcześniejszej dawki) odzwierciedla wartość 90 percentyla obserwowanych wartości.

Leczenie ZZG i ZP oraz prewencja nawrotów ZZG i ZP u osób dorosłych (ZZG/ZP)

U pacjentów z ZZG i ZP przyjmujących dabigatranu eteksylan w dawce 150 mg dwa razy na dobę, średnia geometryczna minimalnego stężenia dabigatranu mierzonego w okresie 10–16 godzin po podaniu dawki na końcu przedziału dawkowania (tj. 12 godzin po podaniu wieczornej dawki 150 mg dabigatranu) wynosiła 59,7 ng/mL z zakresem (38,6-94,5 ng/mL; 25-75 percentyl). W leczeniu ZZG i ZP dabigatranu eteksylanem w dawce 150 mg dwa razy na dobę

- wartość 90 percentyla stężenia dabigatranu w osoczu mierzona przy stężeniu minimalnym (10-16 godzin po przyjęciu wcześniejszej dawki) wynosiła około 146 ng/mL,

- wartość ECT przy stężeniu minimalnym (10-16 godzin po podaniu dawki), zwiększony około 2,3-krotnie względem wartości wyjściowej, odnosi się do zaobserwowanego 90 percentyla wzrostu ECT wynoszącego 74 sekundy,
- 90 percentyl APTT przy stężeniu minimalnym (10-16 godzin po podaniu dawki) wynosił 62 sekundy, tj. 1,8-krotnie więcej w porównaniu do wartości wyjściowej.

Brak dostępnych danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych u pacjentów leczonych dabigatranu eteksylanem w dawce 150 mg dwa razy na dobę w ramach prewencji nawrotów ZZG i ZP.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Pochodzenie etniczne

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

Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF z jednym lub więcej czynnikami ryzyka

Dane kliniczne dotyczące skuteczności dabigatranu eteksylanu pochodzą z badania RE-LY (Randomizowana Ocena Długotrwałego Leczenia Przeciwwązkowego), wielośrodkowego, wielonarodowego, badania z randomizacją w grupach równoległych dwóch zaślepionych dawek dabigatranu eteksylanu (110 mg i 150 mg dwa razy na dobę) w porównaniu do warfaryny podawanej metodą otwartej próby u pacjentów z migotaniem przedsionków z grupy umiarkowanego do wysokiego ryzyka udaru i zatorowości systemowej. Celem pierwszorzędowym badania było określenie, czy dabigatranu eteksylan był nie gorszy niż warfaryna w zmniejszaniu częstości występowania złożonego punktu końcowego w postaci udaru i zatorowości systemowej. Analizowano również przewagę statystyczną.

W badaniu RE-LY randomizowano ogółem 18 113 pacjentów, których średni wiek wynosił 71,5 lat, a średnia ocena punktowa w skali CHADS₂ wynosiła 2,1. Populacja pacjentów składała się w 64% z mężczyzn, 70% rasy białej i 16% rasy azjatyckiej. U pacjentów randomizowanych 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 dabigatranu eteksylan w dawce 110 mg dwa razy na dobę jest nie gorszy od warfaryny w zapobieganiu udarom i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków, zmniejszając ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego, całkowitego krwawienia oraz dużego krwawienia. Dawka 150 mg dwa razy na dobę powodowała znamienne zmniejszenie ryzyka udaru niedokrwiennego i krwotocznego, zgonu z przyczyn naczyniowych, krwotoku wewnątrzczaszkowego oraz krwawienia całkowitego w porównaniu do warfaryny. Częstość dużych krwawień była porównywalna z warfaryną. Odsetek zawałów mięśnia sercowego był nieznacznie podwyższony w przypadku stosowania dabigatranu eteksylanu w dawce 110 mg dwa razy na dobę oraz 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny (odpowiednio współczynnik ryzyka 1,29; p = 0,0929 i współczynnik ryzyka 1,27; p = 0,1240). W przypadku poprawy monitorowania INR obserwowane korzyści dabigatranu eteksylanu w porównaniu do warfaryny maleją.

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

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

	Dabigatranu eteksylan 110 mg dwa razy na dobę	Dabigatranu eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci randomizowani	6 015	6 076	6 022
Udar i (lub) zatorowość systemowa			

Częstość występowania (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
Wartość p przewagi	p=0,2721	p=0,0001	

% dotyczy rocznego odsetka zdarzeń

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

	Dabigatranu eteksylan 110 mg dwa razy na dobę	Dabigatranu eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci randomizowani	6 015	6 076	6 022
Udar			
Częstość występowania (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
Wartość p	0,3553	0,0001	
Zatorowość systemowa			
Częstość występowania (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (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 w porównaniu do warfaryny (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 w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
Wartość p	0,0001	< 0,0001	

% dotyczy rocznego odsetka zdarzeń

Tabela 19: Analiza umieralności całkowitej i z przyczyn sercowo-naczyniowych w badaniu RE-LY.

	Dabigatranu eteksylan 110 mg dwa razy na dobę	Dabigatranu eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci randomizowani	6 015	6 076	6 022
Umieralność całkowita			

Częstość występowania (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
Wartość p	0,1308	0,0517	
Umieralność z przyczyn naczyniowych			
Częstość występowania (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
Wartość p	0,2081	0,0430	

% dotyczy rocznego odsetka zdarzeń

Tabele 20-21 przedstawiają wyniki pierwszorzędnego punktu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania 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 20: Współczynnik ryzyka i 95% CI dla udaru / zatorowości systemowej według podgrup

Punkt końcowy	Dabigatranu eteksylan 110 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny	Dabigatranu eteksylan 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny
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/minutę)		
$30 \leq i < 50$	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 bezpieczeństwa stosowania dla dużych krwawień obserwowano interakcje pomiędzy wpływem leczenia a wiekiem. Ryzyko względne krwawienia u pacjentów otrzymujących dabigatran w porównaniu do warfaryny zwiększało się z wiekiem. Ryzyko względne było największe u pacjentów w wieku ≥ 75 lat. Jednoczesne stosowanie leków hamujących agregację płytek, kwasu acetylosalicylowego lub kłopidogrelu z warfaryną w przybliżeniu podwaja odsetek dużych krwawień zarówno w przypadku dabigatranu eteksylanu, jak i warfaryny. Nie obserwowano istotnych interakcji wpływu leczenia w podgrupach według czynności nerek oraz oceny punktowej w skali CHADS₂.

Tabela 21: Współczynnik ryzyka oraz 95% CI dla dużych krwawień według podgrup

Punkt końcowy	Dabigatranu eteksylan 110 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny	Dabigatranu eteksylan 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny
---------------	---	---

Wiek (lata)		
< 65	0,32 (0,18; 0,57)	0,35 (0,20; 0,61)
65 ≤ 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/minutę)		
30 ≤ i < 50	1,02 (0,79; 1,32)	0,94 (0,73; 1,22)
50 ≤ 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)
Stosowanie kwasu acetylosalicylowego	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Stosowanie kłopidogrelu	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

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

Przedłużenie badania RE-LY (RELY-ABLE) dostarczyło dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu z udziałem kohorty pacjentów, którzy kontynuowali przyjmowanie tej samej dawki dabigatranu eteksylanu, jaką przydzielono im podczas badania RE-LY. Pacjenci kwalifikowali się do badania RELY-ABLE, jeśli nie przzerwali na stałe przyjmowania badanego produktu do momentu odbycia ostatniej wizyty podczas badania RE-LY. Pacjenci przystępujący do badania kontynuowali terapię tą samą dawką dabigatranu eteksylanu podawaną w sposób podwójnie zaślepiiony, która została losowo przydzielona podczas badania RE-LY, do 43 miesięcy obserwacji po zakończeniu badania RE-LY (średnia okresu obserwacji dla RE-LY + RELY-ABLE wynosiła 4,5 roku). Do badania przystąpiło 5 897 pacjentów, reprezentujących 49% pacjentów w założeniu losowo przydzielonych do przyjmowania dawki dabigatranu eteksylanu podczas badania RE-LY oraz 86% pacjentów kwalifikujących się do programu RELY-ABLE.

Podczas dodatkowych 2,5 roku leczenia w RELY-ABLE, z maksymalną ekspozycją trwającą ponad 6 lat (całkowita ekspozycja w RELY + RELY-ABLE), potwierdzono długoterminowy profil bezpieczeństwa dabigatranu eteksylanu dla obydwu badanych dawek 110 mg oraz 150 mg podawanych dwa razy na dobę. Nie odnotowano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu. Zaobserwowana częstość występowania zdarzeń, takich jak duże krwawienie lub inne krwawienia, była spójna z odnotowaną podczas badania RE-LY.

Dane z badań nieinterwencyjnych

W nieinterwencyjnym badaniu (GLORIA-AF) zebrano prospektywnie (w drugiej fazie badania) dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów z nowo rozpoznany NVAF przyjmujących dabigatranu eteksylan w warunkach rzeczywistych. W badaniu wzięło udział 4 859 pacjentów przyjmujących dabigatranu eteksylan (55% pacjentów leczonych dawką 150 mg dwa razy na dobę, 43% pacjentów leczonych dawką 110 mg dwa razy na dobę, 2% pacjentów leczonych dawką 75 mg dwa razy na dobę). Pacjentów obserwowano przez 2 lata. Średnia ocena punktowa w skali CHADS₂ i HAS-BLED wynosiła odpowiednio 1,9 i 1,2. Średni czas obserwacji pacjentów przyjmujących leczenie wynosił 18,3 miesiąca. Duże krwawienie wystąpiło w 0,97 przypadków na 100 pacjento-lat. Krwawienie zagrażające życiu zgłaszano w 0,46 przypadków na 100 pacjento-lat, krwotok wewnątrzczaszkowy w 0,17 przypadków na 100 pacjento-lat oraz krwawienie z przewodu pokarmowego w 0,60 przypadków na 100 pacjento-lat. Udar mózgu wystąpił w 0,65 przypadków na 100 pacjento-lat.

Ponadto w nieinterwencyjnym badaniu [Graham DJ i wsp., Circulation. 2015;131:157-164] u ponad 134 000 pacjentów w podeszłym wieku z NVAF w Stanach Zjednoczonych (okres obserwacji pacjentów przyjmujących leczenie wynoszący ponad 37 500 pacjento-lat) dabigatranu eteksylan (84% pacjentów leczonych dawką 150 mg dwa razy na dobę, 16% pacjentów leczonych dawką 75 mg dwa razy na dobę) wiązał się ze zmniejszonym ryzykiem udaru niedokrwinnego (współczynnik ryzyka 0,80; 95% przedział ufności [ang. CI – confidence interval] 0,67-0,96), krwotoku wewnątrzczaszkowego (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 zaobserwowano różnicy w zakresie dużych krwawień (współczynnik ryzyka 0,97; CI 0,88-1,07).

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

Pacjenci poddawani ablacji cewnikowej w migotaniu przedsionków

Prospektywne, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, rozpoznawcze badanie z zaślepioną, centralnie rozstrzyganą oceną punktu końcowego (RE-CIRCUIT) przeprowadzono u 704 pacjentów, otrzymujących ustabilizowaną terapię przeciwwzakrzepową. Badanie porównywało nieprzerwane leczenie dabigatranu eteksylanem w dawce 150 mg dwa razy na dobę z nieprzerwanym leczeniem warfaryną w dawce dostosowanej do wartości INR w ablacji cewnikowej w napadowym lub przetrwałym migotaniu przedsionków. Spośród 704 włączonych do badania pacjentów u 317 wykonano ablację w migotaniu przedsionków w czasie nieprzerwanego leczenia dabigatranem, a u 318 wykonano ablację w migotaniu przedsionków podczas nieprzerwanego leczenia warfaryną. U wszystkich pacjentów przed ablacją cewnikową wykonano echokardiografię przezprzełykową (ang. *Trans-oesophageal Echocardiography*, TEE). Pierwszorzędowy punkt końcowy (rozstrzygnięte duże krwawienie zgodnie z kryteriami ISTH) wystąpił u 5 (1,6%) pacjentów w grupie otrzymującej dabigatranu eteksylan i u 22 (6,9%) pacjentów w grupie otrzymującej warfarynę (różnica ryzyka -5,3%; 95% CI -8,4; -2,2; $P=0,0009$). Nie wystąpił żaden przypadek udaru mózgu/zatorowości systemowej/przemijającego ataku niedokrwinnego (złożony punkt końcowy) w grupie otrzymującej dabigatranu eteksylan, a w grupie otrzymującej warfarynę wystąpiło jedno zdarzenie (przemijający atak niedokrwienności) w okresie od ablacji do 8 tygodni po ablacji. To badanie rozpoznawcze wykazało, że dabigatranu eteksylan był powiązany ze znacznym zmniejszeniem odsetka dużych krwawień w porównaniu z warfaryną dostosowaną do wartości INR w ablacji.

Pacjenci po przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. percutaneous coronary intervention, PCI) z implantacją stentów

Przeprowadzono prospektywne, randomizowane, otwarte badanie (fazy IIIb) z zaślepionym punktem końcowym (PROBE) z udziałem 2 725 pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków po zabiegu PCI z implantacją stentów (RE-DUAL PCI) w celu oceny terapii skojarzonej dwoma lekami: dabigatranu eteksylanem (110 mg lub 150 mg dwa razy na dobę) i kłopidogrelem lub tikagrelorem (antagonista P2Y₁₂) w porównaniu do terapii skojarzonej trzema lekami: warfaryną (dawka dostosowana do wartości INR 2,0-3,0), kłopidogrelem lub tikagrelorem i kwasem acetylosalicylowym. Pacjentów poddano randomizacji i przydzielono do terapii skojarzonej dwoma lekami dabigatranu eteksylanem 110 mg dwa razy na dobę lub dabigatranu eteksylanem 150 mg dwa razy na dobę lub terapii skojarzonej trzema lekami, w tym warfaryną. Pacjentów w podeszłym wieku spoza terytorium Stanów Zjednoczonych (w wieku ≥ 80 lat dla wszystkich krajów, ≥ 70 lat dla Japonii) przydzielano losowo do grupy otrzymującej terapię skojarzoną dwoma lekami dabigatranu eteksylanem 110 mg lub terapię skojarzoną trzema lekami, w tym warfaryną. Pierwszorzędnym punktem końcowym był punkt końcowy złożony, dotyczący występowania dużych krwawień zgodnie z definicją ISTH lub pozostałych istotnych klinicznie krwawień nie będących dużymi krwawieniami.

Częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego w grupie terapii skojarzonej dwoma lekami dabigatranu eteksylanem 110 mg wynosiła 15,4% (151 pacjentów) w porównaniu do 26,9% (264 pacjentów) w grupie leczenia skojarzonego trzema lekami, w tym warfaryną (HR 0,52; 95% CI 0,42; 0,63; $p<0,0001$ przy analizie non-inferiority i $p<0,0001$ przy analizie superiority) oraz 20,2% (154 pacjentów) w grupie terapii skojarzonej dwoma lekami dabigatranu eteksylanem 150 mg w porównaniu do 25,7% (196 pacjentów) w porównaniu do grupy leczonej trzema lekami, w tym warfaryną (HR 0,72; 95% CI 0,58; 0,88; $p<0,0001$ przy analizie non-inferiority i $p=0,002$ przy analizie superiority). W ramach analizy opisowej częstość występowania zdarzeń, związanych z dużymi krwawieniami wg klasyfikacji TIMI (ang. *Thrombolysis In Myocardial Infarction*) była mniejsza w obu grupach terapii skojarzonej dwoma lekami, w tym dabigatranu eteksylanem niż w grupie leczenia skojarzonego trzema lekami, w tym warfaryną: 14 zdarzeń (1,4%) w grupie terapii skojarzonej dwoma lekami, w tym dabigatranu eteksylanem 110 mg, w porównaniu do 37 zdarzeń (3,8%) w grupie leczenia skojarzonego

trzema lekami, w tym warfaryną (HR 0,37; 95% CI 0,20; 0,68; $p=0,002$) oraz 16 zdarzeń (2,1%) w grupie leczenia skojarzonego dwoma lekami, w tym dabigatranu eteksylanem 150 mg w porównaniu do 30 zdarzeń (3,9%) w odpowiadającej grupie terapii skojarzonej trzema lekami, w tym warfaryną (HR 0,51; 95% CI 0,28; 0,93; $p=0,03$). W obu grupach leczenia skojarzonego dwoma lekami, w tym dabigatranu eteksylanem odsetek krwotoku śródczaszkowego był mniejszy w porównaniu do odpowiadającej grupy leczenia skojarzonego trzema lekami, w tym warfaryną: 3 zdarzenia (0,3%) w grupie leczenia skojarzonego dwoma lekami, w tym dabigatranu eteksylanem 110 mg, w porównaniu do 10 zdarzeń (1,0%) w grupie leczenia skojarzonego trzema lekami, w tym warfaryną (HR 0,30; 95% CI 0,08; 1,07; $p=0,06$) i 1 zdarzenie (0,1%) w grupie leczenia skojarzonego dwoma lekami, w tym dabigatranu eteksylanem 150 mg, w porównaniu do 8 zdarzeń (1,0%) w odpowiadającej grupie leczenia skojarzonego trzema lekami, w tym warfaryną (HR 0,12; 95% CI 0,02; 0,98; $p=0,047$). Częstość występowania złożonego punktu końcowego wyrażonego jako zgon, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (zawał mięśnia sercowego, udar lub zatorowość systemowa) lub nieplanowana rewaskularyzacja w obu grupach leczenia skojarzonego dwoma lekami, w tym dabigatranu eteksylanem, była łącznie nie gorsza (ang. *non-inferiority*) w porównaniu do grupy leczenia skojarzonego trzema lekami, w tym warfaryną (odpowiednio 13,7% w porównaniu do 13,4%; HR 1,04; 95% CI: 0,84; 1,29; $p=0,0047$ dla analizy non-inferiority). Nie zaobserwowano żadnych istotnych statystycznie różnic dla poszczególnych elementów punktu końcowego między grupami leczenia skojarzonego z dwóch leków, w tym dabigatranu eteksylanem i grupą leczenia złożonego z trzech leków, w tym warfaryny.

Badanie wykazało, że leczenie skojarzone z dwoma lekami z zastosowaniem dabigatranu eteksylanu i antagonisty P2Y12 istotnie zmniejszało ryzyko krwawień w porównaniu do terapii skojarzonej trzema lekami, w tym warfaryną, będąc jednocześnie interwencją nie mniej skuteczną (non-inferior), biorąc pod uwagę złożony punkt końcowy w postaci zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków po przezskórnej interwencji wieńcowej z implantacją stentów.

Leczenie ZZG i ZP u osób dorosłych (leczenie ZZG/ZP)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania były przedmiotem dwóch wieloośrodkowych randomizowanych badań klinicznych, RE-COVER i RE-COVER II, prowadzonych w równoległych grupach metodą podwójnie ślepej próby i opartych na tych samych założeniach. W badaniach tych porównywano dabigatranu eteksylan (150 mg dwa razy na dobę) do warfaryny (docelowe INR 2,0-3,0) u pacjentów z ostrą postacią ZZG i (lub) ZP. Głównym celem tych badań było potwierdzenie nie mniejszej skuteczności (tzw. non-inferiority) dabigatranu eteksylanu względem warfaryny w zmniejszaniu częstości występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego, tj. nawrotów objawowej ZZG i (lub) ZP i związanych z nią zgonów w 6 miesięcznym okresie leczenia.

W sumie w badaniach RE-COVER i RE-COVER II randomizacją i leczeniem objęto odpowiednio 5153 i 5107 pacjentów.

Czas trwania terapii stałą dawką dabigatranu wynosił 174,0 bez obserwacji krzepnięcia. U pacjentów z grupy przyjmującej warfarynę mediana czasu w zakresie terapeutycznym (INR 2,0 do 3,0) wynosiła 60,6%.

Badania wykazały, że leczenie dabigatranu eteksylanem w dawce 150 mg dwa razy na dobę było nie mniej skuteczne (non-inferior) od terapii warfaryną (zakres non-inferiority: RE-COVER i RECOVER II: 3,6 dla różnicy ryzyka i 2,75 dla współczynnika ryzyka).

Tabela 22: Analiza pierwszorzędnymi i drugorzędnymi punktów końcowych skuteczności (ZZG i (lub) ZP są składowymi ŻChZZ) do końca okresu obserwacji dla badań RECOVER i RE-COVER II

	Dabigatranu eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci poddani leczeniu	2 553	2 554

Nawrót objawowej ŻChZZ i zgon w wyniku ŻChZZ	68 (2,7%)	62 (2,4%)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% przedział ufności)	1,09 (0,77; 1,54)	
Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności		
Nawrót objawowej ŻChZZ i zgon z jakichkolwiek przyczyn	109 (4,3%)	104 (4,1%)
95% przedział ufności	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Objawowa ŻŻG	45 (1,8%)	39 (1,5%)
95% przedział ufności	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Objawowa ZP	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

Prewencja nawrotów ŻŻG i ZP u osób dorosłych (prewencja ŻŻG/ZP)

W dwóch randomizowanych, podwójnie ślepych, prowadzonych w równoległych grupach badaniach klinicznych wzięli udział pacjenci, których wcześniej poddano terapii przeciwzakrzepowej. Do kontrolowanego warfaryną badania RE-MEDY włączono pacjentów leczonych od 3-12 miesięcy, u których istniała potrzeba dalszej terapii przeciwzakrzepowej. Do kontrolowanego placebo badania RE-SONATE włączono pacjentów leczonych od 6 do 18 miesięcy inhibitorami witaminy K.

Celem badania RE-MEDY było porównanie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności podawanego doustnie dabigatranu eteksylanu (150 mg dwa razy na dobę) do warfaryny (docelowe INR 2,0-3,0) w terapii długoterminowej oraz prewencji nawrotów objawowej ŻŻG i (lub) ZP. Randomizacji i leczeniu poddano odpowiednio 2 866 i 2 856 pacjentów. Czas trwania terapii dabigatranu eteksylanem wynosił od 6 do 36 miesięcy (mediana 534,0 dni). U pacjentów z grupy przyjmującej warfarynę mediana czasu w zakresie terapeutycznym (INR 2,0-3,0) wynosiła 64,9%.

Badanie RE-MEDY wykazało, że terapia dabigatranu eteksylanem w dawce 150 mg dwa razy na dobę była nie mniej skuteczna (non-inferior) niż leczenie warfaryną (zakres non-inferiority: 2,85 dla współczynnika ryzyka i 2,8 dla różnicy ryzyka).

Tabela 23: Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności (ŻŻG i (lub) ZP są składowymi ŻChZZ) do końca okresu obserwacji dla badania REMEDY

	Dabigatranu eteksylan 150 mg dwa razy na	Warfaryna
Pacjenci poddani leczeniu	1 430	1 426
Nawrót objawowej ŻChZZ i zgon w wyniku ŻChZZ	26 (1,8%)	18 (1,3%)

Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% przedział ufności)	1,44 (0,78; 2,64)	
Nie mniejsza skuteczność (non-inferiority)	2,85	
Pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie po 18 miesiącach	22	17
Skumulowane ryzyko po 18 miesiącach (%)	1,7	1,4
Różnica ryzyka względem warfaryny (%)	0,4	
95% przedział ufności		
Nie mniejsza skuteczność (non-inferiority)	2,8	
Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności		
Nawrót objawowej ŻChZZ i zgony z jakiegokolwiek przyczyny	42 (2,9%)	36 (2,5%)
95% przedział ufności	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Objawowa ŻŻG	17 (1,2%)	13 (0,9%)
95% przedział ufności	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Objawowa ZP	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 wyższej skuteczności dabigatranu eteksylanu względem placebo w prewencji nawrotów objawowej ŻŻG i (lub) ZP u pacjentów, którzy ukończyli trwającą od 6 do 18 miesięcy terapię VKA. Planowana terapia polegała na podawaniu dabigatranu eteksylanu w dawce 150 mg dwa razy na dobę przez 6 miesięcy bez konieczności monitorowania.

Badanie RE-SONATE wykazało, że dabigatranu eteksylan jest bardziej skuteczny od placebo w prewencji nawrotów objawowej ŻŻG i (lub) ZP, w tym niewyjaśnionych zgonów, z redukcją ryzyka z 5,6% do 0,4% (92% redukcja ryzyka względnego w oparciu o współczynnik ryzyka) w okresie leczenia ($p < 0,0001$). Wszystkie analizy wtórne i analizy wrażliwości pierwszorzędowego punktu końcowego oraz wszystkie drugorzędowe punkty końcowe wykazały wyższą skuteczność dabigatranu eteksylanu względem placebo.

Badanie obejmowało 12-miesięczny okres obserwacji po zakończeniu leczenia. Po zaprzestaniu przyjmowania badanego leku jego działanie utrzymywało się aż do końca okresu obserwacji, co wskazuje, że utrzymano początkowy efekt leczenia dabigatranu eteksylanem. Nie stwierdzono efektu z odbicia. Pod koniec okresu obserwacji wskaźnik występowania przypadków ŻChZZ u pacjentów przyjmujących dabigatranu eteksylan wynosił 6,9% względem 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 (ŻŻG i (lub) ZP są składowymi ŻChZZ) do końca okresu obserwacji dla badania RE-SONATE

	Dabigatranu eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Placebo
Pacjenci poddani leczeniu	681	662

Nawrót objawowej ŻChZZ i zgon w wyniku ŻChZZ	3 (0,4%)	37 (5,6%)
Współczynnik ryzyka względem placebo (95% przedział ufności)	0,08 (0,02; 0,25)	
Wartość p dla wyższej skuteczności	< 0,0001	
Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności		
Nawrót objawowej ŻChZZ i zgony z jakiegokolwiek przyczyny	3 (0,4%)	37 (5,6%)
95% przedział ufności	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Objawowa ŻŻG	2 (0,3%)	23 (3,5%)
95% przedział ufności	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Objawowa ZP	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
Zgony niewyjaśnione	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 prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca

Przedmiotem badania fazy II było stosowanie dabigatranu eteksyłanu 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 eteksyłanu niż warfaryny. U pacjentów po niedawno przebytej operacji przypadki dużego krwawienia miały przeważnie postać krwotocznego wysięku osierdziowego; dotyczyło to zwłaszcza pacjentów, którzy wcześniej rozpoczęli przyjmowanie dabigatranu eteksyłanu (tj. w 3. dniu) po operacji wszczepienia zastawki (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF z jednym lub więcej czynnikami ryzyka

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego dabigatranu eteksyłan we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu prewencji udarów i zatorowości systemowej u pacjentów z NVAF (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 eteksyłan 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,

prorowadzone 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 dabigatranu 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 (ang. LMWH – *low molecular weight heparins*) lub antagonistów witaminy K (ang. VKA – *vitamin K antagonists*) lub fondaparynuks (1 pacjent w wieku 12 lat). Pierwszorzędnym 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 dabigatranu 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 dabigatranu eteksylan i 38 pacjentów (42,2%) w grupie leczonej w ramach standardowego leczenia spełniało kryteria złożonego pierwszorzędnego 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 skuteczności w grupie przyjmującej dabigatranu 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 dabigatranu 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 dabigatranu 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 dabigatranu 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 eteksylan 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 potwierdzonego ŻChZZ (przez co najmniej 3 miesiące) lub po zakończeniu badania DIVERSITY. Kwalifikujący się pacjenci otrzymywali dostosowane do wieku i masy ciała dawki produktu leczniczego 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 dabigatranu 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 dabigatranu eteksylanu 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 wchłania, 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 preparatem 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 podaniu pojedynczej dawki dożylniej 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 25.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek

W badaniach fazy I całkowity wpływ dabigatranu na organizm (AUC) po doustnym podaniu dabigatranu eteksylanu jest około 2,7 razy większy 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) całkowity wpływ dabigatranu na organizm (AUC) był około 6 razy większy, a okres półtrwania około 2 razy dłuższy niż w populacji bez niewydolności nerek (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Tabela 25: Okres półtrwania całkowitego dabigatranu u zdrowych pacjentów oraz pacjentów z zaburzeniami czynności 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 dabigatranu 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 zmniejszającym się stężeniem dabigatranu w osoczu. Dializa nie miała wpływu na stosunek PK/PD.

Mediana CrCL w badaniu RE-LY wynosiła 68,4 ml/minutę. U blisko połowy (45,8%) pacjentów w badaniu RE-LY wartość CrCL wynosiła > 50 - < 80 ml/minutę. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (CrCL pomiędzy 30 a 50 ml/minutę) stężenia osoczowe dabigatranu przed podaniem i po podaniu dawki były odpowiednio średnio 2,29-krotnie i 1,81-krotnie wyższe w porównaniu do pacjentów bez zaburzeń czynności nerek (CrCL ≥ 80 ml/minutę).

Mediana CrCL w badaniu RE-COVER wynosiła 100,4 ml/minutę. U 21,7% pacjentów występowały łagodne zaburzenia czynności nerek (CrCL > 50 - < 80 ml/minutę), a u 4,5% pacjentów występowały umiarkowane zaburzenia czynności nerek (CrCL od 30 do 50 ml/minutę). U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek stężenie dabigatranu w osoczu w stanie stacjonarnym przed podaniem dawki było odpowiednio około 1,7-krotnie i 3,4-krotnie wyższe niż u pacjentów z CrCL > 80 ml/minutę. Zbliżone wartości CrCL uzyskano w badaniu RE-COVER II.

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

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 całkowitego wpływu dabigatranu na organizm 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 z migotaniem przedsionków stężenie minimalne w trakcie po podaniu dawki było średnio 30% wyższe.

Nie jest wymagana modyfikacja dawkowania (patrz punkt 4.2).

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 eteksyłanu zgodnie ze zdefiniowanym w protokole algorytmem dawkowania prowadziło do ekspozycji w zakresie obserwowanym u osób dorosłych z ŻŻG/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, 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 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 (5-krotny poziom ekspozycji w osoczu u pacjentów). Po dawkach toksycznych dla matek (od 5- do 10-krotny poziom ekspozycji w osoczu u pacjentów) u szczurów i królików stwierdzono zmniejszenie masy ciała i przeżywalności płodów, łącznie ze zwiększeniem liczby wad rozwojowych płodów. W badaniach pre- i postnatalnych zaobserwowano zwiększenie umieralności płodów po dawkach toksycznych dla samic (odpowiadające poziomowi ekspozycji w osoczu 4-krotnie większemu niż obserwowane 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 na młodych osobnikach nie wykazały zwiększonej wrażliwości na toksyczność ani żadnej toksyczności specyficznej dla młodych zwierząt.

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

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 6cP

Dimetykon 350

Talk (mikronizowany)

Hydroksypropyloceluloza

Oślonka kapsułki

Karagen (E 407)

Potasu chlorek

Tytanu dwutlenek (E 171)

Indygotyna, lak (E 132)

Hypromeloza

Czarny tusz do nadruków

Szelak (E 904)

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Glikol propylenowy (E 1520)

Amonowy wodorotlenek stężony (E 527)

Potasu wodorotlenek (E 525)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Aluminium/PE/Aluminium ze środkiem pochłaniającym wilgoć, zawierające 10 kapsułek twardych. Każde pudełko zawiera 10, 30 lub 60 kapsułek twardych.

Opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania po 60 kapsułek twardych (180 kapsułek twardych). Każde pojedyncze opakowanie opakowania zbiorczego zawiera 6 blisterów z folii OPA/Aluminium/PE/Aluminium ze środkiem pochłaniającym wilgoć zawierających 10 kapsułek twardych.

Blistry perforowane z folii OPA/Aluminium/PE/Aluminium ze środkiem pochłaniającym wilgoć, zawierające 10 kapsułek twardych. Każde pudełko zawiera 10, 30 lub 60 kapsułek twardych.

Opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania po 60 kapsułek twardych (180 kapsułek twardych). Każde pojedyncze opakowanie opakowania zbiorczego zawiera 6 blisterów perforowanych z folii OPA/Aluminium/PE/Aluminium ze środkiem pochłaniającym wilgoć, zawierających 10 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Podczas wyjmowania kapsułek produktu leczniczego Telexer z blistra należy postępować zgodnie z poniższymi zaleceniami:

- W przypadku folii perforowanej: Pojedynczy blister należy oderwać od blistra wzdłuż perforowanej linii.
- Kapsułki twarde należy wypchnąć przez folię blistra.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.
ul. Ks. J. Poniatowskiego 5
05-825 Grodzisk Mazowiecki

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 27474

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.11.2022 r.

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

02.07.2026 r.