

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pradaxa 75 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 75 mg дабигатран етексилат (dabigatran etexilate) (като мезилат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Капсули с бяло непрозрачно капаче и бяло непрозрачно тяло с размер 2 (приблизително 18 x 6 mm), напълнено с жълтеникави пелети. Капачето е щамповано със символа на компанията Boehringer Ingelheim, а тялото – с „R75“.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Първична превенция на венозни тромбоемболични събития (VTE) при възрастни пациенти, подложени на планово цялостно протезиране на тазобедрена става или цялостно протезиране на колянна става.

Лечение на VTE и превенция на рецидивиращи VTE при педиатрични пациенти от раждането до под 18-годишна възраст.

За съобразени с възрастта дозови форми вижте точка 4.2.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Pradaxa капсули може да се използва при възрастни и педиатрични пациенти на 8-годишна възраст или по-големи, които са способни да поглъщат капсулите цели. Pradaxa обвити гранули може да се използва при деца под 12-годишна възраст, ако те са способни да поглъщат мека храна. Pradaxa прах и разтворител за перорален разтвор трябва да се използва само при деца на възраст под 1 година.

Когато се преминава от една лекарствена форма на друга, може да е необходимо да се промени дозата. Дозата, посочена в таблицата за дозиране за съответната лекарствена форма, трябва да се предписва въз основа на телесното тегло и възрастта на детето.

Първична превенция на VTE при ортопедична хирургия

Препоръчителните дози дабигатран етексилат и продължителността на терапията за първична превенция на VTE при ортопедична хирургия са показани в таблица 1.

Таблица 1: Препоръки за дозировка и продължителност на терапията за първична превенция на VTE при ортопедична хирургия

	Начало на лечението в деня на операцията, 1-4 часа след завършване на операцията	Поддържаща доза, приложението на която започва в първия ден след операцията	Продължителност на приложението на поддържащата доза
Пациенти след планово протезиране на колянна става	една капсула от 110 mg дабигатран етексилат	220 mg дабигатран етексилат, веднъж дневно, приети под формата на 2 капсули от 110 mg	10 дни
Пациенти след планово протезиране на тазобедрена става			28-35 дни
<u>Препоръчва се намаляване на дозата</u>			
Пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCL) 30-50 ml/min)	една капсула от 75 mg дабигатран етексилат	150 mg дабигатран етексилат веднъж дневно, приети под формата на 2 капсули от 75 mg	10 дни (протезиране на колянна става) или 28-35 дни (протезиране на тазобедрена става)
Пациенти, които получават съпътстващо верапамил*, амиодарон, хинидин			
Пациенти на или над 75-годишна възраст			

*При пациенти с умерено бъбречно увреждане на съпътстващо лечение с верапамил, вижте Специални популации.

И при двата вида протезиране, ако не е осигурена хемостаза, началото на лечението трябва да бъде отложено. Ако лечението не е започнато в деня на операцията, то трябва да започне с 2 капсули веднъж дневно.

Оценка на бъбречната функция преди и по време на лечението с дабигатран етексилат

При всички пациенти и особено в старческа възраст (>75 години), тъй като бъбречното увреждане може да е често срещано в тази възрастова група:

- Преди започване на лечение с дабигатран етексилат бъбречната функция трябва да бъде оценена чрез изчисляване на креатининовия клирънс (CrCL), за да се изключат пациенти с тежко бъбречно увреждане (т.е. CrCL <30 ml/min) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).
- Бъбречната функция трябва да бъде оценена също и при съмнения за влошаване на бъбречната функция по време на лечението (напр. хиповолемия, дехидратация, и при съпътстваща употреба на някои лекарствени продукти).

Методът, който трябва да се използва за оценка на бъбречната функция (CrCL в ml/min), е методът на Cockcroft-Gault.

Пропусната доза

Препоръчва се да се продължи с останалите ежедневни дози дабигатран етексилат по същото време на следващия ден.

Не трябва да се приема двойна доза, за да се компенсират пропуснатите индивидуални дози.

Прекратяване на приема на дабигатран етексилат

Лечението с дабигатран етексилат не трябва да се прекъсва без лекарски съвет. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да се свържат с лекуващия лекар, ако развият стомашно-чревни симптоми, като диспепсия (вж. точка 4.8).

Промяна на лечението

Преминаване от лечение с дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант:
Препоръчва се изчакване от 24 часа след последната доза преди преминаване от дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с парентерален антикоагулант към дабигатран етексилат:
Парентералният антикоагулант трябва да се прекъсне и да се започне дабигатран етексилат 0-2 часа преди часа, назначен за приемането на следващата доза от алтернативното лекарствено средство, или при прекратяване на лечението, в случай на непрекъснато лечение (напр. нефракциониран интравенозен хепарин (UFH) (вж. точка 4.5).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Лечението с дабигатран етексилат при пациенти с тежко бъбречно увреждане (CrCL <30 ml/min) е противопоказано (вж. точка 4.3).

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (CrCL 30-50 ml/min) се препоръчва намаляване на дозата (вж. таблица 1 по-горе и точки 4.4 и 5.1).

Съпътстваща употреба на дабигатран етексилат и слаби до умерени инхибитори на P-глицопротеина (P-gp), напр. амиодарон, хинидин или верапамил

Дозата трябва да бъде намалена, както е посочено в таблица 1 (вж. също точки 4.4 и 4.5). В този случай, дабигатран етексилат и тези лекарствени продукти трябва да бъдат приемани по едно и също време.

При пациенти с умерено бъбречно увреждане и съпътстващо лекувани с верапамил, дозата на дабигатран етексилат трябва да се намали до 75 mg дневно (вж. точки 4.4 и 4.5).

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст >75 години се препоръчва намаляване на дозата (вж. таблица 1 по-горе и точки 4.4 и 5.1).

Телесно тегло

Има много ограничен клиничен опит с препоръчителната дозировка при пациенти с телесно тегло <50 kg или >110 kg. Като се имат предвид наличните клинични и кинетични данни, корекция на дозата не е необходима (вж. точка 5.2), но се препоръчва внимателно клинично наблюдение (вж. точка 4.4).

Пол

Не се налага коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на дабигатран етексилат в педиатричната популация за показанието първична превенция на VTE при пациенти, които са били подложени на планово цялостно протезиране на тазобедрена става или цялостно протезиране на колянна става.

Лечение на VTE и превенция на рецидивиращи VTE при педиатрични пациенти

При лечение на VTE при педиатрични пациенти лечението трябва да се започне след лечение с парентерален антикоагулант в продължение на най-малко 5 дни. При превенция на рецидивиращи VTE лечението трябва да се започне след предходно лечение.

Дабигатран етексилат капсули трябва да се приемат два пъти дневно, една доза сутрин и една доза вечер, приблизително по едно и също време всеки ден. Интервалът между дозите трябва да е колкото се може по-близо до 12 часа.

Препоръчителната доза дабигатран етексилат капсули се определя въз основа на телесното тегло и възрастта на пациента, както е показано в таблица 2. Дозата трябва да се коригира според телесното тегло и възрастта с напредването на лечението.

За комбинациите телесно тегло и възраст, които не са посочени в таблицата за дозиране, не могат да бъдат дадени препоръки за дозиране.

Таблица 2: Единични и общи дневни дози дабигатран етексилат, в милиграми (mg), според телесното тегло в килограми (kg) и възрастта на пациента в години

Комбинации телесно тегло /възраст		Единична доза в mg	Обща дневна доза в mg
Телесно тегло в kg	Възраст в години		
11 до <13	8 до <9	75	150
13 до <16	8 до <11	110	220
16 до <21	8 до <14	110	220
21 до <26	8 до <16	150	300
26 до <31	8 до <18	150	300
31 до <41	8 до <18	185	370
41 до <51	8 до <18	220	440
51 до <61	8 до <18	260	520
61 до <71	8 до <18	300	600
71 до <81	8 до <18	300	600
>81	10 до <18	300	600

Единични дози, изискващи комбинации от повече от една капсула:

- 300 mg: две капсули 150 mg или четири капсули 75 mg
- 260 mg: една капсула 110 mg плюс една 150 mg или една капсула 110 mg плюс две 75 mg
- 220 mg: като две капсули 110 mg
- 185 mg: като една капсула 75 mg плюс една 110 mg
- 150 mg: като една капсула 150 mg или две капсули 75 mg

Оценка на бъбречната функция преди и по време на лечението

Преди започване на лечението трябва да се определи изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) по формулата Schwartz (методът, използван за оценка на креатинина, трябва да бъде потвърден от местна лаборатория).

Лечението с дабигатран етексилат е противопоказано при педиатрични пациенти с eGFR <50 ml/min/1,73 m² (вж. точка 4.3).

Пациенти с $eGFR \geq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ трябва да бъдат лекувани с доза съгласно таблица 2.

По време на лечението бъбречната функция трябва се оценява при определени клинични ситуации, когато има съмнения, че бъбречната функция може да се понижи или да се влоши (напр. хиповолемия, дехидратация, както и при съпътстваща употреба на определени лекарствени продукти и др.).

Продължителност на употреба

Продължителността на лечението трябва да се определя индивидуално в зависимост от оценката полза/риск.

Пропуснатата доза

Пропуснатата доза дабигатран етексилат може да се приеме до 6 часа преди следващата предписана доза. При оставащи по-малко от 6 часа до следващия прием, пропуснатата доза не трябва да се приема.

В никакъв случай не трябва да се приема двойна доза, за да се компенсират пропуснатите индивидуални дози.

Прекъсване на лечението с дабигатран етексилат

Лечението с дабигатран етексилат не трябва да се прекъсва без консултация с лекар. Пациентите или обгрижващите ги лица трябва да бъдат инструктирани да се свържат с лекуващия лекар, ако пациентът развие стомашно-чревни симптоми, като диспепсия (вж. точка 4.8).

Промяна на лечението

Преминаване от лечение с дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант:
Препоръчва се да се изчака 12 часа след последната доза преди преминаване от дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с парентерален антикоагулант към дабигатран етексилат:
Парентералният антикоагулант трябва да се прекъсне и да се започне дабигатран етексилат 0-2 часа преди часа, определен за приложението на парентералния антикоагулант, или при прекратяване на лечението, в случай на непрекъснато лечение (напр. нефракциониран интравенозен хепарин (UFH) (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с дабигатран етексилат към антагонисти на витамин К (VKA):
Пациентите трябва да започнат прием на VKA 3 дни преди прекъсването на дабигатран етексилат.
Тъй като дабигатран етексилат може да повлияе на международното нормализирано съотношение (INR), INR ще отрази по-добре ефекта на VKA едва след спирането на дабигатран етексилат за най-малко 2 дни. Дотогава, INR стойностите трябва да се тълкуват с внимание.

Преминаване от лечение с VKA към дабигатран етексилат:
Приемът на VKA трябва да се преустанови. Дабигатран етексилат може да се прилага веднага щом $INR \leq 2,0$.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт е за перорално приложение.
Капсулите могат да се приемат със или без храна. Капсулите трябва да се поглъщат цели с чаша вода, за да се улесни достигането им до стомаха.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не отварят капсулата, тъй като това може да повиши риска от кървене (вж. точки 5.2 и 6.6).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Тежко бъбречно увреждане (CrCL <30 ml/min) при възрастни пациенти
- eGFR <50 ml/min/1,73 m² при педиатрични пациенти
- Активно клинично значимо кървене
- Лезия или състояние, което се определя като значим рисков фактор за голямо кървене. Това може да включва настоящи или скорошни стомашно-чревни разязвявания, наличие на злокачествени новообразувания с висок риск от кървене, скорошно мозъчно или гръбначно нараняване, скорошна мозъчна, гръбначна или очна хирургична интервенция, скорошна вътречерепна хеморагия, известни или вероятни варици на хранопровода, артериовенозни малформации, съдови аневризми или големи вътрегръбначни или вътремозъчни съдови аномалии
- Съпътстващо лечение с някои други антикоагуланти, напр. нефракциониран хепарин (UFH), хепарини с ниско молекулярно тегло (еноксапарин, далтепарин и др.), производни на хепарина (фондапаринукс и др.), антикоагуланти за перорално приложение (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), освен в специфични условия. Това са случаите на промяна на антикоагулантното лечение (вж. точка 4.2), когато UFH се прилага в дози, необходими за поддържане на отворен централен венозен или артериален катетър, или когато UFH се прилага по време на катетърна аблация при предсърдно мъждене (вж. точка 4.5)
- Чернодробно увреждане или чернодробно заболяване, за което се очаква да има отражение върху преживяемостта
- Съпътстващо лечение със следните мощни P-gp инхибитори: кетоконазол, циклоспорин, итраконазол, дронедарон и комбинацията с фиксирани дози глекапревир/пибрентасвир за системно приложение (вж. точка 4.5)
- Сърдечни клапни протези, изискващи антикоагулантно лечение (вж. точка 5.1)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хеморагичен риск

Дабигатран етексилат трябва да се прилага с повишено внимание при състояния с повишен риск от кървене или при съпътстваща употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата чрез инхибиране на тромбоцитната агрегация. По време на терапията кървене може да се появи навсякъде. При неочакван спад на хемоглобина и/или хематокрита, или спад на кръвното налягане, трябва да се извърши преглед за установяване мястото на кървене.

При възрастни пациенти в случаи на животозастрашаващо или неконтролирано кървене, когато е необходимо бързо неутрализиране на антикоагулантния ефект на дабигатран, може да се използва специфичното неутрализиращо средство идаруцизумаб. Ефикасността и безопасността на идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти. Дабигатран може да бъде отстранен посредством хемодиализа. При възрастни пациенти са възможни други опции като използване на прясна цяла кръв или прясно замразена плазма, концентрат на коагулационни фактори (активиран или неактивиран), рекомбинантен фактор VIIa или тромбоцитна маса (вж. също точка 4.9).

Употребата на инхибитори на тромбоцитната агрегация, като клопидогрел и ацетилсалицилова киселина (ASA) или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), както и наличието на езофагит, гастрит или гастроезофагеален рефлукс, увеличават риска от стомашно-чревно (СЧ) кървене.

Рискови фактори

Таблица 3 обобщава факторите, които могат да повишат хеморагичния риск.

Таблица 3: Фактори, които могат да повишат хеморагичния риск.

	Рискови фактори
Фармакодинамични и кинетични фактори	Възраст ≥ 75 години
Фактори, които повишават плазмените нива на дабигатран	<u>Главни:</u> <ul style="list-style-type: none">Умерено бъбречно увреждане при възрастни пациенти (30-50 ml/min CrCL)Мощни P-гр инхибитори (вж. точки 4.3 и 4.5)Съвместно прилагане на слаби до умерени P-гр инхибитори (напр. амиодарон, верапамил, хинидин и тикагрелор, вж. точка 4.5) <u>Второстепенни:</u> <ul style="list-style-type: none">Ниско телесно тегло (<50 kg) при възрастни пациенти
Фармакодинамични взаимодействия (вж. точка 4.5)	<ul style="list-style-type: none">ASA и други инхибитори на тромбоцитната агрегация, като клопидогрелНСПВСSSRI или SNRIДруги лекарствени продукти, които могат да нарушат хемостазата
Заболявания / процедури с особен хеморагичен риск	<ul style="list-style-type: none">Вродени или придобити нарушения на коагулациятаТромбоцитопения или функционални тромбоцитни дефектиСкорошна биопсия или голяма травмаБактериален ендокардитЕзофагит, гастрит или гастроезофагеален рефлукс

Съществуват ограничени данни при възрастни пациенти <50 kg (вж. точка 5.2).

Съпътстващата употреба на дабигатран етексилат и P-гр инхибитори не е проучвана при педиатрични пациенти, но може да увеличи риска от кървене (вж. точка 4.5).

Предпазни мерки и овладяване на хеморагичния риск

За овладяване на усложнения с кървене вижте също точка 4.9.

Оценка на съотношението полза/риск

Наличието на лезии, заболявания, процедури и/или фармакологично лечение (като НСПВС, тромбоцитни антиагреганти, SSRI и SNRI, вж. точка 4.5), които значително увеличават риска от голямо кървене, изискват внимателна оценка на съотношението полза/риск. Дабигатран етексилат трябва да се дава само ако ползата надвишава риска от кървене.

Наличните клинични данни за педиатрични пациенти с рискови фактори, включително пациенти с активен менингит, енцефалит и вътречерепен абсцес (вж. точка 5.1), са ограничени.

При такива пациенти дабигатран етексилат трябва да се дава само ако очакваната полза надвишава риска от кървене.

Внимателно клинично наблюдение

Препоръчва се внимателно наблюдение за признаци на кървене или анемия през целия период на лечение, особено ако рисковите фактори са комбинирани (вж. таблица 3 по-горе). Трябва да се внимава особено много, когато дабигатран етексилат се прилага едновременно с верапамил, амиодарон, хинидин или кларитромицин (P-gp инхибитори) и особено при поява на кървене, най-вече при пациенти с намалена бъбречна функция (вж. точка 4.5).

Препоръчва се внимателно наблюдение за признаци на кървене при пациенти, лекувани съпътстващо с НСПВС (вж. точка 4.5).

Прекъсване на лечението с дабигатран етексилат

Пациентите, които развият остра бъбречна недостатъчност, трябва да преустановят приема на дабигатран етексилат (вж. също точка 4.3).

Когато се появи тежко кървене, трябва да се прекрати лечението, да се изследва причината за кървенето и при възрастни пациенти може да се обмисли приложение на специфичното неутрализиращо средство (идаруцизумаб). Ефикасността и безопасността на идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти. Дабигатран може да бъде отстранен посредством хемодиализа.

Употреба на инхибитори на протонната помпа

Може да се обмисли приложение на инхибитор на протонната помпа (PPI) за превенция на СЧ кървене. При педиатрични пациенти трябва да се следват препоръките, описани в кратката характеристика на продукта на съответния инхибитор на протонната помпа.

Лабораторни коагулационни параметри

Въпреки че този лекарствен продукт по принцип не изисква рутинно мониториране на антикоагулацията, определянето на свързаната с дабигатран антикоагулация може да бъде от полза за установяване на прекомерно висока експозиция на дабигатран при наличие на допълнителни рискови фактори.

Тромбиновото време чрез разреждане (dTT), екариновото време на съсирване (ECT) и активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT) могат да предоставят полезна информация, но резултатите трябва да се тълкуват с повишено внимание поради вариабилността между тестовете (вж. точка 5.1).

Тестът за определяне на международното нормализирано съотношение (international normalised ratio, INR) не е надежден при пациенти на лечение с дабигатран етексилат и има докладвани случаи с фалшиво положително повишение на INR. Затова INR тестове не трябва да бъдат провеждани.

Таблица 4 показва най-ниските прагове на коагулационните тестове при възрастни пациенти, които могат да бъдат свързани с повишен риск от кървене. Съответните прагове при педиатрични пациенти не са известни (вж. точка 5.1).

Таблица 4: Най-ниски прагове на коагулационните тестове при възрастни пациенти, които могат да бъдат свързани с повишен риск от кървене.

Тест (най-ниска стойност)	Праг
dTT [ng/ml]	>67
ЕСТ [x-пъти над горната граница на нормата]	Няма данни
aPTT [x-пъти над горната граница на нормата]	>1,3
INR	Не трябва да се провежда

Употреба на фибринолитични лекарствени продукти за лечение на остър исхемичен инсулт

Употребата на фибринолитични лекарствени продукти за лечението на остър исхемичен инсулт може да се обсъди, ако стойностите на dTT, ЕСТ или aPTT не надвишават горната граница на нормата (ULN) според местните референтни граници.

Хирургични операции и интервенции

При пациенти, приемащи дабигатран етексилат, които са подложени на хирургична интервенция или инвазивни процедури, съществува риск от кървене. По тази причина хирургичните интервенции могат да наложат временно прекратяване на приемането на дабигатран етексилат.

Необходимо е повишено внимание, когато лечението временно се прекрати поради интервенции и се препоръчва мониториране на антикоагулацията. При пациенти с бъбречна недостатъчност клирънсът на дабигатран може да продължи по-дълго (вж. точка 5.2). Това трябва да се вземе предвид преди всяка процедура. В такива случаи коагулационен тест (вж. точки 4.4 и 5.1) може да помогне да се определи дали все още има нарушение на хемостазата.

Специални хирургични операции или неотложни процедури

Приемът на дабигатран етексилат трябва да бъде временно прекратен. Ако е необходимо бързо неутрализиране на антикоагулантния ефект, може да се използва специфичното неутрализиращо средство на дабигатран (идаруцизумаб) за възрастни пациенти. Ефикасността и безопасността на идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти. Дабигатран може да бъде отстранен посредством хемодиализа.

При преустановяване на терапията с дабигатран пациентите са изложени на тромботичен риск, свързан с основното им заболяване. Лечението с дабигатран етексилат може да се възобнови 24 часа след приложение на идаруцизумаб, ако пациентът е клинично стабилен и е постигната адекватна хемостаза.

Хирургични операции/интервенции при подостри състояния

Приемът на дабигатран етексилат трябва временно да се прекрати. По възможност, хирургичната операция/интервенция трябва да се отложи до изминаването на най-малко 12 часа след приема на последната доза. Ако хирургичната операция не може да се отложи, съществува повишен риск от кървене. Този риск трябва да се оцени спрямо спешността на интервенцията.

Планова хирургична операция

При възможност, приемът на дабигатран етексилат трябва да се прекрати най-малко 24 часа преди извършването на инвазивна или хирургична процедура. Прекратяване приема на дабигатран етексилат 2-4 дни преди хирургична операция трябва да се има предвид при

пациенти с повишен риск от кървене или в случай на голяма операция, при която може да е необходима пълна хемостаза.

Таблица 5 обобщава правилата за прекратяване на приема преди инвазивни или хирургични процедури при възрастни пациенти.

Таблица 5: Правила за прекратяване на приема преди инвазивни или хирургични процедури при възрастни пациенти

Бъбречна функция (CrCL в ml/min)	Приблизителен полуживот (часове)	Приемът на дабигатран етексилат трябва да се спре преди планова хирургична операция	
		Висок риск от кървене или голяма хирургична операция	Стандартен риск
≥80	~ 13	2 дни предварително	24 часа предварително
≥50-<80	~ 15	2-3 дни предварително	1-2 дни предварително
≥30-<50	~ 18	4 дни предварително	2-3 дни предварително (>48 часа)

Правилата за прекратяване на приема преди инвазивни или хирургични процедури при педиатрични пациенти са обобщени в таблица 6.

Таблица 6: Правила за прекратяване на приема преди инвазивни или хирургични процедури при педиатрични пациенти

Бъбречна функция (eGFR в ml/min/1,73 m ²)	Спиране на дабигатран преди планова хирургична операция
>80	24 часа предварително
50 – 80	2 дни предварително
<50	Тези пациенти не са проучвани (вж. точка 4.3).

Спинална анестезия/епидурална анестезия/лумбална пункция

Процедури като спинална анестезия изискват пълноценна хемостатична функция.

Рискът от спинален или епидурален хематом може да се повиши при случаи на травматични или многократни пункции и при продължителна употреба на епидурални катетри. След отстраняване на катетър трябва да минат най-малко 2 часа преди приложението на първата доза дабигатран етексилат. Тези пациенти изискват често наблюдение за неврологични признаци и симптоми на спинален или епидурален хематом.

Постоперативна фаза

След инвазивната процедура или хирургичната интервенция лечението с дабигатран етексилат трябва да се поднови възможно най-скоро, при условие че клиничната ситуация позволява и има адекватна хемостаза.

Необходимо е повишено внимание при пациенти с риск от кървене или пациенти с риск от свръхекспозиция, особено пациенти с намалена бъбречна функция (вж. също таблица 3) (вж. точка 4.4 и 5.1).

Пациенти с висок оперативен риск от смъртност и с вътрешни рискови фактори за тромбоемболични събития

Съществуват ограничени данни за ефикасността и безопасността на дабигатран етексилат при тези пациенти и поради това те трябва да бъдат лекувани с повишено внимание.

Операция при фрактура на шийката на бедрената кост

Няма данни за употребата на дабигатран етексилат при пациенти, подложени на операция при фрактура на шийката на бедрената кост. Следователно лечението не се препоръчва.

Чернодробно увреждане

Пациенти с повишени чернодробни ензими >2 ULN са изключени от основните изпитвания. Няма наличен терапевтичен опит за тази субпопулация от пациенти и следователно при тази популация употребата на дабигатран етексилат не се препоръчва. Чернодробно увреждане или чернодробно заболяване, за което се очаква да има отражение върху преживяемостта, е противопоказано (вж. точка 4.3).

Взаимодействие с P-gp индуктори

Съпътстващото приложение на P-gp индуктори се очаква да понижи плазмените концентрации на дабигатран и трябва да се избягва (вж. точки 4.5 и 5.2).

Пациенти с антифосфолипиден синдром

Директно действащи перорални антикоагуланти (DOACs), включително дабигатран етексилат, не се препоръчват при пациенти с анамнеза за тромбоза, които са диагностицирани с антифосфолипиден синдром. По-специално при тройнопозитивни пациенти (за лупусен антикоагулант, антикардиолипинови антитела и антитела срещу бета-2-гликопротеин I), лечението с DOACs може да бъде свързано с повишена честота на повтарящи се тромботични събития в сравнение с терапията с антагонист на витамин К.

Пациенти с активно онкологично заболяване (VTE при педиатрични пациенти)

Има ограничени данни за ефикасността и безопасността при педиатрични пациенти с активно онкологично заболяване.

Педиатрична популация

При някои педиатрични пациенти със строго специфични заболявания, напр. пациенти с болест на тънките черва, при които може да е засегната абсорбцията, трябва да се обмисли използването на антикоагулант, който се прилага парентерално.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия с транспортери

Дабигатран етексилат е субстрат за ефлуксияния транспортер P-gp. Съпътстващото приложение на P-gp инхибитори (вж. таблица 7) се очаква да доведе до повишени нива на плазмената концентрация на дабигатран.

Ако не е предписано друго, е необходимо внимателно клинично наблюдение (следене за признаци на кървене или анемия), когато дабигатран се прилага едновременно с мощни P-gp инхибитори. Може да са необходими намалявания на дозата в комбинация с някои P-gp инхибитори (вж. точки 4.2, 4.3, 4.4 и 5.1).

Таблица 7: Взаимодействия с транспортери

<u>P-гр инхибитори</u>	
Съпътстващата употреба е противопоказна (вж. точка 4.3)	
Кетоконазол	Кетоконазол повишава тоталните AUC _{0-∞} и C _{max} стойности на дабигатран съответно 2,38 пъти и 2,35 пъти след единична перорална доза 400 mg и съответно 2,53 пъти и 2,49 пъти след многократно перорално приложение на 400 mg кетоконазол веднъж дневно.
Дронедарон	При едновременно приложение на дабигатран етексилат и дронедарон тоталните AUC _{0-∞} и C _{max} стойности на дабигатран се увеличават съответно около 2,4 пъти и 2,3 пъти след многократно приложение на 400 mg дронедарон два пъти дневно и съответно около 2,1 пъти и 1,9 пъти след единична доза 400 mg.
Итраконазол, циклоспорин	Въз основа на резултатите <i>in vitro</i> може да се очаква подобен ефект, както с кетоконазол.
Глекапревир / пибрентасвир	Съпътстващата употреба на дабигатран етексилат с комбинацията с фиксирани дози на P-гр инхибиторите глекапревир/пибрентасвир показва увеличаване на експозицията на дабигатран и може да повиши риска от кървене.
Съпътстващата употреба не се препоръчва	
Такролимус	<i>In vitro</i> е установено, че степента на инхибиторния ефект на такролимус върху P-гр е подобна на тази, наблюдавана при итраконазол и циклоспорин. Едновременното приложение на дабигатран етексилат с такролимус не е проучено клинично. Въпреки това, ограничените клинични данни от други P-гр субстрати (еверолимус) предполагат по-слабо инхибиране на P-гр от такролимус, в сравнение с наблюдаваното при силни P-гр инхибитори.
Необходимо е повишено внимание при съпътстваща употреба (вж. точки 4.2 и 4.4)	
Верапамил	<p>Когато дабигатран етексилат (150 mg) се прилага едновременно с перорален верапамил, C_{max} и AUC на дабигатран се увеличават, но степента на тази промяна е различна в зависимост от времето на приемане и формата на верапамил (вж. точки 4.2 и 4.4).</p> <p>Най-голямото повишаване на експозицията на дабигатран се наблюдава при първата доза на верапамил с незабавно освобождаване, приета един час преди приема на дабигатран етексилат (увеличаване на C_{max} около 2,8 пъти и на AUC около 2,5 пъти). Ефектът прогресивно намалява при приложение на формата с удължено освобождаване (увеличаване на C_{max} около 1,9 пъти и на AUC около 1,7 пъти) или при приложение на многократно дози верапамил (увеличаване на C_{max} около 1,6 пъти и на AUC около 1,5 пъти).</p> <p>Не се наблюдава значимо взаимодействие, когато верапамил се приема 2 часа след дабигатран етексилат (увеличаване на C_{max} около 1,1 пъти и на AUC около 1,2 пъти). Това се обяснява с пълната абсорбция на дабигатран след 2 часа.</p>
Амиодарон	Когато дабигатран етексилат се прилага едновременно с единична перорална доза 600 mg амиодарон, степента и скоростта на абсорбция на амиодарон и на активния му метаболит DEA по същество не се променят.

	AUC и C_{max} на дабигатран нарастват съответно около 1,6 пъти и 1,5 пъти. Поради дългия полуживот на амиодарон възможността за взаимодействие може да съществува седмици след прекратяване на лечението с амиодарон (вж. точки 4.2 и 4.4).
Хинидин	Хинидин е прилаган като доза от 200 mg на всеки 2 часа до обща доза 1 000 mg. Дабигатран етексилат е прилаган два пъти дневно в продължение на 3 последователни дни, със или без хинидин на третия ден. $AUC_{t,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран се увеличават средно съответно 1,53 пъти и 1,56 пъти при съпътстващо приложение на хинидин (вж. точки 4.2 и 4.4).
Кларитромицин	Когато кларитромицин (500 mg два пъти дневно) се прилага заедно с дабигатран етексилат при здрави доброволци, се наблюдава повишаване на AUC около 1,19 пъти и на C_{max} около 1,15 пъти.
Тикагрелор	<p>Когато единична доза от 75 mg дабигатран етексилат се прилага едновременно с натоварваща доза от 180 mg тикагрелор, AUC и C_{max} на дабигатран се повишават съответно 1,73 пъти и 1,95 пъти. След многократни дози на тикагрелор 90 mg, два пъти дневно, увеличаването на експозицията на дабигатран е 1,56 пъти и 1,46 пъти, съответно за C_{max} и AUC.</p> <p>Съпътстващото приложение на натоварваща доза тикагрелор 180 mg и дабигатран етексилат 110 mg (в стационарно състояние) повишава $AUC_{t,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран съответно 1,49 пъти и 1,65 пъти в сравнение с дабигатран етексилат, прилаган самостоятелно. Когато натоварваща доза от 180 mg тикагрелор се дава 2 часа след прием на 110 mg дабигатран етексилат (в стационарно състояние), повишаването на $AUC_{t,ss}$ и C_{max} на дабигатран намалява съответно до 1,27 пъти и 1,23 пъти в сравнение с дабигатран етексилат, прилаган самостоятелно. Такъв незастъпващ се прием се препоръчва при започване на тикагрелор с натоварваща доза.</p> <p>Съпътстващото приложение на 90 mg тикагрелор два пъти дневно (поддържаща доза) и 110 mg дабигатран етексилат повишава коригираните $AUC_{t,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран съответно 1,26 пъти и 1,29 пъти в сравнение с дабигатран етексилат, прилаган самостоятелно.</p>
Позаконазол	Позаконазол също инхибира в някаква степен P-гр, но това не е проучено клинично. Едновременното приложение на дабигатран етексилат с позаконазол налага внимателно проследяване.
<u><i>P-гр индуктори</i></u>	
Съпътстващата употреба трябва да се избягва.	
Напр. рифампицин, жълт кантарион, (Hypericum perforatum), карбамазепин или фенитоин	<p>Съпътстващото приложение се очаква да доведе до понижаване на концентрацията на дабигатран.</p> <p>Премедикацията с изследвания индуктор рифампицин при доза 600 mg веднъж дневно за 7 дни понижава общата пикова концентрация на дабигатран и общата експозиция със съответно 65,5% и 67%.</p> <p>Индуциращият ефект е понижен, което води до ниво на експозиция на дабигатран, близко до референтната стойност до ден 7 след спиране на лечението с рифампицин. Не е наблюдавано по-нататъшно повишение на бионаличността след още 7 дни.</p>

Протеазни инхибитори, като ритонавир

Съпътстващата употреба не се препоръчва

Напр.
ритонавир и
комбинациите
му с други
протеазни
инхибитори

Те повлияват P-гр (както като инхибитор, така и като индуктор). Те не са били проучвани, поради което не се препоръчват за съпътстващо лечение с дабигатран етексилат.

P-гр субстрат

Дигоксин

В проучване, проведено с 24 здрави доброволци, при едновременното приложение на дабигатран етексилат и дигоксин не са наблюдавани промени в експозицията на дигоксин и клинично значими промени в експозицията на дабигатран.

Антикоагуланти и лекарствени продукти срещу тромбоцитна агрегация

Липсва или съществува само ограничен опит със следните лечения, които могат да повишат риска от кървене, когато се прилагат съпътстващо с дабигатран етексилат: антикоагуланти, като нефракциониран хепарин (UFH), нискомолекулни хепарини (LMWH) и хепаринови производни (фондапаринукс, дезирудин), тромболитични лекарствени продукти и антагонисти на витамин К, ривароксабан или други антикоагуланти за перорално приложение (вж. точка 4.3), или лекарствени продукти срещу тромбоцитна агрегация, като GPIIb/IIIa рецепторни антагонисти, тиклопидин, прасугрел, тикагрелор, декстран и сулфинпиразон (вж. точка 4.4).

UFH може да се прилага при дози, необходими за поддържане на проходимостта на централен венозен или артериален катетър или по време на катетърна аблация при предсърдно мъждене (вж. точка 4.3).

Таблица 8: Взаимодействия с антикоагуланти и лекарствени продукти срещу тромбоцитна агрегация

НСПВС	Прилаганите за краткосрочна аналгезия НСПВС не се свързват с повишен риск от кървене, когато се прилагат съпътстващо с дабигатран етексилат. При продължителна употреба в едно клинично изпитване фаза III, сравняващо дабигатран с варфарин за превенция на инсулт при пациенти с предсърдно мъждене (RE-LY), НСПВС увеличават риска от кървене с около 50% както при дабигатран етексилат, така и при варфарин.
Клопидогрел	При млади здрави доброволци от мъжки пол съпътстващото приложение на дабигатран етексилат и клопидогрел не е довело до допълнително удължаване на времето на капилярно кървене в сравнение с монотерапия с клопидогрел. Освен това $AUC_{t,ss}$ и $C_{max,ss}$, и измерителите на коагулацията за ефекта на дабигатран, или инхибирането на тромбоцитната агрегация като измерител на ефекта на клопидогрел, по същество остават непроменени при сравняване на комбинираното лечение и съответните монотерапии. При натоварваща доза 300 mg или 600 mg клопидогрел, $AUC_{t,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран се повишават с около 30-40% (вж. точка 4.4).
ASA	Едновременното приложение на ASA и 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно може да повиши риска от всякакво кървене от 12% до 18% и 24% съответно при дози 81 mg и 325 mg ASA (вж. точка 4.4).
Нискомолекулни хепарини (LMWH)	Съпътстващата употреба на нискомолекулни хепарини (LMWH), като еноксапарин и дабигатран етексилат, не е специално проучвана. След преминаване от 3-дневно лечение с еноксапарин 40 mg s.c. веднъж дневно, 24 часа след последната доза еноксапарин, експозицията на дабигатран е била малко по-ниска, отколкото тази, непосредствено след приложението само на дабигатран етексилат (единична доза 220 mg). Наблюдавана е по-висока анти-FXa/FIIa активност след приложение на дабигатран етексилат с предварително лечение с еноксапарин в сравнение с лечението само с дабигатран етексилат. Счита се, че това се дължи на продължителността на ефекта на еноксапарин след лечението (carry-over ефект) и следователно не е клинично значимо. Останалите резултати от антикоагулационни изследвания, свързани с дабигатран, не са променени значимо от лечението с еноксапарин.

Други взаимодействия

Таблица 9: Други взаимодействия

<u>Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина и норепинефрина (SNRI)</u>	
SSRI, SNRI	SSRI и SNRI повишават риска от кървене във всички групи на лечение в клинично изпитване фаза III, сравняващо дабигатран с варфарин за предотвратяване на инсулт при пациенти с предсърдно мъждене (RE-LY).
<u>Вещества, които повлияват стомашното pH</u>	
Пантопрозол	При едновременно приложение на Pradaxa и пантопрозол се наблюдава приблизително 30% намаление на AUC на дабигатран. Пантопрозол и други инхибитори на протонната помпа (PPI) са прилагани едновременно с Pradaxa в клинични проучвания и съпътстващото лечение с PPI не изглежда да намалява ефикасността на Pradaxa.
Ранитидин	Приложението на ранитидин заедно с дабигатран етексилат не оказва клинично значим ефект върху степента на абсорбция на дабигатран.

Взаимодействия, свързани с метаболитния профил на дабигатран етексилат и дабигатран

Дабигатран етексилат и дабигатран не се метаболизират от системата на цитохром P450 и нямат *in vitro* ефекти върху човешките цитохром P450 ензими. Следователно, с дабигатран не се очакват свързани лекарствени взаимодействия.

Педиатрична популация

Проучванията за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да избягват бременност по време на лечение с Pradaxa.

Бременност

Има ограничени данни от употребата на Pradaxa при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Pradaxa не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Няма клинични данни за ефекта на дабигатран върху кърмачетата по време на кърмене. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Pradaxa.

Фертилитет

Няма данни при хора.

При проучвания върху животни е наблюдаван ефект върху фертилитета при женските под формата на намаляване на броя на имплантациите и повишаване на предимплантационните загуби при доза 70 mg/kg (5-кратното ниво на плазмена експозиция при пациенти). Не са наблюдавани други ефекти върху фертилитета при женските. Няма влияние върху фертилитета при мъжките. При дози, които са токсични за майките (5- до 10-кратното ниво на плазмена експозиция при пациенти), при плъхове и зайци се наблюдава намаляване на телесното тегло и ембриофеталната жизнеспособност, заедно с повишаване на феталните вариации. В пренаталното и постнаталното проучване е наблюдавано повишаване на феталната смъртност при дози, които са токсични за майките (доза, съответстваща на 4 пъти по-високо ниво на плазмена експозиция от наблюдаваното при пациенти).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дабигатран етексилат не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Дабигатран етексилат е оценен в клинични изпитвания при общо приблизително 64 000 пациенти, от които приблизително 35 000 пациенти са лекувани с дабигатран етексилат.

В активно контролирани изпитвания за превенция на VTE 6 684 пациенти са лекувани със 150 mg или 220 mg дабигатран етексилат дневно.

Най-често съобщаваните събития са случаи на кървене, възникващи при приблизително 14% от пациентите. Честотата на големите хеморагии (включително кървене от мястото на раната) е по-малка от 2%.

Въпреки че е рядка по честота при клинични проучвания, може да настъпи голямо или тежко кървене, което независимо от мястото на възникване може да доведе до инвалидизиране, животозастрашаващо състояние или дори летален изход.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В таблица 10 са показани нежеланите реакции, групирани по системно-органи класове (SOC) и по честота с използване на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 10: Нежелани реакции

SOC / Предпочитан термин	Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Понижен хемоглобин	Чести
Анемия	Нечести
Понижен хематокрит	Нечести
Тромбоцитопения	Редки
Неутропения	С неизвестна честота
Агранулоцитоза	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	
Лекарствена свръхчувствителност	Нечести
Анафилактична реакция	Редки
Ангиоедем	Редки
Уртикария	Редки
Обрив	Редки
Пруритус	Редки
Бронхоспазъм	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	
Вътречерепна хеморагия	Редки
Съдови нарушения	
Хематом	Нечести
Кръвотечение от оперативната рана	Нечести
Хеморагия	Редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Епистаксис	Нечести
Хемофтиза	Редки
Стомашно-чревни нарушения	
Стомашно-чревна хеморагия	Нечести
Ректална хеморагия	Нечести
Хемороидална хеморагия	Нечести
Диария	Нечести
Гадене	Нечести
Повръщане	Нечести
Стомашно-чревна язва, включително езофагеална язва	Редки
Гастроезофагит	Редки
Гастроезофагеална рефлуксна болест	Редки
Абдоминална болка	Редки
Диспепсия	Редки
Дисфагия	Редки
Хепатобилиарни нарушения	
Нарушена чернодробна функция/Отклонения във функционалните чернодробни показатели	Чести
Повишение на аланин аминотрансферазата	Нечести
Повишение на аспартат аминотрансферазата	Нечести
Повишени чернодробни ензими	Нечести
Хипербилирубинемия	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Кожни кръвоизливи	Нечести
Алопеция	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Хемартроза	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	

Урогенитална хеморагия, включително хематурия	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Хеморагия на мястото на инжектиране	Редки
Хеморагия на мястото на поставяне на катетъра	Редки
Кървав секрет	Редки
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Травматична хеморагия	Нечести
Постпроцедурен хематом	Нечести
Постпроцедурна хеморагия	Нечести
Постпроцедурна секреция	Нечести
Секреция от оперативната рана	Нечести
Хеморагия на мястото на инцизия	Редки
Постоперативна анемия	Редки
Хирургически и медицински интервенции	
Дренаж на оперативната рана	Редки
Постпроцедурен дренаж	Редки

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на кръвене

Поради фармакологичния механизъм на действие употребата на дабигатран етексилат може да бъде свързана с повишен риск от окултно или видимо кръвене от която и да е тъкан или орган. Признаците, симптомите и тежестта (включително и летален изход) варират според мястото и степента или обхвата на кръвенето и/или анемията. В клиничните проучвания мукозното кръвене (напр. стомашно-чревно, генитоуринарно) е наблюдавано по-често при дългосрочно лечение с дабигатран етексилат, в сравнение с лечение с VKA. Така, в допълнение към подходящо клинично наблюдение, лабораторното изследване на хемоглобин/хематокрит е ценно за откриване на окултно кръвене. Рискът от кръвене може да се повиши при определени групи пациенти, напр. тези, които имат умерено бъбречно увреждане и/или са на съпътстващо лечение, засягащо хемостазата, или силни P-гр инхибитори (вж. точка 4.4 Хеморагичен риск). Хеморагичните усложнения може да се проявят като слабост, бледност, замаяност, главоболие или необяснимо подуване, диспнея и необясним шок.

Съобщава се за познати усложнения с кръвене, като компартмент синдром и остра бъбречна недостатъчност поради хипоперфузия и свързана с антикоагуланти нефропатия при пациенти с предразполагащи рискови фактори, във връзка с дабигатран етексилат. Следователно, трябва да се отчита вероятността за хеморагия при оценката на състоянието на всеки антикоагулиран пациент. За възрастни пациенти има налично специфично неутрализиращо средство за дабигатран, идаруцизумаб, в случай на неконтролируемо кръвене (вж. точка 4.9).

Таблица 11 показва броя (%) на пациентите с кръвене, като нежелана лекарствена реакция по време на периода на лечение в двете основни клинични проучвания за показанието първична превенция на VTE след протезиране на тазобедрена или колянна става, в зависимост от дозата.

Таблица 11: Брой (%) пациенти с кръвене, като нежелана лекарствена реакция

	Дабигатран етексилат 150 mg N (%)	Дабигатран етексилат 220 mg N (%)	Еноксапарин N (%)
Лекувани пациенти	1 866 (100,0)	1 825 (100,0)	1 848(100,0)
Голямо кръвене	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Всякакво кръвене	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Агранулоцитоза и неутропения

Агранулоцитоза и неутропения са съобщавани много рядко след разрешаване за употреба на дабигатран етексилат. Тъй като нежеланите реакции са съобщавани при постмаркетинговото наблюдение от популация с неустановен размер, честотата им не може да бъде достоверно определена. Честотата на съобщаване е изчислена на 7 събития на 1 милион пациентогодини за агранулоцитоза и 5 събития на 1 милион пациентогодини за неутропения.

Педиатрична популация

Безопасността на дабигатран етексилат при лечението на VTE и превенцията на рецидивиращи VTE при педиатрични пациенти е проучена в две изпитвания фаза III (DIVERSITY и 1160.108). Общо 328 педиатрични пациенти са лекувани с дабигатран етексилат. Пациентите са получавали адаптирани според възрастта и телесното тегло дози от съобразена с възрастта лекарствена форма на дабигатран етексилат.

Като цяло се очаква профилът на безопасност при деца да е същият като при възрастни.

Общо 26% от педиатричните пациенти, лекувани с дабигатран етексилат за VTE и за превенцията на рецидивиращи VTE, са получили нежелани реакции.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В таблица 12 са показани нежеланите реакции, установени в проучванията при лечение на VTE и превенцията на рецидивиращи VTE при педиатрични пациенти. Те са групирани по системно-органен клас (SOC) и по честота с използване на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 12: Нежелани реакции

	Честота
SOC / Предпочитан термин	лечение на VTE и превенцията на рецидивиращи VTE при педиатрични пациенти
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Анемия	Чести
Понижен хемоглобин	Нечести
Тромбоцитопения	Чести
Понижен хематокрит	Нечести
Неутропения	Нечести
Агранулоцитоза	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	
Лекарствена свръхчувствителност	Нечести
Обрив	Чести
Пруритус	Нечести
Анафилактична реакция	С неизвестна честота
Ангиоедем	С неизвестна честота
Уртикария	Чести
Бронхоспазъм	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	
Вътречерепна хеморагия	Нечести
Съдови нарушения	
Хематом	Чести
Хеморагия	С неизвестна честота

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Епистаксис	Чести
Хемофтиза	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	
Стомашно-чревна хеморагия	Нечести
Абдоминална болка	Нечести
Диария	Чести
Диспепсия	Чести
Гадене	Чести
Ректална хеморагия	Нечести
Хемороидална хеморагия	С неизвестна честота
Стомашно-чревна язва, включително езофагеална язва	С неизвестна честота
Гастроезофагит	Нечести
Гастроезофагеална рефлуксна болест	Чести
Повръщане	Чести
Дисфагия	Нечести
Хепатобилиарни нарушения	
Нарушена чернодробна функция/Отклонения във функционалните чернодробни показатели	С неизвестна честота
Повишение на аланин аминотрансферазата	Нечести
Повишение на аспартат аминотрансферазата	Нечести
Повишени чернодробни ензими	Чести
Хипербилирубинемия	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Кожни кръвоизливи	Нечести
Алопеция	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Хемартроза	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Урогенитална хеморагия, включително хематурия	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Хеморагия на мястото на инжектиране	С неизвестна честота
Хеморагия на мястото на поставяне на катетъра	С неизвестна честота
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Травматична хеморагия	Нечести
Хеморагия на мястото на инцизия	С неизвестна честота

Реакции на кръвене

В две изпитвания фаза III при показанието лечение на VTE и превенция на рецидивиращи VTE при педиатрични пациенти общо 7 пациенти (2,1%) са имали събитие на голямо кръвене, 5 пациенти (1,5%) са имали събитие на клинично значимо неголямо кръвене, а 75 пациенти (22,9%) са имали събитие на незначително кръвене. Като цяло честотата на събитията на кръвене е по-висока при възрастната група (12 до <18 години: 28,6%), отколкото в групите с по-малка възраст (от раждането до <2 години: 23,3%; 2 до <2 години: 16,2%). Голямо или тежко кръвене, независимо от мястото на възникване, може да доведе до инвалидизиране, животозастрашаващо състояние или дори летален изход.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция **чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Дози дабигатран етексилат, надвишаващи препоръчителните дози, излагат пациента на повишен риск от кървене.

При съмнение за предозиране провеждането на коагулационен тест може да помогне за определяне на риска от кървене (вж. точка 4.4 и 5.1). Калибриран количествен dTT тест или многократни dTT измервания позволяват предвиждане на времето, когато ще бъдат достигнати определени нива на дабигатран (вж. точка 5.1), също в случай че са предприети допълнителни мерки – напр. диализа.

Прекомерната антикоагулация може да изисква преустановяване на лечението с дабигатран етексилат. Тъй като дабигатран се екскретира предимно чрез бъбреците, трябва да се поддържа достатъчна диуреза. Тъй като свързването с протеини е в ниска степен, дабигатран може да бъде диализиран; има ограничен клиничен опит, демонстриращ ползата от този подход в клинични проучвания (вж. точка 5.2).

Овластяване на усложнения с кървене

В случай на хеморагични усложнения лечението с дабигатран етексилат трябва да бъде преустановено, а причината за кървенето – изследвана. По преценка на лекуващия лекар и в зависимост от клиничната ситуация трябва да се предприеме подходящо поддържащо лечение, като хирургична хемостаза или заместване на кръвен обем.

При възрастни пациенти в случаи, когато е необходимо бързо неутрализиране на антикоагулантния ефект на дабигатран, може да се използва специфичното неутрализиращо средство (идаруцизумаб), което антагонизира фармакодинамичния ефект на дабигатран. Ефикасността и безопасността на идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти (вж. точка 4.4).

Може да се има предвид прилагане на концентрати на коагулационни фактори (активирани или неактивирани) или рекомбинантен фактор VIIa. Има някои експериментални доказателства в подкрепа на ролята на тези лекарствени продукти в обръщане на антикоагулантния ефект на дабигатран, но данните за ползата им в клинични условия, както и за възможния риск от рибунд тромбоемболизъм, са много ограничени. Коагулационните тестове могат да станат ненадеждни след приложение на препоръчителните концентрати на коагулационни фактори. Трябва да се внимава при тълкуването на тези тестове. Трябва да се обмисли приложение на тромбоцитна маса в случаите, когато има тромбоцитопения или са били използвани дългодействащи антитромботични лекарствени продукти. Цялото симптоматично лечение трябва да се прилага по преценка на лекаря.

В зависимост от местните възможности, трябва да се обмисли консултация със специалист в случай на голямо кървене.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антитромботични средства, директни тромбинови инхибитори, АТС код: B01AE07.

Механизъм на действие

Дабигатран етексилат е малка молекула предлекарство, което не показва фармакологична активност. След перорално приложение дабигатран етексилат се абсорбира бързо и се превръща в дабигатран чрез катализирана от естераза хидролиза в плазмата и в черния дроб. Дабигатран е мощен, конкурентен, обратим, директен тромбинов инхибитор и е основното вещество с активно действие в плазмата.

Тъй като тромбинът (серинова протеаза) позволява превръщането на фибриногена във фибрин в хода на коагулационната каскада, инхибирането му предотвратява образуването на съсирек. Дабигатран инхибира свободния тромбин, фибрин-свързания тромбин и тромбин-индуцираната тромбоцитна агрегация.

Фармакодинамични ефекти

In vivo и *ex vivo* проучвания при животни демонстрират антитромботична ефикасност и антикоагулантна активност на дабигатран след интравенозно приложение и на дабигатран етексилат след перорално приложение при различни животински експериментални модели на тромбоза.

Съществува отчетлива корелация между плазмената концентрация на дабигатран и степента на антикоагулантния ефект, базирано на фаза II проучвания. Дабигатран удължава тромбиновото време (ТТ), ЕСТ, както и аРТТ.

Калибрираният количествен тест на ТТ чрез разреждане (dТТ) дава оценка за плазмената концентрация на дабигатран, която може да бъде сравнена с очакваните плазмени концентрации на дабигатран. В случай че калибрираният dТТ тест покаже резултат за плазмената концентрация на дабигатран, който е на или под границата на количественото определяне, следва да се обмисли провеждане на допълнително изследване на коагулацията, например ТТ, ЕСТ или аРТТ.

ЕСТ може да осигури директна оценка на активността на директните тромбинови инхибитори.

Тестът аРТТ е широко достъпен и показва приблизително антикоагулантната интензивност, достигната с дабигатран. Обаче, аРТТ тестът има ограничена чувствителност и не е подходящ за точно количествено определяне на антикоагулантния ефект, особено при високи плазмени концентрации на дабигатран. Въпреки че високи стойности на аРТТ трябва да се тълкуват с повишено внимание, те показват, че пациентът е антикоагулиран.

Като цяло, може да се приеме, че тези показатели за антикоагулантна активност могат да отразят нивата на дабигатран, както и да предоставят насоки за оценката на риска от кървене, т.е. над 90^{ия} перцентил на най-ниските нива на дабигатран или коагулационен тест, като най-ниски измерени стойности на аРТТ (за праговете на аРТТ вж. точка 4.4, таблица 4), може да се асоциира с повишен риск от кървене.

Първична превенция на VTE при ортопедична хирургия

Стационарната средна геометрична пикова плазмена концентрация (след ден 3) на дабигатран, измерена около 2 часа след приложение на 220 mg дабигатран етексилат, е 70,8 ng/ml, с граници 35,2-162 ng/ml (в интервала 25-ти-75-ти перцентил). Средната геометрична най-ниска концентрация на дабигатран, измерена в края на дозовия интервал (т.е. 24 часа след доза

дабигатран 220 mg), е средно около 22,0 ng/ml, с граници 13,0-35,7 ng/ml (в интервала 25-ти-75-ти перцентил).

В едно специално проучване само при пациенти с умерено бъбречно увреждане (CrCL 30-50 ml/min), лекувани с дабигатран етексилат 150 mg веднъж дневно, средната геометрична най-ниска концентрация на дабигатран, измерена в края на дозовия интервал, е средно 47,5 ng/ml, с граници 29,6-72,2 ng/ml (в интервала 25-ти-75-ти перцентил).

При пациенти, лекувани с 220 mg дабигатран етексилат веднъж дневно за превенция на VTE след протезиране на тазобедрена или колянна става,

- 90-ият перцентил на най-ниските плазмени концентрации на дабигатран е 67 ng/ml, (20-28 часа след приема на предишната доза) (вж. точки 4.4 и 4.9),
- 90-ият перцентил на най-ниските стойности на aPTT (20-28 часа след приема на предишната доза) е 51 секунди, което е 1,3 пъти над горната граница на нормата.

ЕСТ не е измервано при пациенти, лекувани с 220 mg дабигатран етексилат веднъж дневно за превенция на VTE след протезиране на тазобедрена или колянна става.

Клинична ефикасност и безопасност

Етнически произход

Не се наблюдават клинично значими етнически разлики между пациентите от европейската раса, с афро-американски, латино-американски, японски или китайски произход.

Клинични проучвания върху превенцията на VTE след протезиране на големи стави

Пациенти, подложени на планова голяма ортопедична операция в 2 големи рандомизирани, паралелно-групови, двойно-слепи, доза-потвърждаващи проучвания (при едното – протезиране на колянната става, а при другото – на тазобедрената става), получават 75 mg или 110 mg дабигатран етексилат 1-4 часа след операцията, а след това по 150 или 220 mg веднъж дневно, при гарантирана хемостаза, или 40 mg еноксапарин в деня преди операцията, а след това – веднъж дневно.

В проучването RE-MODEL (протезиране на колянна става) лечението продължава 6-10 дни, а в проучването RE-NOVATE (протезиране на тазобедрената става) – 28-35 дни. Общият брой лекувани пациенти е съответно 2 076 (колянна става) и 3 494 (тазобедрена става).

Съчетанието от общата смъртност поради VTE (включително белодробен емболизъм (pulmonary embolism, PE), проксимална и дистална дълбока венозна тромбоза (deep vein thrombosis, DVT) – симптомна или асимптомна, установена чрез рутинна венография) и смъртността поради всякаква причина представлява първичната крайна точка и на двете проучвания. Съчетанието от голям VTE (включително PE и проксимален DVT – симптомна или асимптомна, установена чрез рутинна венография) и смъртност поради VTE представлява вторична крайна точка и се счита, че има по-голямо клинично значение.

Резултатите от двете проучвания показват, че антитромбозният ефект на 220 mg и 150 mg дабигатран етексилат не отстъпва статистически на еноксапарин по отношение на общия VTE и общата смъртност. Крайният резултат за случаите на голям VTE и смъртност поради VTE при доза 150 mg е малко по-лош, отколкото при еноксапарин (таблица 13). Подобри резултати се наблюдават при доза 220 mg, където крайният резултат за голям VTE е малко по-добър, отколкото при еноксапарин (таблица 13).

Клиничните проучвания са проведени при популация пациенти със средна възраст >65 години.

Няма разлики в данните за ефикасност и безопасност между мъже и жени в клиничните проучвания фаза 3.

В изследваната популация пациенти на RE-MODEL и RE-NOVATE (5 539 лекувани пациенти), 51% имат придружаваща хипертония, 9% имат придружаващ диабет, 9% имат придружаващо заболяване на коронарната артерия и 20% имат анамнеза за венозна недостатъчност. Нито едно от тези заболявания не показва въздействие върху ефектите на дабигатран за VTE превенция или честотата на кървене.

Данните за крайната точка „голям VTE и смъртност поради VTE“ са хомогенни по отношение на първичната крайна точка за ефикасност и са показани в таблица 13.

Данните за крайната точка „обща смъртност поради VTE и смъртност поради всякаква причина“ са показани в таблица 14.

Данните за крайните точки „установени събития на голямо кървене“ са показани в таблица 15 по-долу.

Таблица 13: Анализ на случаите на голям VTE и смъртност поради VTE през терапевтичната фаза на проучванията RE-MODEL и RE-NOVATE при ортопедични операции

Изпитване	Дабигатран етексилат 220 mg	Дабигатран етексилат 150 mg	Еноксапарин 40 mg
RE-NOVATE (тазобедрена става)			
Бр. лекувани пациенти	909	888	917
Честота (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Коефициент на риска спрямо еноксапарин	0,78	1,09	
95% CI	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (коляно)			
Бр. лекувани пациенти	506	527	511
Честота (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Коефициент на риска спрямо еноксапарин	0,73	1,08	
95% CI	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

Таблица 14: Анализ на общата смъртност поради VTE и на смъртността поради всякаква причина през терапевтичната фаза на проучванията RE-NOVATE и RE-MODEL при ортопедични операции

Изпитване	Дабигатран етексилат 220 mg	Дабигатран етексилат 150 mg	Еноксапарин 40 mg
RE-NOVATE (тазобедрена става)			
Бр. лекувани пациенти	880	874	897
Честота (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Коефициент на риска спрямо еноксапарин	0,9	1,28	
95% CI	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (коляно)			
Бр. лекувани пациенти	503	526	512
Честота (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Коефициент на риска спрямо еноксапарин	0,97	1,07	
95% CI	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Таблица 15: Събития на голямо кървене в зависимост от лечението в проучвания RE-MODEL и RE-NOVATE, представени поотделно

Изпитване	Дабигатран етексилат 220 mg	Дабигатран етексилат 150 mg	Еноксапарин 40 mg
RE-NOVATE (тазобедрена става)			
Бр. лекувани пациенти	1 146	1 163	1 154
Събития на голямо кървене (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (коляно)			
Бр. лекувани пациенти	679	703	694
Събития на голямо кървене (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Клинични изпитвания за превенцията на тромбоемболизъм при пациенти със сърдечни клапни протези

В изпитване фаза II дабигатран етексилат и варфарин са проучени при общо 252 пациенти, претърпели наскоро хирургична операция за поставяне на механична сърдечна клапа (т.е. в рамките на настоящата им хоспитализация), както и при пациенти, претърпели операция за поставяне на механична сърдечна клапа преди повече от три месеца. Повече тромбоемболични събития (основно инсулти и симптомни/асимптомни тромбози на протезираните клапи) и повече събития на кървене са наблюдавани при дабигатран етексилат в сравнение с варфарин. При пациентите в ранния постоперативен период, голямото кървене се е проявявало основно като хеморагичен перикарден излив, по-специално при пациенти, започнали прием на

дабигатран етексилат скоро (на 3-тия ден) след хирургичната операция за смяна на сърдечна клапа (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Клинични проучвания при превенция на VTE след протезиране на големи стави

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Pradaxa във всички подгрупи на педиатричната популация при превенция на тромбоемболични събития за показанието първична превенция на VTE при пациенти, които са били подложени на планово цялостно протезиране на тазобедрена става или цялостно протезиране на колянна става (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

Лечение на VTE и превенция на рецидивиращи VTE при педиатрични пациенти

Проучването DIVERSITY е проведено, за да демонстрира ефикасността и безопасността на дабигатран етексилат в сравнение със стандартно лечение (standard of care, SOC) на VTE при педиатрични пациенти от раждането до под 18-годишна възраст. Според дизайна проучването е открито, рандомизирано проучване с паралелни групи за доказване на не по-малка ефикасност. Включените за участие пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават съобразена с възрастта лекарствена форма (капсули, обвити гранули или перорален разтвор) на дабигатран етексилат (с дози, адаптирани според възрастта и телесното тегло) или SOC с нискомолекулни хепарини (LMWH) или антагонисти на витамин К (VKA), или фондапаринукс (1 пациент на 12 години). Първичната крайна точка е съставна крайна точка от пациенти с пълно разтваряне на тромба, с липса на рецидивиращо VTE и с липса на смъртност, свързана с VTE. Критериите за изключване включват активен менингит, енцефалит и вътречерепен абсцес.

Общо 267 пациенти са рандомизирани. От тях 176 пациенти са лекувани с дабигатран етексилат, а 90 пациенти с SOC (1 рандомизиран пациент не е лекуван). 168 пациенти са на 12 до под 18 години, 64 пациенти са на 2 до под 12 години, а 35 пациенти са под 2-годишна възраст.

От рандомизираните 267 пациенти 81 пациенти (45,8%) в групата на дабигатран етексилат и 38 пациенти (42,2%) в групата на SOC отговарят на критериите за съставната първична крайна точка (пълно изчистване на тромба, липса на рецидивиращо VTE и липса на смъртност, свързана с VTE). Съответната разлика в честотата показва не по-малка ефикасност на дабигатран етексилат в сравнение с SOC. Съвместими резултати като цяло са наблюдавани и в подгрупите: няма значителни различия в ефекта от лечението за подгрупите по възраст, пол, географска област и наличие на определени рискови фактори. За 3-те различни възрастови страти съотношението на пациентите, постигнали първичната крайна точка за ефикасност в групите съответно на дабигатран етексилат и SOC, е 13/22 (59,1%) и 7/13 (53,8%) при пациентите на възраст от раждането до <2 години, 21/43 (48,8%) и 12/21 (57,1%) при пациентите на възраст 2 до <12 години и 47/112 (42,0%) и 19/56 (33,9%) при пациентите на възраст 12 до <18 години. Потвърдени събития на голямо кървене са съобщени за 4 пациенти (2,3%) в групата на дабигатран етексилат и 2 пациенти (2,2%) в групата на SOC. Няма статистически значима разлика във времето до поява на първо събитие на голямо кървене. Тридесет и осем пациенти (21,6%) в групата на дабигатран етексилат и 22 пациенти (24,4%) в групата на SOC имат потвърдено събитие на кървене, като при повечето от тях то е категоризирано като незначително. Комбинираната крайна точка на потвърдено събитие на голямо кървене (major bleeding event, MBE) или клинично значимо неголямо (clinically relevant non-major, CRNM) кървене (когато пациентите са на лечение) са съобщени за 6 (3,4%) пациенти в групата на дабигатран етексилат и 3 (3,3%) пациенти в групата на SOC.

Едно открито, проспективно, кохортно, многоцентрово проучване за безопасност фаза III с едно рамо (1160.108) е проведено за оценка на безопасността на дабигатран етексилат при превенция на рецидивиращо VTE при педиатрични пациенти от раждането до под 18-годишна възраст. Пациенти, които са се нуждаели от по-нататъшно антикоагулантно лечение поради наличие на клиничен рисков фактор след завършване на началното лечение за потвърден VTE

(за най-малко 3 месеца) или след завършване на проучването DIVERSITY, са включени в проучването. Подходящите за включване пациенти са получавали адаптирани според възрастта и телесното тегло дози от съобразена с възрастта лекарствена форма (капсули, обвити гранули или перорален разтвор) на дабигатран етексилат до елиминиране на клиничния рисков фактор или до максимум 12 месеца. Първичните крайни точки на проучването са рецидив на VTE, събития на голямо или незначително кървене и смъртност (обща и във връзка с тромботични или тромбоемболични събития) на 6 и 12 месеца. Изходите от събитията са потвърдени от независима, заслепена комисия за оценка.

Общо 214 пациенти са включени в проучването. От тях 162 пациенти са във възрастова страта 1 (от 12 до под 18 години), 43 пациенти са във възрастова страта 2 (от 2 до под 12 години) и 9 пациенти са във възрастова страта 3 (от раждането до под 2-годишна възраст). По време на периода на лечение 3 пациенти (1,4%) са развили потвърден от комисията рецидив на VTE в рамките на първите 12 месеца след започване на лечението. Потвърдени от комисията събития на кървене по време на периода на лечение са съобщени за 48 пациенти (22,5%) в рамките на първите 12 месеца. Повечето събития на кървене са незначителни. При 3 пациенти (1,4%) има потвърдено от комисията събитие на голямо кървене в рамките на първите 12 месеца. При 3 пациенти (1,4%) има потвърдено от комисията събитие на CRNM кървене в рамките на първите 12 месеца. Няма смъртни случаи по време на периода на лечение. По време на периода на лечение 3 пациенти (1,4%) са развили посттромботичен синдром (post-thrombotic syndrome, PTS) или са имали влошаване на PTS в рамките на първите 12 месеца.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение дабигатран етексилат бързо и напълно се превръща в дабигатран, който е активната форма в плазмата. Разцепването на предлекарството дабигатран етексилат чрез катализирана от естераза хидролиза до активното вещество дабигатран е преобладаващата метаболитна реакция. Абсолютната бионаличност на дабигатран след перорално приложение на Pradaxa е приблизително 6,5%.

След перорално приложение на дабигатран етексилат при здрави доброволци, фармакокинетичният профил на дабигатран в плазмата се характеризира с бързо нарастване на плазмените концентрации с достигане на C_{max} в рамките на 0,5 и 2,0 часа след приложението.

Абсорбция

Проучване, оценяващо постоперативната абсорбция на дабигатран етексилат 1-3 часа след операция, демонстрира относително бавна абсорбция в сравнение с тази при здрави доброволци, показвайки плавен профил на плазмената концентрация във времето без високи пикови плазмени концентрации. Пикови плазмени концентрации се достигат 6 часа след приложението в постоперативния период поради допринасящи фактори, като например анестезия, стомашно-чревна пареза и хирургични ефекти, независимо от пероралната лекарствена форма. Друго проучване демонстрира, че бавна и закъсняваща абсорбция обикновено се наблюдава само в деня на операцията. На следващите дни абсорбцията на дабигатран е бърза и пикови плазмени концентрации се достигат 2 часа след приложение на лекарствения продукт.

Храната не повлиява бионаличността на дабигатран етексилат, но забавя времето до пиковите плазмени концентрации с 2 часа.

C_{max} и AUC са пропорционални на дозата.

Бионаличността след перорално приложение може да се повиши със 75% след приложение на единична доза и с 37% в стационарно състояние, в сравнение с референтната капсулна форма, когато пелетите се приемат без капсулата от хипромелоза (НРМС). Следователно целостта на капсулите от НРМС винаги трябва да е запазена при клинична употреба, за да се избегне неумишленото повишаване на бионаличността на дабигатран етексилат (вж. точка 4.2).

Разпределение

Наблюдава се слабо (34-35%), независимо от концентрацията свързване на дабигатран с човешките плазмени протеини. Обемът на разпределение на дабигатран от 60-70 l превишава общия обем на телесните течности, което означава, че дабигатран има умерено тъканно разпределение.

Биотрансформация

Метаболизмът и екскрецията на дабигатран са проучени при здрави мъже доброволци след единична интравенозна доза дабигатран, белязан с радиоактивен изотоп. След интравенозната доза произхождащата от дабигатран радиоактивност се елиминира главно с урината (85%). Фекалната екскреция отговаря на 6% от приложената доза. До 168 часа след приложение на дозата общата радиоактивност се възстановява в рамките на 88-94% от приложената доза. Дабигатран се подлага на конюгация, при което се образуват фармакологично активни ацилглюкурониди. Съществуват четири позиционни изомера, 1-О, 2-О, 3-О, 4-О-ацилглюкуронид, всеки от които съставлява по-малко от 10% от общото количество дабигатран в плазмата. Следи от други метаболити се установяват само с високочувствителни аналитични методи. Дабигатран се елиминира главно в непроменен вид с урината с приблизителна скорост 100 ml/min, съответстваща на скоростта на гломерулна филтрация.

Елиминиране

Плазмените концентрации на дабигатран показват биекспоненциален спад със среден терминален полуживот 11 часа при здрави индивиди в старческа възраст. След многократно прилагане се наблюдава терминален полуживот около 12-14 часа. Полуживотът е независим от дозата. Полуживотът е удължен, ако бъбречната функция е нарушена, както е показано в таблица 16.

Специални популации

Бъбречна недостатъчност

В проучвания фаза I експозицията (AUC) на дабигатран след перорално приложение на дабигатран етексилат е приблизително 2,7 пъти по-висока при възрастни доброволци с умерена бъбречна недостатъчност (CrCL между 30 и 50 ml/min), отколкото при тези без бъбречна недостатъчност.

При малък брой възрастни доброволци с тежка бъбречна недостатъчност (CrCL 10-30 ml/min), експозицията (AUC) на дабигатран е приблизително 6 пъти по-висока, а полуживотът приблизително 2 пъти по-дълъг от наблюдаваните в популация без бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Таблица 16: Полуживот на общия дабигатран при здрави индивиди и индивиди с нарушена бъбречна функция

Скорост на гломеруларната филтрация (CrCL) [ml/min]	Среден геометричен (gCV%; граници) полуживот [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)

Допълнително, експозицията на дабигатран (най-ниска и пикова) е оценена в едно проспективно, открито, рандомизирано, фармакокинетично проучване при пациенти с неклапно предсърдно мъждене (NVAF) с тежко бъбречно увреждане (определено като креатининов клирънс [CrCl] 15-30 ml/min), получаващи дабигатран етексилат 75 mg два пъти дневно.

Този режим е довел до най-ниска средна геометрична концентрация 155 ng/ml (gCV 76,9%), измерена непосредствено преди приложението на следващата доза, и до пикова средна геометрична концентрация 202 ng/ml (gCV 70,6%), измерена два часа след приложението на последната доза.

Клирънсът на дабигатран чрез хемодиализа е изследван при 7 възрастни пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD), без предсърдно мъждене. Диализата е проведена със 700 ml/min диализен дебит, продължителност четири часа и скорост на кръвния ток 200 ml/min или 350-390 ml/min. Това води до отстраняване съответно на 50% до 60% от концентрацията на дабигатран. Количеството на веществото, отстранено чрез диализа, е пропорционално на скоростта на кръвния ток, при скорост на кръвния ток до 300 ml/min. Антикоагулантната активност на дабигатран намалява с намаляване на плазмените концентрации и ФК/ФД връзката не е засегната от процедурата.

Пациенти в старческа възраст

Специфични фармакокинетични проучвания фаза I при пациенти в старческа възраст показват увеличение от 40 до 60% на AUC и повече от 25% на C_{max} в сравнение с млади пациенти. Ефектът на възрастта върху експозицията на дабигатран е потвърден от проучването RE-LY с около 31% по-високо ниво на най-ниската концентрация за индивиди ≥ 75 години и с около 22% по-ниско ниво на най-ниската концентрация при индивиди < 65 години в сравнение с индивиди между 65 и 75 години (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно нарушение

Не се наблюдава промяна в експозицията на дабигатран при 12 възрастни пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (Child Pugh B) в сравнение с 12 контроли (вж. точки 4.2 и 4.4).

Телесно тегло

Най-ниските концентрации на дабигатран са около 20% по-ниски при възрастни пациенти с телесно тегло > 100 kg в сравнение с 50-100 kg. Мнозинството (80,8%) от индивидите са в категорията ≥ 50 kg и < 100 kg, без установена ясна разлика (вж. точки 4.2 и 4.4). При възрастни пациенти с телесно тегло < 50 kg клиничните данни са ограничени.

Пол

Експозицията на активното вещество в проучванията за първична превенция на VTE е около 40% до 50% по-висока при пациенти от женски пол, но не се препоръчва корекция на дозата.

Етнически произход

Няма клинично значими междуетнически различия между пациенти от европейската раса, пациенти с афро-американски, латино-американски, японски и китайски произход по отношение на фармакокинетиката и фармакодинамиката на дабигатран.

Педиатрична популация

При перорално приложение на дабигатран етексилат, според определения в протокола алгоритъм за дозиране, експозицията е в рамките на тази, наблюдавана при възрастни с DVT/PE. Сборният анализ от фармакокинетични данни от проучванията DIVERSITY и 1160.108 показва, че средните геометрични най-ниски експозиции са 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml и 99,1 ng/ml съответно при 0 до < 2 -годишни, 2 до < 12 -годишни и 12 до < 18 -годишни педиатрични пациенти с VTE.

Фармакокинетични взаимодействия

In vitro проучвания за взаимодействията не показват инхибиране или индуциране на главните изоензими на цитохром P450. Това се потвърждава от *in vivo* проучвания с участието на здрави доброволци, които не показват взаимодействие между това лечение и следните активни вещества: аторвастатин (CYP3A4), дигоксин (взаимодействие с транспортния P-gp) и диклофенак (CYP2C9).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Ефектите, наблюдавани в проучванията за токсичност при многократно прилагане, се дължат на засиления фармакодинамичен ефект на дабигатран.

Ефект върху фертилитета при женски животни е наблюдаван под формата на намаляване на броя на имплантациите и повишаване на предимплантационните загуби при доза 70 mg/kg (5-кратното ниво на плазмена експозиция при пациенти). При дози, които са токсични за майките (5- до 10-кратното ниво на плазмена експозиция при пациенти), при плъхове и зайци се наблюдава намаляване на телесното тегло и жизнеспособността на фетуса, заедно с повишаване на феталните вариации. В пренаталните и постнаталните проучвания е наблюдавано повишаване на феталната смъртност при дози, които са токсични за майките (доза, съответстваща на 4 пъти по-високо ниво на плазмена експозиция от наблюдаваното при пациенти).

В едно проучване за ювенилна токсичност при плъхове от порода Wistar смъртността е свързана със събития на кървене при подобни нива на експозиция, при които е наблюдавано кървене при възрастните животни. Счита се, че както при възрастните, така и при младите плъхове смъртността е свързана със засилената фармакологична активност на дабигатран във връзка с упражняването на механични сили по време на прилагането и третирането. Данните от проучването за ювенилна токсичност не показват нито повишена чувствителност към токсични прояви, нито токсичност, специфична за ювенилни животни.

Дългосрочните токсикологични проучвания при плъхове и мишки не показват данни за туморогенен потенциал на дабигатран до максимални дози 200 mg/kg.

Дабигатран, активната част от дабигатран етексилат мезилат, е устойчив в околната среда.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Винена киселина
Арабска гума
Хипромелоза
Диметикон 350
Талк
Хидроксипропилцелулоза

Състав на капсулата

Карагенан
Калиев хлорид
Титанов диоксид
Хипромелоза

Черно печатно мастило

Шеллак
Черен железен оксид
Калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Блистер и бутилка

3 години

След отваряне на бутилката, лекарственият продукт трябва да се използва до 4 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Блистер

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Бутилка

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Съхранявайте бутилката плътно затворена.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Перфорирани алуминиеви блистери с единични дози от 10 x 1 твърди капсули. Всяка картонена опаковка съдържа 10, 30 или 60 твърди капсули.

Перфорирани алуминиеви бели блистери с единични дози от 10 x 1 твърди капсули. Всяка картонена опаковка съдържа 60 твърди капсули.

Полипропиленова бутилка, съдържаща 60 твърди капсули, с капачка на винт.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

При изваждане на Pradaxa капсули от блистерната опаковка трябва да се спазват следните указания:

- Всяка капсула трябва да се отделя от блистера по перфорираната линия.
- Фолиото на блистера трябва да се отлепи, след което капсулата може да се извади.
- Твърдите капсули не трябва да се избутват през блистерното фолио.
- Блистерното фолио трябва да се отлепва само когато е необходимо да се приеме твърда капсула.

При изваждане на твърда капсула от бутилката трябва да се спазват следните указания:

- Капачката се отваря чрез натискане и завъртане.
- След изваждане на капсулата от бутилката капачката веднага трябва да се постави обратно и бутилката да се затвори плътно.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/442/001
EU/1/08/442/002
EU/1/08/442/003
EU/1/08/442/004
EU/1/08/442/017

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 март 2008 г.
Дата на последно подновяване: 08 януари 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.