

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дабигатран етексилат Teva 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

Твърда капсула, размер 2 (приблизително 18 mm), с бяло непрозрачно капаче и бяло непрозрачно тяло, напълнена с бели до жълтеникави пелети.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

Лечение на ВТС и превенция на рецидивиращи ВТС при педиатрични пациенти от момента, в който станат способни да поглъщат мека храна до под 18-годишна възраст.

За подходящите за възрастта дозови форми вижте точка 4.2.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дабигатран етексилат Тева капсули може да се използва при възрастни и педиатрични пациенти на възраст на или над 8 години, които могат да гълтат капсулите цели. Дозата, посочена в съответната таблица за прилагане според лекарствената форма, трябва да се предпише въз основа на теглото и възрастта на детето.

Налични са и други подходящи за възрастта дозови форми за лечение на деца на възраст под 8 години:

- Други лекарствени форми могат да бъдат по-подходящи за приложение при тази популация, като например обвити гранули, които могат да се използват при деца на възраст под 12 години, веднага щом детето е в състояние да гълта мека храна.
- Други лекарствени форми, като прах и разтворител за перорален разтвор, трябва да се използват само при деца на възраст под 1 година.

Първична профилактика на ВТС в ортопедичната хирургия

Препоръчителните дози дабигатран етексилат и продължителността на терапията за първична профилактика на ВТС в ортопедичната хирургия са показани в таблица 1.

Таблица 1: Препоръчителни дози и продължителност на терапията за първична профилактика на ВТС в ортопедичната хирургия

	Започване на лечението в деня на операцията 1- 4 часа след приключване на операцията	Начална поддържаща доза на първия ден след операцията	Продължителност на поддържащата доза
Пациенти след планово протезиране на колянна става	една капсула 110 mg дабигатран етексилат	220 mg дабигатран етексилат веднъж дневно, приети като 2 капсули от 110 mg	10 дни
Пациенти след планово протезиране на тазобедрена става			28- 35 дни
Препоръчва се намаляване на дозата			
Пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCL 30- 50 ml/min))	една капсула 75 mg дабигатран етексилат	150 mg дабигатран етексилат веднъж дневно, приети като 2 капсули от 75 mg	10 дни (протезиране на колянна става) или 28- 35 дни (протезиране на тазобедрена става)
Пациентите, които получават съпътстващо верапамил*, амиодарон, хинидин			
Пациенти на възраст 75 или повече години			

*При пациенти с умерено бъбречно увреждане, лекувани съпътстващо с верапамил, вижте Специални популации

И при двата вида операции, ако хемостазата не е осигурена, започването на лечението трябва да се отложи. Ако лечението не е започнато в деня на операцията, то трябва да се започне с 2 капсули веднъж дневно.

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

При всички пациенти и особено при пациенти в старческа възраст (> 75 години), тъй като в тази възрастова група може да се наблюдава често бъбречно увреждане:

- Бъбречната функция трябва да се оцени чрез изчисляване на креатининовия клирънс (CrCL) преди започване на лечението с дабигатран етексилат, 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 и при съмнение за влошаване на бъбречната функция по време на лечението (напр. хиповолемия, дехидратация и при едновременно 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.

Пропуснатата доза

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

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

Преустановяване на приема на дабигатран етексилат

Лечението с дабигатран етексилат не трябва да се прекратява 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 да се изчакат 24 часа след последната доза, преди да се премине от дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с парентерални антикоагуланти към дабигатран етексилат:
Парентералният антикоагулант трябва да бъде спряен и дабигатран етексилат трябва да се започне да се прилага 0-2 часа преди времето, в което трябва да бъде приета следващата доза от алтернативното лекарство, или в момента на прекратяване на лечението в случай на продължително лечение (напр. интравенозен нефракциониран хепарин (UFH)) (вж. точка 4.5).

Специални популации

Бъбречно увреждане

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

При пациенти с умерено бъбречно увреждане ($\text{CrCL} 30\text{--}50 \text{ ml/min}$) 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 Р-глицопротеина (P-gp), т.е. амиодарон, хинидин или верапамил

Дозировката трябва да се намали, 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 се приемат по едно и също време.

При пациенти с умерено бъбречно увреждане, лекувани едновременно с верапамил, трябва да се обмисли намаляване на дозата на дабигатран етексилат 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 при пациенти с телесно тегло $< 50 \text{ kg}$ или $> 110 \text{ kg}$ при препоръчителната дозировка. 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 е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на дабигатран етексилат в педиатричната популация при индикация първична превенция на ВТС при пациенти, които са претърпели планово цялостно протезиране на тазобедрена става или цялостно протезиране на колянна става.

Лечение на ВТС и превенция на повтаряща се ВТС при педиатрични пациенти

За лечение на ВТС при педиатрични пациенти лечението трябва да започне след лечение с парентерален антикоагулант в продължение на поне 5 дни. За профилактика на повтарящи се ВТС лечението трябва да 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 бъде възможно най-близо до 12 часа.

Препоръчителната доза дабигатран етексилат капсули се определя от теглото и възрастта на пациента, както е показано в таблица 2. Дозата трябва да се коригира в зависимост от възрастта и телесното тегло с напредване на лечението.

За комбинациите телесно тегло и възраст, които не са посочени в таблицата за дозиране, не може да се даде препоръка за дозиране.

Таблица 2: Единична и обща дневна доза дабигатран етексилат в милиграми (mg) според теглото в килограми (kg) и възрастта на пациента в години

Комбинации тегло/възраст		Единична доза в mg	Обща дневна доза в mg
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 от 150 mg или
четири капсули от 75 mg
260 mg: една капсула от 110 mg плюс една капсула от 150 mg или
една капсула от 110 mg плюс две капсули от 75 mg
220 mg: две капсули от 110 mg
185 mg: една капсула от 75 mg плюс една капсула от 110 mg
150 mg: една капсула от 150 mg или
две капсули от 75 mg

Оценка на бъбречната функция преди и по време на лечението

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

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

Пациентите с eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m² трябва да се лекуват с дозата съгласно таблица 2.

По време на лечението бъбречната функция трябва да бъде оценявана в определени клинични ситуации, когато има съмнение, че бъбречната функция може да се влоши (като хиповолемия, дехидратация, при някои съпътстващи лекарства 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 бъде приета до 6 часа преди следващата предписана доза. При по-малко от 6 часа до времето на следващия прием, пропуснатата доза не трябва да се приема. Никога не трябва да се приема двойна доза, за да се компенсират пропуснатите индивидуални дози.

Преустановяване на приема на дабигатран етексилат

Лечението с дабигатран етексилат не трябва да се прекратява без лекарски съвет. Пациентите или лицата, които се грижат за тях, 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 да се премине от дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с парентерален антикоагулант към дабигатран етексилат:
Парентералният антикоагулант трябва да бъде спрян и да се започне приема на дабигатран етексилат 0-2 часа преди времето, когато трябва да се приложи следващата доза от алтернативната терапия, или в момента на прекратяване на лечението в случай на продължително лечение (напр. интравенозен нефракциониран хепарин (UFH)) (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с дабигатран етексилат към антагонисти на витамин К (Vitamin K antagonists, VKA):

Пациентите трябва да започнат да приемат VKA 3 дни преди прекратяване на приема на дабигатран етексилат.

Тъй като дабигатран етексилат може да повлияе на международното нормализирано съотношение (INR), INR ще отразява по-добре ефекта на VKA само след като дабигатран етексилат е спрян за поне 2 дни. Дотогава стойностите на INR трябва да се тълкуват с повишено внимание.

Преминаване от лечение с VKA към дабигатран етексилат:

VKA трябва да се спре. Дабигатран етексилат може да се приложи веднага щом INR е $< 2,0$.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт е за перорално приложение.

Капсулите могат да се приемат със или без храна. Капсулите трябва да се гълтат 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 увеличи риска от кървене (вж. точки 5.2 и 6.6).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Тежко бъбречно увреждане ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) при възрастни пациенти
- $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ при педиатрични пациенти
- Активно клинично значимо кървене
- Лезия или състояние, ако се счита за значителен рисков фактор за голямо кървене. Това може да включва настояща или скорошна гастроинтестинална язва, наличие на злокачествени новообразувания с висок риск от кървене, скорошна мозъчна или гръбначна травма, скорошна мозъчна, гръбначна или офталмологична операция, скорошен вътречерепен кръвоизлив, известни или предполагаеми варици на хранопровода, артериовенозни малформации, съдови аневризми или големи интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии.
- Едновременно лечение с други антикоагуланти, напр. нефракциониран хепарин (UFH), нискомолекулни хепарини (еноксапарин, далтепарин и др.), производни на хепарина (фондапаринукс и др.), перорални антикоагуланти (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), освен при специфични обстоятелства. Това са случаите на промяна на антикоагулантната терапия (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, което се очаква да окаже влияние върху преживяемостта
- Едновременно лечение със следните мощни инхибитори на P-гр: системно приложени кетоконазол, циклоспорин, итраконазол, дронедарон и комбинацията с фиксирани дози глекапревир/пибрентасвир (вж. точка 4.5)
- Сърдечни клапни протези, изискващи антикоагулантно лечение (вж. точка 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Риск от кръвоизливи

Дабигатран етексилат трябва да се прилага с повишено внимание при състояния с повишен риск от кървене или при едновременна употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата чрез инхибиране на тромбоцитната агрегация. По време на лечението може да се появи кървене 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 ситуации на животозастрашаващо или неконтролируемо кървене, когато е необходимо бързо неутрализиране на антикоагулантния ефект на дабигатран, е налично специфичното неутрализиращо средство идаруцизумаб. Ефикасността и безопасността на идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти. Хемодиализата може да отстрани дабигатран. При възрастни пациенти други възможни варианти са 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 повишават риска от кървене от стомашно-чревния тракт.

Рискови фактори

В таблица 3 са обобщени факторите, които могат да увеличат риска от хеморагия.

Таблица 3: Фактори, които могат да увеличат риска от хеморагия

	Рисков фактор
Фармакодинамични и кинетични фактори	Възраст ≥ 75 години
Фактори, повишаващи плазмените нива на дабигатран	<u>Главни:</u> - Умерено бъбречно увреждане при възрастни пациенти (30- 50 ml/min CrCL) - Мощни инхибитори на P-gr (вж. точки 4.3 и 4.5) - Съпътстващо лечение със слаби до умерени инхибитори на P-gr (напр. амиодарон, верапамил, хинидин и тикагрелор; вж. точка 4.5) <u>Второстепенни:</u> - Ниско телесно тегло (< 50 kg) при възрастни пациенти
Фармакодинамични взаимодействия (вж. точка 4.5)	- ASA и други инхибитори на тромбоцитната агрегация като клопидогрел - НСПВС - SSRI или SNRI - Други лекарствени продукти, които могат да нарушат хемостазата
Заболявания/процедури с особен риск от хеморагия	- Вродени или придобити нарушения на кръвосъсирването - Тромбоцитопения или функционални дефекти на тромбоцитите - Скорошна биопсия, голяма травма - Бактериален ендокардит - Езофагит, гастрит или гастроезофагеален рефлукс

Налични са ограничени данни при възрастни пациенти с тегло < 50 kg (вж. точка 5.2).

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

Предпазни мерки и овладяване на риска от хеморагия

За лечението на усложненията, свързани с кървене, вижте също точка 4.9.

Оценка на съотношението полза/риск

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

Налични са ограничени клинични данни за педиатрични пациенти с рискови фактори, включително пациенти с активен менингит, енцефалит и вътречерепен абсцес (вж. точка 5.1). При тези пациенти дабигатран етексилат трябва да се прилага само ако очакваната полза надхвърля рисковете 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). Особено внимание трябва да се проявява, когато дабигатран етексилат се прилага едновременно с верапамил, амиодарон, хинидин или кларитромицин (P-gp инхибитори) и особено при поява на кървене, особено при пациенти с намалена бъбречна функция (вж. точка 4.5). Препоръчва се внимателно наблюдение за признаци на кървене при пациенти, лекувани едновременно с НСПВС (вж. точка 4.5).

Преустановяване на приема на дабигатран етексилат

Пациентите, при които се развие 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. Хемодиализата може да отстрани дабигатран.

Използване на инхибитори на протонната помпа

Може да се обмисли прилагането на инхибитор на протонната помпа (ИПП), за да се предотврати кървене от стомашно-чревния тракт. При педиатрични пациенти трябва да се спазват съответните препоръки, описани в кратката характеристика 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 полезно за откриване на прекомерно висока експозиция на дабигатран при наличие на допълнителни рискови фактори. Разреденото тромбиново време (dTT), екариновото време на съсирване (ECT) и активираното парциално тромбопластиново време (aPTT) могат да предоставят полезна информация, но резултатите трябва да се тълкуват с повишено внимание поради променливостта между тестовете (вж. точка 5.1). Тестът за международно нормализирано съотношение (INR) е ненадежден при пациенти, приемащи дабигатран етексилат, и са докладвани фалшиво положителни повишения на INR. Поради това не трябва да се извършват тестове за INR.

В таблица 4 са показани 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. раздел 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
ECT [x-пъти над горната граница на нормата]	Няма данни
aPTT [x-пъти над горната граница на нормата]	> 1,3
INR	Не трябва да се извършва

Употреба на фибринолитични лекарствени продукти за лечение на остър исхемичен инсулт

Употреба на фибринолитични лекарствени продукти за лечение на остър исхемичен инсулт може да се обмисли, ако пациентът има dTT, ECT или aPTT, които не надвишават горната граница на нормата (ULN) според местните референтни граници.

Хирургични операции и интервенции

Пациентите, приемащи дабигатран етексилат, които се подлагат на хирургични или инвазивни процедури, са изложени на повишен риск от кървене. Поради това хирургичните интервенции могат да наложат временно прекратяване на приема на дабигатран етексилат.

Трябва да се внимава, когато лечението е временно преустановено за интервенции и се препоръчва мониториране на антикоагулацията. Клирънсът на дабигатран при пациенти с бъбречна недостатъчност може да отнеме повече време (вж. точка 5.2). Това трябва да се има предвид преди всяка процедура. В такива случаи коагуляционен тест (вж. точки 4.4 и 5.1) може да помогне да се определи дали хемостазата все още е нарушена.

Спешни хирургични операции или неотложни процедури

Приемът на дабигатран етексилат трябва временно да бъде преустановен. Когато е необходимо бързо неутрализиране на антикоагулантния ефект, на разположение е специфичното неутрализиращо дабигатран средство (идаруцизумаб) за възрастни пациенти. Ефикасността и безопасността на идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти. Хемодиализата може да отстрани дабигатран.

Прекратяването на терапията с дабигатран излага пациентите на тромботичния риск, свързан с основното им заболяване. Лечението с дабигатран етексилат може да бъде възобновено 24 часа след приложението 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 бъде преустановен. Операцията/интервенцията трябва да се отложи, ако е възможно, до поне 12 часа след последната доза. Ако операцията не може да се отложи, рискът от кървене може да се увеличи. Този риск от кървене трябва да се прецени спрямо спешността на интервенцията.

Елективна хирургия

Ако е възможно, приемът на дабигатран етексилат трябва да се преустанови поне 24 часа преди инвазивни или хирургични процедури. При пациенти с по-висок риск от кървене или при големи хирургични операции, при които може да се наложи пълна хемостаза, се обмисля спиране на дабигатран етексилат 2-4 дни преди операцията.

В таблица 5 са обобщени правилата за прекратяване на лечението преди инвазивни или хирургични процедури при възрастни пациенти.

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

Бъбречна функция (CrCL в ml/min)	Приблизителен полуживот (часове)	Дабигатран етексилат трябва да се спре преди планова операция	
		Висок риск от кървене или голяма 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 преустановяване на лечението преди инвазивни или хирургични процедури при педиатрични пациенти са обобщени в таблица 6.

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

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

Спинална анестезия/епидурална анестезия/лумбална пункция

Процедури като спиналната анестезия могат да изискват пълна хемостатична функция.

Рискът от спинален или епидурален хематом може да се увеличи в случаите 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 възобнови възможно най-скоро, при условие че клиничната ситуация го позволява и е установена адекватна хемостаза.

Пациенти с риск от кървене или пациенти с риск от свръхекспозиция, особено пациенти с намалена бъбречна функция (вж. също таблица 3), трябва да се лекуват с повишено внимание (вж. точки 4.4 и 5.1).

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

Данните за ефикасността и безопасността на дабигатран етексилат при тези пациенти са ограничени и затова те трябва да се лекуват с повишено внимание.

Операция при фрактура на тазобедрената става

Няма данни за употребата на дабигатран етексилат при пациенти, подложени на операция при счупване на тазобедрената става. Поради това лечението не се препоръчва.

Чернодробно увреждане

Пациенти с повишени чернодробни ензими > 2 ULN са изключени от основните проучвания. При тази субпопулация пациенти няма опит в лечението, поради което употребата на дабигатран етексилат не се препоръчва при тази популация. Чернодробно увреждане или чернодробно заболяване, за което се очаква да окаже някакво влияние върху преживяемостта, е противопоказано (вж. точка 4.3).

Взаимодействие с индуктори на P-gp

Очаква се едновременното приложение на индуктори на P-gp да доведе до намаляване на плазмените концентрации на дабигатран и трябва да се избягва (вж. точки 4.5 и 5.2).

Пациенти с антифосфолипиден синдром

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

Пациенти с активно онкологично заболяване (BTC при педиатрични пациенти)

Данните за ефикасността и безопасността при педиатрични пациенти с активен рак са ограничени.

Педиатрична популация

При някои много специфични педиатрични пациенти, напр. пациенти със заболявания на тънките черва, при които абсорбцията може да бъде засегната, трябва да се обмисли използването на антикоагулант с парентерален път на приложение.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия с транспортери

Дабигатран етексилатът е субстрат за ефлуксния транспортер Р-гр. Очаква се едновременното приложение на инхибитори на Р-гр (вж. таблица 7) да доведе до повишаване на плазмените концентрации на дабигатран.

Ако не е изрично описано друго, е необходимо внимателно клинично наблюдение (за признаци на кървене или анемия), когато дабигатран се прилага едновременно с мощни инхибитори на Р-гр. Може да се наложи намаляване на дозата в комбинация с някои Р-гр инхибитори (вж. точки 4.2, 4.3, 4.4 и 5.1).

Таблица 7: Взаимодействия с транспортери

<u>Инхибитори на Р-гр</u>	
<i>Съпътстваща употреба е противопоказана (вж. точка 4.3)</i>	
Кетоконазол	Кетоконазол увеличава тоталните стойности на $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} на дабигатран с 2,38 пъти и 2,35 пъти, съответно, след единична перорална доза 400 mg, и с 2,53 пъти и 2,49 пъти, съответно, след многократно перорално приложение на 400 mg кетоконазол веднъж дневно.
Дронедарон	Когато дабигатран етексилат и дронедарон се прилагат едновременно, тоталните $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} стойности на дабигатран се увеличават съответно около 2,4 пъти и 2,3 пъти след многократен прием 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 като при кетоконазол.
Глекапревир/пибрентасвир	Установено е, че едновременната употреба на дабигатран етексилат с фиксираната комбинация от Р-гр инхибитори глекапревир/пибрентасвир увеличава експозицията на дабигатран и може да увеличи риска от кървене.

<i>Не се препоръчва съпътстваща употреба</i>	
Такролимус	Установено е, че <i>in vitro</i> такролимус има подобно ниво на инхибиращ ефект върху Р-гр, какъвто се наблюдава при итраконазол и циклоспорин. Дабигатран етексилат не е бил клинично проучван заедно с такролимус. Ограничените клинични данни с друг субстрат на Р-гр (еверолимус) обаче предполагат, че инхибирането на Р-гр с такролимус е по-слабо от това, наблюдавано при силните инхибитори на Р-гр.
<i>Повишено внимание при едновременна употреба (вж. точки 4.2 и 4.4)</i>	
Верапамил	Когато дабигатран етексилат (150 mg) се прилага едновременно с перорален верапамил, C_{max} и AUC на дабигатран се повишават, но степента на тази промяна се различава в зависимост от времето на приложение и формата на верапамил (вж. точки 4.2 и 4.4). Най-голямо повишаване на експозицията на дабигатран е наблюдавано при първата доза верапамил с незабавно освобождаване, приета един час преди приема на дабигатран етексилат (повишаване на C_{max} с около 2,8 пъти и AUC с около 2,5 пъти). Ефектът прогресивно намалява при прилагане на лекарствена форма с удължено освобождаване (увеличение на C_{max} с около 1,9 пъти и AUC с около 1,7 пъти) или при многократно прилагане на дози верапамил (увеличение на C_{max} с около 1,6 пъти и AUC с около 1,5 пъти). Не е наблюдавано значимо взаимодействие, когато верапамил се приема 2 часа след дабигатран етексилат (увеличение на C_{max} с около 1,1 пъти и на AUC с около 1,2 пъти). Това се обяснява с пълната абсорбция на дабигатран след 2 часа.
Амиодарон	Когато дабигатран етексилат е прилаган едновременно с единична перорална доза 600 mg амиодарон, степента и скоростта на абсорбция на амиодарон и неговия активен метаболит DEA са останали непроменени по същество. AUC и C_{max} на дабигатран са се увеличили с около съответно 1,6 пъти и 1,5 пъти. С оглед на дългия полуживот на амиодарон потенциал за взаимодействие може да съществува седмици след прекратяване на приема на амиодарон (вж. раздели 4.2 и 4.4).
Хинидин	Хинидин е прилаган в доза 200 mg на всеки два часа до обща доза от 1 000 mg. Дабигатран етексилат е бил прилаган два пъти дневно в продължение на 3 последователни дни, като на 3-ия ден е бил прилаган със или без хинидин. $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран са се увеличили средно с 1,53 пъти и 1,56 пъти съответно при едновременното приложение на хинидин (вж. точки 4.2 и 4.4).
Кларитромицин	Когато кларитромицин (500 mg два пъти дневно) е прилаган заедно с дабигатран етексилат при здрави доброволци, се наблюдава увеличение на AUC с около 1,19 пъти и на C_{max} с около 1,15 пъти.

Тикагрелор	Когато единична доза 75 mg дабигатран етексилат се прилага едновременно с натоварваща доза от 180 mg тикагрелор, AUC и C_{max} на дабигатран се увеличават съответно 1,73 пъти и 1,95 пъти. След многократни дози тикагрелор 90 mg два пъти дневно увеличението на експозицията на дабигатран е 1,56-кратно и 1,46-кратно съответно за C_{max} и AUC. Едновременното приложение на натоварваща доза от 180 mg тикагрелор и 110 mg дабигатран етексилат (в стационарно състояние) увеличава AUC_{τ,ss} и C_{max,ss} на дабигатран съответно 1,49 пъти и 1,65 пъти в сравнение с дабигатран етексилат, приложен самостоятелно. Когато натоварващата доза от 180 mg тикагрелор е била приложена 2 часа след 110 mg дабигатран етексилат (в стабилно състояние), увеличението на AUC_{τ,ss} и C_{max,ss} на дабигатран е било намалено съответно до 1,27 пъти и 1,23 пъти в сравнение с дабигатран етексилат, приложен самостоятелно. Този поетапен прием е препоръчителното приложение за начало на приема на тикагрелор с натоварваща доза. Съпътстващото приложение на 90 mg тикагрелор два пъти дневно (поддържаща доза) и 110 mg дабигатран етексилат повишава коригираните AUC_{τ,ss} и C_{max,ss} на дабигатран съответно 1,26 пъти и 1,29 пъти в сравнение с дабигатран етексилат, прилаган самостоятелно.
Позаконазол	Позаконазол също инхибира Р-гр до известна степен, но не е клинично проучен. Трябва да се внимава, когато дабигатран етексилат се прилага едновременно с позаконазол.
<u>Индуктори на Р-гр</u>	
<i>Едновременната употреба трябва да се избягва.</i>	
напр. рифампицин, жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>), карбамазепин или фенитоин	Очаква се едновременното приложение да доведе до намаляване на концентрацията на дабигатран. Предварителното приложение на изследвания индуктор рифампицин в доза 600 mg веднъж дневно в продължение на 7 дни намалява общата пикова концентрация и общата експозиция на дабигатран съответно с 65,5 % и 67 %. Индуцираният ефект е намален, което е довело до експозиция на дабигатран, близка до референтната, на 7-ия ден след прекратяване на лечението с рифампицин. След още 7 дни не е наблюдавано по-нататъшно повишаване на бионаличността.
<u>Протеазни инхибитори като ритонавир</u>	
<i>Не се препоръчва съпътстваща употреба</i>	
напр. ритонавир и неговите комбинации с други протеазни инхибитори	Те влияят на Р-гр (като инхибитор или индуктор). Те не са изследвани и поради това не се препоръчва едновременното лечение с дабигатран етексилат.
<u>Р-гр субстрат</u>	
Дигоксин	В проучване, проведено с 24 здрави доброволци, при едновременното приложение на дабигатран етексилат с дигоксин, не са наблюдавани промени в експозицията на дигоксин и клинично значими промени в експозицията на дабигатран.

Антикоагуланти и тромбоцитни антиагреганти

Липсва или има ограничен опит със следните лечения, които могат да повишат риска от кървене при едновременно употреба 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 перорални антикоагуланти (вж. точка 4.3), и лекарствени продукти против тромбоцитна агрегация, като GPIIb/IIIa рецепторни антагонисти, тиклопидин, прасугрел, тикагрелор, декстран и сулфинпиразон (вж. точка 4.4).

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

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

НСПВС	Доказано е, че НСПВС, прилагани за краткосрочна аналгезия, не са свързани с повишен риск от кървене, когато се прилагат заедно с дабигатран етексилат. При хронична употреба в клинично проучване фаза III, сравняващо дабигатран с варфарин за превенция на инсулт при пациенти с предсърдно мъждене (RE-LY), НСПВС увеличават риска от кървене с приблизително 50 % както при дабигатран етексилат, така и при варфарин.
Клопидогрел	При млади здрави доброволци от мъжки пол едновременно приложение на дабигатран етексилат и клопидогрел не води до допълнително удължаване на времето на капилярно кървене в сравнение с монотерапията с клопидогрел. Освен това $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран и измерителите на коагулацията за ефекта на дабигатран или инхибирането на тромбоцитната агрегация като мярка за ефекта на клопидогрел остават по същество непроменени при сравняване на комбинираното лечение и съответните монотерапии. При натоварваща доза от 300 mg или 600 mg клопидогрел, $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран са се увеличили с около 30-40 % (вж. точка 4.4).
ASA	Едновременният прием на ASA и 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно може да увеличи риска от кървене от 12 % до 18 % и 24 % съответно с 81 mg и 325 mg ASA (вж. точка 4.4).
Нискомолекулни хепарини (LMWH)	Едновременната употреба на LMWHs, като еноксапарин и дабигатран етексилат, не е специално изследвана. След преминаване от 3-дневно лечение с единична дневна доза 40 mg еноксапарин s.c., 24 часа след последната доза еноксапарин експозицията на дабигатран е била малко по-ниска от тази след прилагане само на дабигатран етексилат (единична доза 220 mg). По-висока анти-FXa/FIIa активност е наблюдавана след прилагане на дабигатран етексилат с предварително лечение с еноксапарин в сравнение с тази след лечение само с дабигатран етексилат. Смята се, че това се дължи на продължителността на ефекта от лечението с еноксапарин (sawtooth-ефект) и не се счита за клинично значимо. Останалите резултати от антикоагулационни изследвания, свързани с дабигатран, не са променени значимо от лечението с еноксапарин.

Други взаимодействия

Таблица 9: Други взаимодействия

<i>Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRI) или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин и норадреналин (SNRI)</i>	
SSRI, SNRI	SSRI и SNRI повишават риска от кървене във всички групи на лечение в рамките на фаза III клинично проучване, сравняващо дабигатран с варфарин за превенция на инсулт при пациенти с предсърдно мъждене (RE-LY).
<i>Вещества, влияещи върху стомашното pH</i>	
Пантопразол	Когато дабигатран етексилат се прилага едновременно с пантопразол, се наблюдава намаляване на AUC на дабигатран с приблизително 30 %. Пантопразол и други инхибитори на протонната помпа (ИПП) са прилагани едновременно с дабигатран етексилат в клинични проучвания, като не изглежда съпътстващото лечение с ИПП да намалява ефикасността на дабигатран етексилат.
Ранитидин	Прилагането на ранитидин заедно с дабигатран етексилат няма 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 ензими на цитохром P450. Поради това не се очакват свързани взаимодействия на лекарствените продукти с дабигатран.

Педиатрична популация

Проучванията за взаимодействие са проведени само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени в детеродна възраст

Жените в детеродна възраст трябва да избягват забременяване по време на лечението с дабигатран етексилат.

Бременност

Данните за употребата на дабигатран етексилат при бременни жени са ограничени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. раздел 5.3). Потенциалният риск за хора е неизвестен. Дабигатран етексилат не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е категорично необходимо.

Кърмене

Няма клинични данни за ефекта на дабигатран върху кърмачетата по време на кърмене. Кърменето трябва да бъде преустановено по време на лечението с дабигатран етексилат.

Фертилитет

Липсват данни при хора.

При проучвания върху животни е наблюдаван ефект върху женския фертилитет, изразяващ се в намаляване на имплантациите и увеличаване на предимплантационните загуби при доза

70 mg/kg (което представлява 5 пъти по-високо ниво на плазмена експозиция в сравнение с пациентите). Не са наблюдавани други ефекти върху женския фертилитет. Не е наблюдавано влияние върху мъжкия фертилитет. При дози, които са били токсични за майките (представляващи 5 до 10 пъти по-високо ниво на плазмена експозиция в сравнение с пациентите), при плъхове и зайци е наблюдавано намаляване на телесното тегло на плода и ембриофеталната жизнеспособност, заедно с увеличаване на вариациите на плода. В пре- и постнатално проучване е наблюдавано повишаване на смъртността на плода при дози, които са били токсични за майките (доза, съответстваща на плазмено ниво на експозиция, 4 пъти по-високо от наблюдаваното при пациентите).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Дабигатран етексилатът е оценен в клинични проучвания общо при около 64 000 пациенти; от тях приблизително 35 000 пациенти са били лекувани с дабигатран етексилат.

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

Най-често съобщаваните събития са кръвоизливи, които се появяват при приблизително 14 % от пациентите; честотата на големите кръвоизливи (включително кръвоизливи на мястото на раната) е по-малко от 2 %.

Въпреки че е с ниска 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.

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 10 са представени нежеланите реакции, групирани по системо-органни класове (SOC) и честота, като е използвана 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	
Намаляване на хемоглобина	Чести
Анемия	Нечести
Намаляване на хематокрита	Нечести
Тромбоцитопения	Редки
Неутропения	С неизвестна честота
Агранулоцитоза	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	
Свръхчувствителност към лекарства	Нечести
Анафилактична реакция	Редки
Ангиедем	Редки
Уртикария	Редки
Обрив	Редки

Пруритус	Редки
Бронхоспазъм	с неизвестна честота
Нарушения на нервната система	
Интракраниален кръвоизлив	Редки
Съдови нарушения	
Хематом	Нечести
Кръвоизлив от раната	Нечести
Кръвоизлив	Редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Епистаксис	Нечести
Хемоптиза	Редки
Стомашно-чревни нарушения	
Стомашно-чревен кръвоизлив	Нечести
Ректален кръвоизлив	Нечести
Хемороидален кръвоизлив	Нечести
Диария	Нечести
Гадене	Нечести
Повръщане	Нечести
Язва на стомашно-чревния тракт, включително на хранопровода	Редки
Гастроезофагит	Редки
Гастроезофагеална рефлуксна болест	Редки
Коремна болка	Редки
Диспепсия	Редки
Дисфагия	Редки
Хепатобилиарни нарушения	
Нарушена чернодробна функция/Отклонения в чернодробните функционални показатели	Чести
Повишена аланин аминотрансфераза	Нечести
Повишена аспартат аминотрансфераза	Нечести
Повишен чернодробен ензим	Нечести
Хипербилирубинемия	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Кръвоизлив по кожата	Нечести
Алопеция	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Хемартроза	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Урогенитален кръвоизлив, включително хематурия	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Кръвоизлив на мястото на инжектиране	Редки
Кръвоизлив на мястото на поставяне на катетъра	Редки
Кървав секрет	Редки
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Травматичен кръвоизлив	Нечести
Постпроцедурен хематом	Нечести
Постпроцедурен кръвоизлив	Нечести
Постпроцедурна секреция	Нечести
Секреция от раната	Нечести
Кръвоизлив на мястото на инцизия	Редки
Следоперативна анемия	Редки
Хирургически и медицински интервенции	
Дренаж на раната	Редки
Постпроцедурен дренаж	Редки

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на кървене

Поради фармакологичния начин на действие употребата на дабигатран етексилат може да бъде свързана с повишен риск от окултно или открито кървене от всяка тъкан или орган.

Признаците, симптомите и тежестта (включително летален изход) ще варират в зависимост от мястото и степента или обхвата на кървенето и/или анемията. В клиничните проучвания кървене от лигавицата (напр. стомашно-чревно, пикочно-полово) е наблюдавано по-често по време на дългосрочно лечение с дабигатран етексилат в сравнение с лечението с VKA.

Следователно, в допълнение към адекватното клинично наблюдение, лабораторното изследване на хемоглобин/хематокрит е от значение за откриване на окултни кръвоизливи. Рискът от кървене може да бъде повишен при определени групи пациенти, напр. при пациенти с умерено бъбречно увреждане и/или при съпътстващо лечение, повлияващо хемостазата или силни инхибитори на P-гр (вж. точка 4.4 Риск от кръвоизливи). Хеморагичните усложнения могат да се проявят като слабост, бледност, замаяност, главоболие или необясними отоци, диспнея и необясним шок.

За дабигатран етексилат се съобщава за известни усложнения от кървене, като компартмент синдром и остра бъбречна недостатъчност поради хипоперфузия и свързана с антикоагуланти нефропатия при пациенти с предразполагащи рискови фактори. Поради това възможността за кръвоизлив трябва да се има предвид при оценката на състоянието на всеки пациент, подложен на антикоагулантна терапия. При възрастни пациенти е налично специфично неутрализиращо средство за дабигатран, идаруцизумаб, в случай на неконтролируемо кървене (вж. точка 4.9).

В таблица 11 е показан броят (%) на пациентите, при които се наблюдава нежелана реакция кървене по време на периода на лечение в двете основни клинични проучвания за показанието първична превенция на ВТС след протезиране на тазобедрена или колянна става, в зависимост от дозата.

Таблица 11: Брой (%) пациенти, при които се наблюдава нежелана реакция кървене

	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 кървене	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Всякакво кървене	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 се съобщават в условията на постмаркетингово наблюдение от популация с неустановена големина, не е възможно надеждно да се определи тяхната честота. Честотата на съобщаване е оценена като 7 събития на 1 милион пациентогодини за агранулоцитоза и като 5 събития на 1 милион пациентогодини за неутропения.

Педиатрична популация

Безопасността на дабигатран етексилат при лечение на ВТС и профилактика на рецидивираща ВТС при педиатрични пациенти е проучена в две проучвания фаза III (DIVERSITY и 1160.108). Общо 328 педиатрични пациенти са били лекувани с дабигатран етексилат. Пациентите са получавали адаптирани към възрастта и теглото дози от подходяща за възрастта им лекарствена форма на дабигатран етексилат.

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

Общо при 26% от педиатричните пациенти, лекувани с дабигатран етексилат при ВТС и за профилактика на повтарящи се ВТС, са наблюдавани нежелани реакции.

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 12 са показани нежеланите реакции, установени в проучванията за лечение на ВТС и превенция на повтарящи се ВТС при педиатрични пациенти. Те са групирани по системно-органен клас (SOC) и честота, като се използва следната конвенция: много честн ($\geq 1/10$), 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

SOC / Предпочитан термин	Честота
Лечение на ВТС и превенция на повтаряща се ВТС при педиатрични пациенти	
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Анемия	Чести
Намаляване на хемоглобина	Нечести
Тромбоцитопения	Чести
Намаляване на хематокрита	Нечести
Неутропения	Нечести
Агранулоцитоза	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	
Свръхчувствителност към лекарства	Нечести
Обрив	Чести
Пруритус	Нечести
Анафилактична реакция	С неизвестна честота
Ангиедем	С неизвестна честота
Уртикария	Чести
Бронхоспазъм	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	
Интракраниален кръвоизлив	Нечести
Съдови нарушения	
Хематом	Чести
Кръвоизлив	С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Епистаксис	Чести
Хемоптиза	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	
Стомашно-чревен кръвоизлив	Нечести
Коремна болка	Нечести
Диария	Чести
Диспепсия	Чести
Гадене	Чести
Ректален кръвоизлив	Нечести
Хемороидален кръвоизлив	С неизвестна честота
Язва на стомашно-чревния тракт, включително язва на хранопровода	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
Повишена аланин аминотрансфераза	Нечести
Повишена аспартат аминотрансфераза	Нечести
Повишен чернодробен ензим	Чести
Хипербилирубинемия	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Кръвоизлив по кожата	Нечести
Алоpecia	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Хемартроза	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Урогенитален кръвоизлив, включително хематурия	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Кръвоизлив на мястото на инжектиране	С неизвестна честота
Кръвоизлив на мястото на поставяне на катетъра	С неизвестна честота
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Травматичен кръвоизлив	Нечести
Кръвоизлив на мястото на инцизия	С неизвестна честота

Реакции на кръвене

В двете проучвания фаза III с показания за лечение на ВТС и профилактика на рецидивираща ВТС при педиатрични пациенти, общо 7 пациенти (2,1%) са имали събитие на голямо кръвене, 5 пациенти (1,5%) - клинично значимо неголямо кръвене и 75 пациенти (22,9%) - незначително кръвене. Като цяло честотата на събитията на кръвене е по-висока при възрастната група (от 12 до < 18 години: 28,6%), отколкото в групите с по-малка възраст (от раждането до < 2 години: 23,3%; от 2 до < 12 години: 16,2%). Голямо или тежко кръвене, независимо от локализацията, може да доведе до инвалидизиране, животозастрашаващи или дори фатални последици.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаването на лекарствения продукт е важно. То позволява непрекъснато наблюдение на съотношението полза/риск на лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават за всички подозирани нежелани реакции чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Дози на дабигатран етексилат над препоръчаните излагат пациента на повишен риск от кръвене.

В случай на съмнение за предозиране, провеждането на коагулационни тестове може да помогне за определяне на риска от кръвене (вж. точки 4.4 и 5.1). Калибриран количествен dTT тест или многократни dTT измервания позволяват да се предвиди времето, в което 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 наложи прекъсване на лечението с дабигатран етексилат. Тъй като дабигатран се екскретира предимно по бъбречен път, трябва да се

поддържа адекватна 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).

Овладяване на усложненията с кървене

В случай на хеморагични усложнения, лечението с дабигатран етексилат трябва да се прекрати и да се изследва източникът на кървене. В зависимост от клиничната ситуация трябва да се предприеме подходящо поддържащо лечение, като хирургична хемостаза и заместване на кръвен обем, по преценка на предписващия лекар.

При възрастни пациенти в случаите, когато е необходимо бързо неутрализиране на антикоагулантния ефект на дабигатран, е налично специфично неутрализиращо средство (идаруцизумаб), антагонизиращо 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. Съществуват някои експериментални доказателства в подкрепа на ролята на тези лекарствени продукти за обръщане на антикоагулантния ефект на дабигатран, но данните за тяхната полза в клинични условия, както и за възможния риск от повторен тромбоемболизъм, са много ограничени. Коагулационните тестове могат да станат ненадеждни след прилагане на предложените концентрати на коагулационни фактори. Трябва да се внимава при интерпретирането на тези тестове. Трябва също така да се обмисли прилагането на тромбоцитни концентрати в случаите, когато е налице тромбоцитопения или са използвани дългодействащи антитромбоцитни лекарствени продукти. Всяко симптоматично лечение трябва да се прилага според преценката на лекаря.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Дабигатран етексилатът е малка молекула предлекарство, която не проявява никаква фармакологична активност. След перорално приложение дабигатран етексилатът се абсорбира бързо и се превръща в дабигатран чрез хидролиза, катализирана от естераза, в плазмата и в черния дроб. Дабигатран е мощен, конкурентен, обратим директен инхибитор на тромбина и е основното активно вещество в плазмата.

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

Фармакодинамични ефекти

Проучванията *in vivo* и *ex vivo* при животни показват антитромботична ефикасност и антикоагулантна активност на дабигатран след интравенозно приложение и на дабигатран етексилат след перорално приложение при различни животински модели на тромбоза.

Въз основа на проучвания фаза II съществува отчетлива корелация между плазмената концентрация на дабигатран и степента на антикоагулантния ефект. Дабигатран удължава

тромбиновото време (ТТ), ЕСТ и аРТТ.

Калибрираният количествен тест на ТТ чрез разреждане (dTT) дава оценка за плазмената концентрация на дабигатран, която може да се сравни с очакваните плазмени концентрации на дабигатран. Когато калибрираният тест dTT дава резултат за плазмената концентрация на дабигатран на или под границата на количествено определяне, трябва да се обмисли допълнителен коагулационен тест, като ТТ, ЕСТ или аРТТ.

ЕСТ може да осигури пряка мярка за активността на директните инхибитори на тромбина.

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

Като цяло може да се приеме, че тези мерки за антикоагулантна активност могат да отразяват нивата на дабигатран и могат да дадат насоки за оценка на риска от кървене, т.е. счита се, че превишаването на 90-ия персентил на най-ниските нива на дабигатран или коагулационен тест, като например най-ниски стойности на аРТТ (за праговете на аРТТ вж. точка 4.4, таблица 4), може да се асоциира с повишен риск от кървене.

Първична профилактика на ВТС при ортопедична хирургия

Средната геометрична стойност на пиковата плазмена концентрация на дабигатран в стационарно състояние (след ден 3), измерена около 2 часа след приема на 220 mg дабигатран етексилат, е 70,8 ng/ml, с диапазон 35,2-162 ng/ml (25-ти-75-ти персентил). Средната геометрична най-ниска концентрация на дабигатран, измерена в края на дозовия интервал (т.е. 24 часа след приема на 220 mg дабигатран), е била средно 22,0 ng/ml, с диапазон 13,0-35,7 ng/ml (25-ти-75-ти персентил).

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

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

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

ЕСТ не е измерена при пациенти, лекувани за профилактика на ВТС след протезиране на тазобедрена или колянна става с 220 mg дабигатран етексилат веднъж дневно.

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 за профилактика на ВТС след протезиране на големи стави

В 2 големи рандомизирани, с паралелни групи, двойнослепи, проучвания за потвърждаване на

дозата пациентите, подложени на планова голяма ортопедична операция (едната за протезиране на колянна става, а другата за протезиране на тазобедрената става), получават 75 mg или 110 mg дабигатран етексилат в рамките на 1-4 часа след операцията, последвани от 150 mg или 220 mg веднъж дневно след това, при гарантирана хемостаза, или еноксапарин 40 mg в деня преди операцията и ежедневно след това.

В проучването RE-MODEL (колянна протеза) лечението е продължило 6-10 дни, а в проучването RE-NOVATE (тазобедрена протеза) - 28- 35 дни. Общо са лекувани съответно 2 076 пациенти (колянна става) и 3 494 пациенти (тазобедрена става).

Съчетанието от общата смъртност поради ВТС (включваща белодробна емболия (БЕ), проксимална и дистална дълбока венозна тромбоза (ДВТ), независимо дали е симптоматична или асимптоматична, открита чрез рутинна венография) и смъртността по всички причини представлява първичната крайна точка и при двете проучвания. Съчетанието от голям ВТС (включително ПЕ и проксимална ДВТ, независимо от това дали са симптоматични или асимптоматични, открита чрез рутинна венография) и свързаната с ВТС смъртност представляват вторична крайна точка и се считат за по-значими от клинична гледна точка. Резултатите от двете проучвания показват, че антитромботичният ефект на 220 mg и 150 mg дабигатран етексилат е статистически не по-нисък от този на еноксапарина по отношение на общия брой ВТС и смъртността по всички причини. Точковата оценка за честотата на големи ВТС и свързаната с ВТС смъртност за дозата от 150 mg е била малко по-лоша от тази на еноксапарина (таблица 13). По-добри резултати са наблюдавани при дозата от 220 mg, при която точковата оценка на честотата на големите ВТС е била малко по-добра от тази на еноксапарин (таблица 13).

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

В клиничните проучвания фаза 3 няма разлики в данните за ефикасност и безопасност между мъжете и жените.

В изследваната популация от пациенти на RE-MODEL и RE-NOVATE (5 539 лекувани пациенти) 51 % имат съпътстваща хипертония, 9 % - съпътстващ диабет, 9 % - съпътстващо заболяване на коронарната артерия, а 20 % са имали анамнеза за венозна недостатъчност. Нито едно от тези заболявания не е оказало влияние върху ефекта на дабигатран върху превенцията на ВТС или честотата на кръвене.

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

Данните за крайната точка „обща смъртност поради ВТС и смъртност поради всякаква причина“ са показани в таблица 14. Данните за крайните точки, свързани с големи кръвоизливи, са показани в таблица 15 по-долу.

Таблица 13: Анализ на случаите на голям ВТС и смъртност поради ВТС 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)			
Брой 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)			
Брой 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 от ВТС и смъртност по всички причини по време на периода на лечение в проучванията RE-NOVATE и RE-MODEL в областта на ортопедичната хирургия

Изпитване	Дабигатран етексилат 220 mg	Дабигатран етексилат 150 mg	Еноксапарин 40 mg
RE-NOVATE (тазобедрена става)			
Брой 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)			
Брой 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 според 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)			
Брой лекувани пациенти	1 146	1 163	1 154
Събития на голямо кървене (%)	23 (2.0)	15 (1.3)	18 (1.6)
RE-MODEL (коляно)			
Брой лекувани пациенти	679	703	694
Събития на голямо кървене (%)	10 (1.5)	9 (1.3)	9 (1.3)

Клинични проучвания за превенция на тромбоемболизъм при пациенти със сърдечни клапни протези

Проучване фаза II изследва дабигатран етексилат и варфарин при общо 252 пациенти с наскоро извършена операция за поставяне на механична сърдечна клапа (т.е. в рамките на настоящия болничен престой) и при пациенти, на които е извършено поставяне на механична сърдечна клапа преди повече от три месеца. Повече тромбоемболични събития (главно инсулти и симптоматична/асимптоматична тромбоза на протезираните клапи) и повече събития, свързани с кървене, са наблюдавани при дабигатран етексилат, отколкото при варфарин. При пациентите в ранния следоперативен период голямото кървене се е проявявало предимно като хеморагични перикардни изливи, особено при пациенти, които са започнали да прилагат дабигатран етексилат скоро (т.е. на 3-ия ден) след операция за смяна на сърдечна клапа (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Клинични проучвания за профилактика на ВТС след протезиране на големи стави

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с дабигатран етексилат във всички подгрупи на педиатричната популация за превенция на тромбоемболични събития за показанието първична превенция на ВТС при пациенти, претърпели планово цялостно протезиране на тазобедрена става или цялостно протезиране на колянна става (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Лечение на ВТС и превенция на рецидивиращи ВТС при педиатрични пациенти

Проучването DIVERSITY е проведено, за да покаже ефикасността и безопасността на дабигатран етексилат в сравнение със стандартните грижи (standard of care, SOC) за лечение на ВТС при педиатрични пациенти от раждането до по-малко от 18-годишна възраст. Според дизайна проучването е отворено, рандомизирано, паралелно групово проучване, за доказване на не по-малка ефикасност. Пациентите, включени в проучването, са рандомизирани в съотношение 2:1 или към подходяща за възрастта им форма (капсули, обвити гранули или перорален разтвор) на дабигатран етексилат (доза, съобразени с възрастта и теглото), или към SOC, състояща се от нискомолекулни хепарини (LMWH) или антагонисти на витамин К (VKA), или фондапаринукс (1 пациент на 12 години). Първичната крайна точка е съставна крайна точка на пациенти с пълно разтваряне на тромба, липса на рецидивиращи ВТС и с липса на смъртност, свързана с ВТС. Критериите за изключване са включвали активен менингит, енцефалит и вътречерепен абсцес.

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

От 267 рандомизирани пациенти 81 пациенти (45,8%) в групата с дабигатран етексилат и 38 пациенти (42,2%) в групата със SOC отговарят на критериите за съставната първична крайна точка (пълно изчистване на тромба, липса на рецидивиращ ВТС и липса на смъртност, свързана с ВТС). Съответната разлика в процентите демонстрира неинфериорност на дабигатран етексилат спрямо SOC. Последователни резултати като цяло се наблюдават и при подгрупите: няма значителни разлики в ефекта от лечението за подгрупите по възраст, пол, регион и наличие на определени рискови фактори. За трите различни възрастови групи дяловете на пациентите, които са постигнали първичната крайна точка на ефикасност в групите с дабигатран етексилат и SOC, са съответно 13/22 (59,1%) и 7/13 (53,8%) за пациенти от раждането до < 2 години, 21/43 (48,8%) и 12/21 (57,1%) за пациенти на възраст от 2 до < 12 години и 47/112 (42,0%) и 19/56 (33,9%) за пациенти на възраст от 12 до < 18 години.

Съобщения за големи кръвоизливи са получени от 4 пациенти (2,3%) в групата с дабигатран етексилат и 2 пациенти (2,2%) в групата със SOC. Няма статистически значима разлика във времето до първото голямо кървене. Тридесет и осем пациенти (21,6 %) в групата с дабигатран етексилат и 22 пациенти (24,4 %) в групата със SOC са имали някакво потвърдено събитие на кървене, повечето от които са категоризирани като незначителни. Комбинираната крайна точка на преценено голямо кървене (МВЕ) или клинично значимо кървене, което не е голямо (CRNM) (на лечение), е отчетена при 6 (3,4 %) пациенти в групата на дабигатран етексилат и 3 (3,3 %) пациенти в групата на SOC.

Проведено е отворено, многоцентрово, проспективно, кохортно проучване за безопасност с едно рамо, фаза III (1160.108), за да се оцени безопасността на дабигатран етексилат за профилактика на повтарящи се ВТС при педиатрични пациенти от раждането до по-малко от 18 години. Пациенти, които са се нуждаели от допълнителна антикоагулация поради наличие на клиничен рисков фактор след приключване на първоначалното лечение на потвърдена ВТС (в продължение на най-малко 3 месеца) или след приключване на проучването DIVERSITY, са

били допуснати до включване в проучването. Подходящите за включване пациенти са получавали съобразени с възрастта и теглото дози от съобразена с възрастта лекарствена форма (капсули, гранули с покритие или перорален разтвор) на дабигатран етексилат до отзвучаване на клиничния рисков фактор или до максимум 12 месеца. Първичните крайни точки на проучването включват повторна поява на ВТС, големи и малки кръвоизливи и смъртност (обща и свързана с тромботични или тромбоемболични събития) на 6 и 12 месеца. Крайните събития са били оценявани от независима, заслепена комисия за оценка.

Общо 214 пациенти са включени в проучването; от тях 162 пациенти във възрастова страта 1 (от 12 до по-малко от 18 години), 43 пациенти във възрастова страта 2 (от 2 до по-малко от 12 години) и 9 пациенти във възрастова страта 3 (от раждане до по-малко от 2 години). По време на периода на лечение 3 пациенти (1,4%) са развили, потвърден от комисията рецидив на ВТС през първите 12 месеца след началото на лечението. Потвърдени от комисията случаи на кървене по време на периода на лечение са съобщени при 48 пациенти (22,5%) през първите 12 месеца. По-голямата част от случаите на кървене са били незначителни. При 3-ма пациенти (1,4%) е настъпило потвърдено от комисията голямо кървене през първите 12 месеца. При 3 пациенти (1,4%) е докладвано потвърдено от комисията CRNM кървене в рамките на първите 12 месеца. Не са настъпили смъртни случаи по време на лечението. По време на периода на лечение 3 пациенти (1,4 %) са развили посттромботичен синдром (ПТС) или е имало влошаване на ПТС през първите 12 месеца.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение дабигатран етексилатът бързо и напълно се превръща в дабигатран, който е активната форма в плазмата. Преобладаващата метаболитна реакция е разцепването на пролекарството дабигатран етексилат чрез хидролиза, катализирана от естераза, до активното вещество дабигатран. Абсолютната бионаличност на дабигатран след перорално приложение на дабигатран етексилат е приблизително 6,5 %. След перорално приложение на дабигатран етексилат при здрави доброволци, фармакокинетичният профил на дабигатран в плазмата се характеризира с бързо повишаване на плазмените концентрации, като C_{max} се достига в рамките на 0,5 и 2,0 часа след приема.

Абсорбция

Проучване, оценяващо постоперативната абсорбция на дабигатран етексилат, 1- 3 часа след операцията, показва относително бавна абсорбция в сравнение с тази при здрави доброволци, като показва плавен профил на плазмената концентрация във времето без високи пикови плазмени концентрации. Пиковите плазмени концентрации се достигат 6 часа след приложението в постоперативния период поради съпътстващи фактори, като анестезия, пареза на стомашно-чревния тракт и хирургични ефекти, независими от пероралната лекарствена форма. В допълнително проучване е доказано, че бавната и забавена абсорбция обикновено е налице само в деня на операцията. В следващите дни абсорбцията на дабигатран е бърза, като пиковите плазмени концентрации се достигат 2 часа след приема на лекарствения продукт.

Храната не влияе върху бионаличността на дабигатран етексилат, но забавя времето за достигане на пикови плазмени концентрации с 2 часа.

St_{max} и AUC са пропорционални на дозата.

Пероралната бионаличност може да се увеличи със 75 % след единична доза и с 37 % в стационарно състояние в сравнение с референтната капсулна форма, когато пелетите се приемат без капсулата от хидроксипропилметилцелулоза (HPMC). Следователно, целостта на капсулите от HPMC трябва винаги да се запазва при клинична употреба, за да се избегне неумишлено 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 показва умерено тъканно разпределение на дабигатран.

Биотрансформация

Метаболизмът и екскрецията на дабигатран са изследвани след единична интравенозна доза радиоизотопно маркиран дабигатран при здрави мъже. След интравенозна доза радиоактивността, произхождаща от дабигатран, се елиминира предимно с урината (85 %). Фекалната екскреция съставлява 6 % от приложената доза. Възстановяването на общата радиоактивност варира от 88-94 % от приложената доза до 168 часа след приема на дозата.

Дабигатран подлежи на конюгация, при която се образуват фармакологично активни ацилглюкурониди. Съществуват четири позиционни изомера, 1-О, 2-О, 3-О, 4-О-ацилглюкуронид, като всеки от тях представлява по-малко от 10 % от общото количество дабигатран в плазмата. Следи от други метаболити са откриваеми само с високочувствителни аналитични методи. Дабигатран се елиминира предимно в непроменена вид в урината със скорост приблизително 100 ml/min, съответстваща на скоростта на гломерулна филтрация.

Елиминиране

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

Специални популации

Бъбречна недостатъчност

При 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 този, наблюдаван при популация без бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

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

Скорост на гломерулната филтрация (CrCL,) [ml/min]	Среден геометричен (gCV%; диапазон) 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)

Освен това, експозицията на дабигатран (най-ниска и пикова) е оценена в проспективно, отворено, рандомизирано, фармакокинетично проучване при пациенти с неклапно предсърдно мъждене (NVAf) с тежко бъбречно увреждане (дефинирано като креатининов клирънс [CrCl] 15-30 ml/min), получаващи дабигатран етексилат 75 mg два пъти дневно. Този режим води до най-ниска средна геометрична концентрация 155 ng/ml (gCV 76,9 %), измерена непосредствено

преди приложението на следващата доза, и до средна геометрична пикова концентрация от 202 ng/ml (gCV 70,6 %), измерена два часа след прилагането на последната доза.

Клирънсът на дабигатран чрез хемодиализа е изследван при 7 възрастни пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (end-stage renal disease, ESRD) без предсърдно мъждене. Диализата е проведена с 700 ml/min диализен дебит, продължителност четири часа и дебит на кръвта 200 ml/min или 350-390 ml/min. Това е довело до отстраняване съответно на 50 % до 60 % от концентрациите на дабигатран. Количеството вещество, изчистено чрез диализа, е пропорционално на скоростта на кръвния поток, при скорост на кръвния поток до 300 ml/min. Антикоагулантната активност на дабигатран намалява с намаляването на плазмените концентрации, а връзката ФК/ФД не се повлиява от процедурата.

Пациенти в старческа възраст

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

Чернодробно увреждане

Не е наблюдавана промяна в експозицията на дабигатран при 12 възрастни лица 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 в кръвта са с около 20 % по-ниски при възрастни пациенти с телесно тегло > 100 kg в сравнение с 50- 100 kg. По-голямата част (80,8 %) от изследваните лица са били в категориите ≥ 50 kg и < 100 kg, като не е установена ясна разлика (вж. точки 4.2 и 4.4). Налични са ограничени клинични данни при възрастни пациенти с тегло < 50 kg.

Пол

Експозицията на активното вещество в проучванията за първична превенция на ВТС е била с около 40 % до 50 % по-висока при пациентките и не се препоръчва коригиране 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

Пероралното приложение на дабигатран етексилат в съответствие с определения в протокола алгоритъм на дозиране води до експозиция в рамките на диапазона, наблюдаван при възрастни с ДБТ/БЕ. Въз основа на сборния анализ на фармакокинетичните данни от проучванията DIVERSITY и 1160.108, наблюдаваните средни геометрични най-ниски експозиции са 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml и 99,1 ng/ml при педиатрични пациенти с ВТС съответно на възраст от 0 до < 2 години, от 2 до < 12 години и от 12 до < 18 години.

Фармакокинетични взаимодействия

Изследванията за взаимодействие *in vitro* не показват инхибиране или индуциране на основните

изоензими на цитохром P450. Това се потвърждава от *in vivo* проучвания със здрави доброволци, които не показват никакво взаимодействие между това лечение и следните активни вещества: аторвастатин (CYP3A4), дигоксин (взаимодействие с P-gp транспортера) 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.

Наблюдавано е въздействие върху женския фертилитет под формата на намаляване на имплантациите и увеличаване на преимплантационните загуби при 70 mg/kg (5 пъти по-високо ниво на плазмена експозиция при пациенти). При дози, които са токсични за майките (5 до 10 пъти нивото на плазмена експозиция при пациентите), при плъхове и зайци е наблюдавано намаляване на телесното тегло и жизнеспособността на плода, както и увеличаване на вариациите на плода. При пре- и постнатално проучване е наблюдавано повишаване на смъртността на плода при дози, които са токсични за майките (доза, съответстваща на ниво на плазмена експозиция, 4 пъти по-високо от наблюдаваното при пациентите).

В проучване за ювенилна токсичност при плъхове от порода Han Wistar смъртността е свързана с кървене при подобни експозиции, при които кървене се наблюдава при възрастни животни. Както при възрастните, така и при младите плъхове се счита, че смъртността е свързана със засилена фармакологична активност на дабигатран във връзка с упражняването на механични сили по време на прилагането и третирането. Данните от проучването за токсичност при млади животни не показват нито повишена чувствителност при токсичност, нито някаква токсичност, специфична за младите 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 на дабигатран етексилат мезилат, е устойчив в околната среда.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Винена киселина
Хидроксипропилцелулоза
Талк
Хипромелоза

Състав на капсулата

Калиев хлорид
Карагенан
Титанов диоксид (E171)
Хипромелоза

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Блистер

Да не се съхранява при температура над 30 °C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер

Блистер OPA-Al-PVC/Al, съдържащ 10, 30 или 60 твърди капсули.

OPA-Al-PVC/Alu перфорирани блистери с единични дози, съдържащи 10 x 1, 30 x 1 и 60 x 1 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

Дата на първо разрешаване: 19 февруари 2024
Дата на последно подновяване:

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>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дабигатран етексилат Teva 110 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 110 mg дабигатран етексилат (dabigatran etexilate) (като мезилат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Размер 1 (приблизително 19 mm), светлосиня непрозрачна капачка и светлосиньо непрозрачно тяло, твърда капсула, пълна с бели до жълтеникави пелети.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

Профилактика на мозъчен инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене (NVAf) с един или повече рискови фактори, като предишен мозъчен инсулт или преходна исхемична атака (ТИА); възраст ≥ 75 години; сърдечна недостатъчност (клас $\geq \text{II}$ по NYHA); захарен диабет; хипертония.

Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ) и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ при възрастни пациенти.

Лечение на ВТС и профилактика на рецидивиращи ВТС при педиатрични пациенти от момента, в който станат способни да поглъщат мека храна до под 18-годишна възраст.

За подходящите за възрастта дозови форми вижте точка 4.2.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дабигатран етексилат Teva капсули може да се използва при възрастни и педиатрични пациенти на възраст на или над 8 години, които могат да гълтат капсулите цели. Дозата, посочена в съответната таблица за прилагане според лекарствената форма, трябва да се предприше въз основа на теглото и възрастта на детето.

Налични са и други подходящи за възрастта дозови форми за лечение на деца на възраст под 8 години:

- Други лекарствени форми могат да бъдат по-подходящи за приложение при тази популация, като например обвити гранули, които могат да се използват при деца на възраст под 12 години, веднага щом детето е в състояние да гълта мека храна.
- Другите лекарствени форми, като прах и разтворител за перорален разтвор, трябва да се използват само при деца на възраст под 1 година.

Първична профилактика на ВТС в ортопедичната хирургия

Препоръчителните дози дабигатран етексилат и продължителността на терапията за първична профилактика на ВТС в ортопедичната хирургия са показани в таблица 1.

Таблица 1: Препоръчителни дози и продължителност на терапията за първична профилактика на ВТС в ортопедичната хирургия

	Започване на лечението в деня на операцията 1- 4 часа след приключване на операцията	Начална поддържаща доза на първия ден след операцията	Продължителност на поддържащата доза
Пациенти след планово протезиране на колянна става	една капсула 110 mg дабигатран етексилат	220 mg дабигатран етексилат веднъж дневно, приети като 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 умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс	една капсула 75 mg дабигатран етексилат	150 mg дабигатран етексилат веднъж дневно, приети като 2 капсули от 75 mg	10 дни (протезиране на колянна става) или 28- 35 дни (протезиране на тазобедрената става)
Пациентите, които получават съпътстващо верапамил*, амиодарон, хинидин			
Пациенти на възраст 75 или повече години			

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

И при двата вида операции, ако хемостазата не е осигурена, започването на лечението трябва да се отложи. Ако лечението не е започнато в деня на операцията, то трябва да се започне с 2 капсули веднъж дневно.

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

При всички пациенти и особено при пациенти в старческа възраст (> 75 години), тъй като в тази възрастова група може да се наблюдава често бъбречно увреждане:

- Бъбречната функция трябва да се оцени чрез изчисляване на креатининовия клирънс (CrCL) преди започване на лечението с дабигатран етексилат, 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 и при съмнение за влошаване на бъбречната функция по време на лечението (напр. хиповолемия, дехидратация и при едновременно 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 дневни дози дабигатран етексилат по същото време на следващия ден.

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

Преустановяване на приема на дабигатран етексилат

Лечението с дабигатран етексилат не трябва да се прекратява 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 да се изчакат 24 часа след последната доза, преди да се премине от дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с парентерални антикоагуланти към дабигатран етексилат:
Парентералният антикоагулант трябва да бъде спрян и дабигатран етексилат трябва да се започне да се прилага 0- 2 часа преди времето, в което трябва да бъде приета следващата доза от алтернативното лекарство, или в момента на прекратяване на лечението в случай на продължително лечение (напр. интравенозен нефракциониран 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 Р-глицопропротеина (P-gp), т.е. амиодарон, хинидин или верапамил

Дозировката трябва да се намали, 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 се приемат по едно и също време.

При пациенти с умерено бъбречно увреждане, лекувани едновременно с верапамил, трябва да се обмисли намаляване на дозата на дабигатран етексилат 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 при пациенти с телесно тегло < 50 kg или > 110 kg при препоръчителната дозировка. 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 е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на дабигатран етексилат в педиатричната популация при индикация първична превенция на ВТС при пациенти, които са претърпели планово цялостно протезиране на тазобедрена става или цялостно протезиране на колянна става.

Профилактика на инсулт и системна емболия при възрастни пациенти с NVAF с един или повече рискови фактори (SPAF)

Лечение на ДВТ и БЕ и профилактика на повтарящи се ДВТ и БЕ при възрастни (DVT/PE)

Препоръчителните дози на дабигатран етексилат при показания SPAF, ДВТ и БЕ са показани в таблица 2.

Таблица 2: Препоръчителни дози за SPAF, ДВТ и БЕ

	Препоръка за дозиране
Профилактика на инсулт и системна емболия при възрастни пациенти с NVAF с един или повече рискови фактори (SPAF)	300 mg дабигатран етексилат, приемани като една капсула от 150 mg два пъти дневно
Лечение на ДВТ и БЕ, както и за предотвратяване на повторна ДВТ и БЕ при възрастни (DVT/PE)	300 mg дабигатран етексилат, приемани под формата на една капсула от 150 mg два пъти дневно след лечение с парентерален антикоагулант в продължение на най-малко 5 дни
<u>Препоръчва се намаляване на дозата</u>	
Пациенти на възраст ≥ 80 години	дневна доза от 220 mg дабигатран етексилат, приета като една капсула от 110 mg два пъти дневно
Пациенти, които получават паралелно верапамил	
<u>Намаляване на дозата за разглеждане</u>	
Пациенти на възраст между 75- 80 години	дневна доза дабигатран етексилат от 300 mg или 220 mg трябва да се избере въз основа на индивидуална оценка на тромбоемболичния риск и риска от кървене
Пациенти с умерено бъбречно увреждане (CrCL 30- 50 ml/min)	
Пациенти с гастрит, езофагит или гастроезофагеален рефлукс	
Други пациенти с повишен риск от кървене	

При ДВТ/БЕ препоръката за употреба на 220 mg дабигатран етексилат, приеман като една капсула от 110 mg два пъти дневно, се основава на фармакокинетични и фармакодинамични анализи и не е проучвана в тази клинична среда. Вижте по-надолу и точки 4.4, 4.5, 5.1 и 5.2.

В случай на непоносимост към дабигатран етексилат, пациентите трябва да бъдат инструктирани да се консултират незабавно с лекуващия си лекар, за да бъдат прехвърлени на алтернативни приемливи възможности за лечение за превенция на инсулт и системна емболия, свързани с предсърдно мъждене, или за ДВТ/БЕ.

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

При всички пациенти и особено при пациенти в напреднала възраст (> 75 години), тъй като в тази възрастова група може да се наблюдава често бъбречно увреждане:

- Бъбречната функция трябва да се оцени чрез изчисляване на креатининовия клирънс (CrCL) преди започване на лечението с дабигатран етексилат, 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 и при съмнение за влошаване на бъбречната функция по време на лечението (напр. хиповолемия, дехидратация и при едновременно използване на някои лекарствени продукти).

Допълнителни изисквания при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане и при пациенти на възраст над 75 години:

- Бъбречната функция трябва да се оценява по време на лечението с дабигатран етексилат поне веднъж годишно или по-често, ако е необходимо, в определени клинични ситуации, когато има съмнение, че бъбречната функция може да намалее или да се влоши (напр. хиповолемия, дехидратация и в случай на едновременно използване на някои лекарствени продукти).

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

Продължителност на употреба

Продължителността на употребата на дабигатран етексилат при показанията SPAF, ДВТ и БЕ са показани в таблица 3.

Таблица 3: Продължителност на употреба при SPAF и DVT/PE

Показание	Продължителност на употреба
SPAF	Терапията трябва да продължи дългосрочно.
DVT/PE	Продължителността на терапията трябва да бъде индивидуализирана след внимателна оценка на ползата от лечението спрямо риска от кървене (вж. точка 4.4). Кратката продължителност на терапията (най-малко 3 месеца) трябва да се основава на преходни рискови фактори (напр. скорошна операция, травма, обездвижване), а по-дългата продължителност трябва да се основава на постоянни рискови фактори или идиопатична ДВТ или БЕ.

Пропуснатата доза

Пропуснатата доза дабигатран етексилат може да бъде приета до 6 часа преди следващата предписана доза. При по-малко от 6 часа до времето на следващия прием, пропуснатата доза не трябва да се приема. Никога не трябва да се приема двойна доза, за да се компенсират пропуснатите индивидуални дози.

Преустановяване на приема на дабигатран етексилат

Лечението с дабигатран етексилат не трябва да се прекратява 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 да се изчака 12 часа след последната доза, преди да се премине от дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с парентерален антикоагулант към дабигатран етексилат:
Парентералният антикоагулант трябва да бъде спряен и да се започне прием на дабигатран етексилат 0-2 часа преди момента, в който трябва да се приеме следващата доза от алтернативната терапия, или в момента на прекратяване на приема в случай на продължително лечение (напр. интравенозен нефракциониран хепарин (UFH)) (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с дабигатран етексилат към антагонисти на витамин К (VKA):
Времето за започване на приема на VKA трябва да се коригира в зависимост от CrCL, както следва:

- CrCL ≥ 50 ml/min, VKA трябва да се започне 3 дни преди прекратяване на дабигатран етексилат
- CrCL ≥ 30 - < 50 ml/min, VKA трябва да се започне 2 дни преди прекратяване на дабигатран етексилат

Тъй като дабигатран етексилат може да повлияе на международното нормализирано съотношение (INR), INR ще отразява по-добре ефекта на VKA само след като дабигатран етексилат е спряен за поне 2 дни. Дотогава стойностите на INR трябва да се тълкуват с повишено внимание.

Преминаване от лечение с VKA към дабигатран етексилат:
VKA трябва да се спре. Дабигатран етексилат може да се приложи веднага щом INR е $< 2,0$.

Кардиоверзио (SPAF)

Пациентите могат да продължат да приемат дабигатран етексилат, докато им се прави кардиоверзио.

Катетърна аблация при предсърдно мъждене (SPAF)

Няма налични данни за лечение с дабигатран етексилат в доза 110 mg два пъти дневно.

Перкутанна коронарна интервенция (PCI) със стентирание (SPAF)

Пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които се подлагат на PCI със стентирание, могат да бъдат лекувани с дабигатран етексилат в комбинация с антитромбоцити след постигане на хемостаза (вж. точка 5.1).

Специални популации

Старческа възраст

За промяна на дозата при тази популация вижте таблица 2 по-горе.

Пациенти с риск от кървене

Пациентите с повишен риск от кървене (вж. точки 4.4, 4.5, 5.1 и 5.2) трябва да бъдат строго клинично наблюдавани (следене за признаци на кървене или анемия). Коригирането на дозата трябва да се извършва по преценка на лекаря след оценка на потенциалната полза и риска за отделния пациент (вж. таблица 2 по-горе). Коагулационният тест (вж. точка 4.4) може да помогне за идентифициране на пациенти с повишен риск от кървене, причинен от прекомерна експозиция на дабигатран. Когато се установи прекомерна експозиция на дабигатран при пациенти с висок риск от кървене, се препоръчва намалена доза от 220 mg, приемана като една капсула от 110 mg два пъти дневно. При поява на клинично значимо кървене лечението трябва да се прекъсне.

При лица с гастрит, езофагит или гастроэзофагеален рефлукс може да се обмисли намаляване на дозата поради повишения риск от голямо стомашно-чревно кървене (вж. таблица 2 по-горе и точка 4.4).

Бъбречно увреждане

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

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане (CrCL 50- ≤ 80 ml/min). При пациенти с умерено бъбречно увреждане (CrCL 30- 50 mL/min) препоръчителната доза дабигатран етексилат също е 300 mg, приемана като една капсула от 150 mg два пъти дневно. При пациенти с висок риск от кървене обаче трябва да се обмисли намаляване на дозата на дабигатран етексилат до 220 mg, приемана като една капсула от 110 mg два пъти дневно (вж. точки 4.4 и 5.2). При пациенти с бъбречно увреждане се препоръчва внимателно клинично наблюдение.

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

Не е необходимо коригиране на дозата при едновременна употреба на амиодарон или хинидин (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

При пациенти, които получават едновременно верапамил, се препоръчва намаляване на дозата (вж. таблица 2 по-горе и точки 4.4 и 4.5). В този случай дабигатран етексилат и верапамил трябва да се приемат едновременно.

Телесно тегло

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2), но се препоръчва внимателно клинично наблюдение при пациенти с телесно тегло < 50 kg (вж. точка 4.4).

Пол

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на дабигатран етексилат в педиатричната популация за индикация превенция на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF.

Лечение на ВТС и превенция на рецидивиращи ВТС при педиатрични пациенти

За лечение на ВТС при педиатрични пациенти лечението трябва да започне след лечение с парентерален антикоагулант в продължение на поне 5 дни. За профилактика на повтарящи се ВТС лечението трябва да 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 бъде възможно най-близо до 12 часа.

Препоръчителната доза дабигатран етексилат капсули се определя от теглото и възрастта на пациента, както е показано в таблица 4. Дозата трябва да се коригира в зависимост от възрастта и телесното тегло с напредване на лечението.

За комбинациите телесно тегло и възраст, които не са посочени в таблицата за дозиране, не

може да се даде препоръка за дозиране.

Таблица 4: Единична и обща дневна доза дабигатран етексилат в милиграми (mg) според теглото в килограми (kg) и възрастта на пациента в години

Комбинации тегло/възраст		Единична доза в mg	Обща дневна доза в mg
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 от 150 mg или
четири капсули от 75 mg
260 mg: една капсула от 110 mg плюс една капсула от 150 mg или
една капсула от 110 mg плюс две капсули от 75 mg
220 mg: две капсули от 110 mg
185 mg: една капсула от 75 mg плюс една капсула от 110 mg
150 mg: една капсула от 150 mg или
две капсули от 75 mg

Оценка на бъбречната функция преди и по време на лечението

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

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

Пациентите с eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m² трябва да се лекуват с дозата съгласно таблица 4.

По време на лечението бъбречната функция трябва да бъде оценявана в определени клинични ситуации, когато има съмнение, че бъбречната функция може да се влоши (като хиповолемия, дехидратация, при някои съпътстващи лекарства 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 бъде приета до 6 часа преди следващата предписана доза. При по-малко от 6 часа до времето на следващия прием, пропуснатата доза не трябва да се приема. Никога не трябва да се приема двойна доза, за да се компенсират пропуснатите индивидуални дози.

Преустановяване на приема на дабигатран етексилат

Лечението с дабигатран етексилат не трябва да се прекратява без лекарски съвет. Пациентите

или лицата, които се грижат за тях, 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 да се премине от дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с парентерален антикоагулант към дабигатран етексилат:
Парентералният антикоагулант трябва да бъде спрял и да се започне приема на дабигатран етексилат 0-2 часа преди времето, когато трябва да се приложи следващата доза от алтернативната терапия, или в момента на прекратяване на лечението в случай на продължително лечение (напр. интравенозен нефракциониран хепарин (UFH)) (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с дабигатран етексилат към антагонисти на витамин К (Vitamin K antagonists, VKA):

Пациентите трябва да започнат да приемат VKA 3 дни преди прекратяване на приема на дабигатран етексилат.

Тъй като дабигатран етексилат може да повлияе на международното нормализирано съотношение (INR), INR ще отразява по-добре ефекта на VKA само след като дабигатран етексилат е спрял за поне 2 дни. Дотогава стойностите на INR трябва да се тълкуват с повишено внимание.

Преминаване от лечение с VKA към дабигатран етексилат:

VKA трябва да се спре. Дабигатран етексилат може да се приложи веднага щом INR е $< 2,0$.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт е за перорално приложение.

Капсулите могат да се приемат със или без храна. Капсулите трябва да се гълтат 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 увеличи риска от кървене (вж. точки 5.2 и 6.6).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Тежко бъбречно увреждане ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) при възрастни пациенти
- $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ при педиатрични пациенти
- Активно клинично значимо кървене
- Лезия или състояние, ако се счита за значителен рисков фактор за голямо кървене. Това може да включва настояща или скорошна гастроинтестинална язва, наличие на злокачествени новообразувания с висок риск от кървене, скорошна мозъчна или гръбначна травма, скорошна мозъчна, гръбначна или офталмологична операция, скорошен вътречерепен кръвоизлив, известни или предполагаеми варици на хранопровода, артериовенозни малформации, съдови аневризми или големи интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии.
- Едновременно лечение с други антикоагуланти, напр. нефракциониран хепарин (UFH), нискомолекулни хепарини (еноксапарин, далтепарин и др.), производни на хепарина (фондапаринукс и др.), перорални антикоагуланти (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), освен при специфични обстоятелства. Това са случаите на промяна на антикоагулантната терапия (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, което се очаква да окаже влияние върху преживяемостта

- Едновременно лечение със следните мощни инхибитори на P-gr: системно приложени кетоконазол, циклоспорин, итраконазол, дронедазон и комбинацията с фиксирани дози глекапревир/пибрентасвир (вж. точка 4.5)
- Сърдечни клапни протези, изискващи антикоагулантно лечение (вж. точка 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Риск от кръвоизливи

Дабигатран етексилат трябва да се прилага с повишено внимание при състояния с повишен риск от кървене или при едновременно употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата чрез инхибиране на тромбоцитната агрегация. По време на лечението може да се появи кървене 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 ситуации на животозастрашаващо или неконтролируемо кървене, когато е необходимо бързо неутрализиране на антикоагулантния ефект на дабигатран, е налично специфичното неутрализиращо средство идаруцизумаб. Ефикасността и безопасността на идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти. Хемодиализа може да отстрани дабигатран. При възрастни пациенти други възможни варианти са 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).

В клинични проучвания дабигатран етексилат се свързва с по-висока честота на голямо стомашно-чревно (СЧ) кървене. Повишен риск е наблюдаван при пациенти в старческа възраст (≥ 75 години) за дозовия режим от 150 mg два пъти дневно. Допълнителни рискови фактори (вж. също таблица 5) включват съвместно лечение с инхибитори на тромбоцитната агрегация като клопидогрел и ацетилсалицилова киселина (ASA) или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), както и наличие на езофagit, гастрит или гастроезофагеален рефлукс.

Рискови фактори

В таблица 5 са обобщени факторите, които могат да увеличат риска от хеморагия.

Таблица 5: Фактори, които могат да увеличат риска от хеморагия

	Рисков фактор
Фармакодинамични и кинетични фактори	Възраст ≥ 75 години
Фактори, повишаващи плазмените нива на дабигатран	<u>Главни:</u> • Умерено бъбречно увреждане при възрастни пациенти (30- 50 ml/min CrCL) • Мощни инхибитори на P-gr (вж. точки 4.3 и 4.5) • Съпътстващо лечение със слаби до умерени инхибитори на P-gr (напр. амиодарон, верапамил, хинидин и тикагрелор; вж. точка 4.5) <u>Второстепенни:</u> • Ниско телесно тегло (< 50 kg) при възрастни пациенти

Фармакодинамични взаимодействия (вж. точка 4.5)	• ASA и други инхибитори на тромбоцитната агрегация като клопидогрел • НСПВС • SSRI или SNRI • Други лекарствени продукти, които могат да нарушат хемостазата
Заболявания/процедури с особен риск от хеморагия	• Вродени или придобити нарушения на кръвосъсирването • Тромбоцитопения или функционални дефекти на тромбоцитите • Скорозна биопсия, голяма травма • Бактериален ендокардит • Езофагит, гастрит или гастроезофагеален рефлукс

Налични са ограничени данни при възрастни пациенти с тегло < 50 kg (вж. точка 5.2).

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

Предпазни мерки и овладяване на риска от хеморагия

За лечението на усложненията, свързани с кървене, вижте също точка 4.9.

Оценка на съотношението полза/риск

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

Налични са ограничени клинични данни за педиатрични пациенти с рискови фактори, включително пациенти с активен менингит, енцефалит и вътречерепен абсцес (вж. точка 5.1). При тези пациенти дабигатран етексилат трябва да се прилага само ако очакваната полза надхвърля рисковете 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 5 по-горе). Особено внимание трябва да се проявява, когато дабигатран етексилат се прилага едновременно с верапамил, амиодарон, хинидин или кларитромицин (Р-гр инхибитори) и особено при поява на кървене, особено при пациенти с намалена бъбречна функция (вж. точка 4.5). При пациенти, лекувани едновременно с НСПВС, се препоръчва внимателно наблюдение за признаци на кървене (вж. точка 4.5).

Преустановяване на приема на дабигатран етексилат

Пациентите, при които се развие 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. Хемодиализата може да отстрани дабигатран.

Използване на инхибитори на протонната помпа

Може да се обмисли прилагането на инхибитор на протонната помпа (ИПП), за да се предотврати кървене от стомашно-чревния тракт. При педиатрични пациенти трябва да се спазват съответните препоръки, описани в кратката характеристика 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 полезно за откриване на прекомерно висока експозиция на дабигатран при наличие на допълнителни рискови фактори.

Разреденото тромбиново време (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 променливостта между тестовете (вж. точка 5.1). Тестът за международно нормализирано съотношение (INR) е ненадежден при пациенти, приемащи дабигатран етексилат, и са докладвани фалшиво положителни повишения на INR. Поради това не трябва да се извършват тестове за INR.

В таблица 6 са показани 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 6: Най-ниски прагове на коагулационните тестове при възрастни пациенти, които могат да бъдат свързани с повишен риск от кървене

Тест (най-ниска стойност)	Показание	
	Първична профилактика на ВТС в ортопедичната хирургия	SPAF и DVT/PE
dTT [ng/ml]	> 67	> 200
ECT [х-пъти над горната граница на нормата]	Няма данни	> 3
aPTT [х-пъти над горната граница на нормата]	> 1,3	> 2
INR	Не трябва да се извършва	Не трябва да се извършва

Употреба на фибринолитични лекарствени продукти за лечение на остър исхемичен инсулт

Употреба на фибринолитични лекарствени продукти за лечение на остър исхемичен инсулт може да се обмисли, ако пациентът има dTT, ECT или aPTT, които не надвишават горната граница на нормата (ULN) според местните референтни граници.

Хирургични операции и интервенции

Пациентите, приемащи дабигатран етексилат, които се подлагат на хирургични или инвазивни процедури, са изложени на повишен риск от кървене. Поради това хирургичните интервенции могат да наложат временно прекратяване на приема на дабигатран етексилат.

Пациентите могат да продължат да приемат дабигатран етексилат, докато им се прави кардиоверзия. Няма налични данни за лечение със 110 mg дабигатран етексилат два пъти дневно при пациенти, подложени на катетърна аблация за предсърдно мъждене (вж. точка 4.2).

Трябва да се внимава, когато лечението е временно преустановено за интервенции и се препоръчва мониториране на антикоагулацията. Клирънсът на дабигатран при пациенти с бъбречна недостатъчност може да отнеме повече време (вж. точка 5.2). Това трябва да се има предвид преди всяка процедура. В такива случаи коагулационният тест (вж. точки 4.4 и 5.1) може да помогне да се определи дали хемостазата все още е нарушена.

Спешни хирургични операции или неотложни процедури

Приемът на дабигатран етексилат трябва временно да бъде преустановен. Когато е необходимо бързо неутрализиране на антикоагулантния ефект, за възрастни пациенти е налично специфичното неутрализиращо дабигатран средство (идаруцизумаб). Ефикасността и безопасността на идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти. Хемодиализата може да отстрани дабигатран.

Прекратяването на терапията с дабигатран излага пациентите на тромботичния риск, свързан с основното им заболяване. Лечението с дабигатран етексилат може да бъде възобновено 24 часа след приложението 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 бъде преустановен. Операцията/интервенцията трябва да се отложи, ако е възможно, до поне 12 часа след последната доза. Ако операцията не може да се отложи, рискът от кървене може да се увеличи. Този риск от кървене трябва да се прецени спрямо спешността на интервенцията.

Елективна хирургия

Ако е възможно, приемът на дабигатран етексилат трябва да се преустанови поне 24 часа преди инвазивни или хирургични процедури. При пациенти с по-висок риск от кървене или при големи хирургични операции, при които може да се наложи пълна хемостаза, се обмисля спиране на дабигатран етексилат 2- 4 дни преди операцията.

В таблица 7 са обобщени правилата за прекратяване на лечението преди инвазивни или хирургични процедури при възрастни пациенти.

Таблица 7: Правила за преустановяване на приема на лекарства преди инвазивни или хирургични процедури при възрастни пациенти

Бъбречна функция (CrCL в ml/min)	Приблизителен полуживот (часове)	Дабигатран етексилат трябва да се спре преди планова операция	
		Висок риск от кървене или голяма 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 преустановяване на лечението преди инвазивни или хирургични процедури при педиатрични пациенти са обобщени в таблица 8.

Таблица 8: Правила за преустановяване на приема на лекарства преди инвазивни или хирургични процедури при педиатрични пациенти

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

Спинална анестезия/епидурална анестезия/лумбална пункция

Процедури като спиналната анестезия могат да изискват пълна хемостатична функция.

Рискът от спинален или епидурален хематом може да се увеличи в случаите 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

Лечението с дабигатран етексилат трябва да бъде възобновено/започнато след инвазивна процедура или хирургична интервенция възможно най-скоро, при условие че клиничната ситуация го позволява и е установена адекватна хемостаза.

Пациентите с риск от кървене или пациентите с риск от свръхекспозиция, особено пациентите с намалена бъбречна функция (вж. също таблица 5), трябва да се лекуват с повишено внимание (вж. точки 4.4 и 5.1).

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

Данните за ефикасността и безопасността на дабигатран етексилат при тези пациенти са ограничени и затова те трябва да се лекуват с повишено внимание.

Операция при фрактура на тазобедрената става

Няма данни за употребата на дабигатран етексилат при пациенти, подложени на операция при счупване на тазобедрената става. Поради това лечението не се препоръчва.

Чернодробно увреждане

Пациенти с повишени чернодробни ензими > 2 ULN са изключени от основните проучвания. При тази субпопулация пациенти няма опит в лечението, поради което употребата на дабигатран етексилат не се препоръчва при тази популация. Чернодробно увреждане или чернодробно заболяване, за което се очаква да окаже някакво влияние върху преживяемостта, е противопоказано (вж. точка 4.3).

Взаимодействие с индуктори на P-gp

Очаква се едновременното приложение на индуктори на P-gp да доведе до намаляване на плазмените концентрации на дабигатран и трябва да се избягва (вж. точки 4.5 и 5.2).

Пациенти с антифосфолипиден синдром

Директно действащите перорални антикоагуланти (DOACs), включително дабигатран етексилат, не се препоръчват при пациенти с анамнеза за тромбоза, при които е диагностициран антифосфолипиден синдром. По-специално при пациенти, които са тройно положителни (за лупусен антикоагулант, антикардиолипинови антитела и анти-бета 2- гликопротеин I антитела),

лечението с DOACs може да бъде свързано с повишена честота на рецидивиращи тромботични събития в сравнение с терапията с антагонисти на витамин К.

Инфаркт на миокарда (МИ)

В проучването RE-LY от фаза III (SPAF, вж. раздел 5.1) общата честота на инфаркт е 0,82, 0,81 и 0,64 %/година за дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно, дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно и варфарин, съответно увеличение на относителния риск за дабигатран с 29 % и 27 % в сравнение с варфарин. Независимо от терапията, най-висок абсолютен риск от МИ се наблюдава при следните подгрупи, с подобен относителен риск: пациенти с предишен МИ, пациенти на възраст ≥ 65 години с диабет или коронарна болест на сърцето, пациенти с фракция на изтласкване на лявата камера < 40 % и пациенти с умерена бъбречна дисфункция. Освен това по-висок риск от МИ е наблюдаван при пациенти, приемащи едновременно ASA плюс клопидогрел или само клопидогрел.

В трите активни контролирани проучвания на фаза III на DVT/PE е отчетена по-висока честота на инфаркт на миокарда при пациентите, получавали дабигатран етексилат, отколкото при тези, получавали варфарин: 0,4 % спрямо 0,2 % в краткосрочните проучвания RE-COVER и RE-COVER II; и 0,8 % спрямо 0,1 % в дългосрочното проучване RE-MEDY. Увеличението е статистически значимо в това проучване ($p=0,022$).

В проучването RE-SONATE, което сравнява дабигатран етексилат с плацебо, честотата на инфаркт на миокарда е 0,1 % при пациентите, получавали дабигатран етексилат, и 0,2 % при пациентите, получавали плацебо.

Пациенти с активно онкологично заболяване (BTC при педиатрични пациенти))

Ефикасността и безопасността не са установени при пациенти с активен рак, страдащи от DVT/PE. Има ограничени данни за ефикасността и безопасността при педиатрични пациенти с активен рак.

Педиатрична популация

При някои много специфични педиатрични пациенти, напр. пациенти със заболявания на тънките черва, при които абсорбцията може да бъде засегната, трябва да се обмисли използването на антикоагулант с парентерален път на приложение.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия с транспортери

Дабигатран етексилатът е субстрат за ефлуксния транспортер P-гр. Очаква се едновременното приложение на инхибитори на P-гр (вж. таблица 9) да доведе до повишаване на плазмените концентрации на дабигатран.

Ако не е изрично описано друго, е необходимо внимателно клинично наблюдение (за признаци на кървене или анемия), когато дабигатран се прилага едновременно с мощни инхибитори на P-гр. Може да се наложи намаляване на дозата в комбинация с някои P-гр инхибитори (вж. точки 4.2, 4.3, 4.4 и 5.1).

Таблица 9: Взаимодействия с транспортери

Инхибитори на P-гр
Съпътстваща употреба е противопоказана (вж. точка 4.3)

Кетоконазол	Кетоконазол увеличава тоталните стойности на $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} на дабигатран с 2,38 пъти и 2,35 пъти, съответно, след единична перорална доза 400 mg, и с 2,53 пъти и 2,49 пъти, съответно, след многократно перорално приложение на 400 mg кетоконазол веднъж дневно.
Дронедарон	Когато дабигатран етексилат и дронедарон се прилагат едновременно, тоталните $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} стойности на дабигатран се увеличават съответно около 2,4 пъти и 2,3 пъти след многократен прием 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 като при кетоконазол.
Глекапревир/пибрентасвир	Установено е, че едновременната употреба на дабигатран етексилат с фиксираната комбинация от P-гр инхибитори глекапревир/пибрентасвир увеличава експозицията на дабигатран и може да увеличи риска от кървене.
<i>Не се препоръчва съпътстваща употреба</i>	
Такролимус	Установено е, че <i>in vitro</i> такролимус има подобно ниво на инхибиращ ефект върху P-гр, какъвто се наблюдава при итраконазол и циклоспорин. Дабигатран етексилат не е бил клинично проучван заедно с такролимус. Ограничените клинични данни с друг субстрат на P-гр (еверолимус) обаче предполагат, че инхибирането на P-гр с такролимус е по-слабо от това, наблюдавано при силните инхибитори на P-гр.
<i>Повишено внимание при едновременна употреба (вж. точки 4.2 и 4.4)</i>	
Верапамил	Когато дабигатран етексилат (150 mg) се прилага едновременно с перорален верапамил, C_{max} и AUC на дабигатран се повишават, но степента на тази промяна се различава в зависимост от времето на приложение и формата на верапамил (вж. точки 4.2 и 4.4). Най-голямо повишаване на експозицията на дабигатран е наблюдавано при първата доза верапамил с незабавно освобождаване, приета един час преди приема на дабигатран етексилат (повишаване на C_{max} с около 2,8 пъти и AUC с около 2,5 пъти). Ефектът прогресивно намалява при прилагане на лекарствена форма с удължено освобождаване (увеличение на C_{max} с около 1,9 пъти и AUC с около 1,7 пъти) или при многократно прилагане на дози верапамил (увеличение на C_{max} с около 1,6 пъти и AUC с около 1,5 пъти). Не е наблюдавано значимо взаимодействие, когато верапамил се приема 2 часа след дабигатран етексилат (увеличение на C_{max} с около 1,1 пъти и на AUC с около 1,2 пъти). Това се обяснява с пълната абсорбция на дабигатран след 2 часа.
Амиодарон	Когато дабигатран етексилат е прилаган едновременно с единична перорална доза 600 mg амиодарон, степента и скоростта на абсорбция на амиодарон и неговия активен метаболит DEA са останали непроменени по същество. AUC и C_{max} на дабигатран са се увеличили с около съответно 1,6 пъти и 1,5 пъти. С оглед на дългия полуживот на амиодарон потенциал за взаимодействие може да съществува седмици след прекратяване на приема на амиодарон (вж. раздели 4.2 и 4.4).

Хинидин	Хинидин е прилаган в доза 200 mg на всеки два часа до обща доза от 1 000 mg. Дабигатран етексилат е бил прилаган два пъти дневно в продължение на 3 последователни дни, като на 3-ия ден е бил прилаган със или без хинидин. $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран са се увеличили средно с 1,53 пъти и 1,56 пъти съответно при едновременното приложение на хинидин (вж. точки 4.2 и 4.4).
Кларитромицин	Когато кларитромицин (500 mg два пъти дневно) е прилаган заедно с дабигатран етексилат при здрави доброволци, се наблюдава увеличение на AUC с около 1,19 пъти и на C_{max} с около 1,15 пъти.
Тикагрелор	Когато единична доза 75 mg дабигатран етексилат се прилага едновременно с натоварваща доза от 180 mg тикагрелор, AUC и C_{max} на дабигатран се увеличават съответно 1,73 пъти и 1,95 пъти. След многократни дози тикагрелор 90 mg два пъти дневно увеличението на експозицията на дабигатран е 1,56-кратно и 1,46-кратно съответно за C_{max} и AUC. Едновременното приложение на натоварваща доза от 180 mg тикагрелор и 110 mg дабигатран етексилат (в стационарно състояние) увеличава $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран съответно 1,49 пъти и 1,65 пъти в сравнение с дабигатран етексилат, приложен самостоятелно. Когато натоварващата доза от 180 mg тикагрелор е била приложена 2 часа след 110 mg дабигатран етексилат (в стабилно състояние), увеличението на $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран е било намалено съответно до 1,27 пъти и 1,23 пъти в сравнение с дабигатран етексилат, приложен самостоятелно. Този поетапен прием е препоръчителното приложение за начало на приема на тикагрелор с натоварваща доза. Съпътстващото приложение на 90 mg тикагрелор два пъти дневно (поддържаща доза) и 110 mg дабигатран етексилат повишава коригираните $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран съответно 1,26 пъти и 1,29 пъти в сравнение с дабигатран етексилат, прилаган самостоятелно.
Позаконазол	Позаконазол също инхибира Р-гр до известна степен, но не е клинично проучен. Трябва да се внимава, когато дабигатран етексилат се прилага едновременно с позаконазол.
Индуктори на Р-гр	
<i>Едновременната употреба трябва да се избягва.</i>	
напр. рифампицин, жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>), карбамазепин или фенитоин	Очаква се едновременното приложение да доведе до намаляване на концентрацията на дабигатран. Предварителното приложение на изследвания индуктор рифампицин в доза 600 mg веднъж дневно в продължение на 7 дни намалява общата пикова концентрация и общата експозиция на дабигатран съответно с 65,5 % и 67 %. Индуцираният ефект е намалял, което е довело до експозиция на дабигатран, близка до референтната, на 7-ия ден след прекратяване на лечението с рифампицин. След още 7 дни не е наблюдавано по-нататъшно повишаване на бионаличността.
Протеазни инхибитори като ритонавир	
<i>Не се препоръчва съпътстваща употреба</i>	

напр. ритонавир и неговите комбинации с други протеазни инхибитори	Те влияят на P-gr (като инхибитор или индуктор). Те не са изследвани и поради това не се препоръчва едновременното лечение с дабигатран етексилат.
<u>P-gr субстрат</u>	
Дигоксин	В проучване, проведено с 24 здрави доброволци, при едновременното приложение на дабигатран етексилат с дигоксин, не са наблюдавани промени в експозицията на дигоксин и клинично значими промени в експозицията на дабигатран.

Антикоагуланти и тромбоцитни антиагреганти

Липсва или има ограничен опит със следните лечения, които могат да повишат риска от кървене при едновременна употреба 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 перорални антикоагуланти (вж. точка 4.3), и лекарствени продукти против тромбоцитна агрегация, като GPIIb/IIIa рецепторни антагонисти, тиклопидин, прасутрел, тикагрелор, декстран и сулфинпиразон (вж. точка 4.4).

От данните, събрани в проучването фаза III RE-LY (вж. точка 5.1), е установено, че едновременната употреба на други перорални или парентерални антикоагуланти увеличава честотата на големи кръвоизливи както при дабигатран етексилат, така и при варфарин приблизително 2,5 пъти, което е свързано главно със ситуации при преминаване от един антикоагулант към друг (вж. точка 4.3). Освен това едновременната употреба на антитромбоцитни средства, ASA или клопидогрел приблизително удвоява честотата на големи кръвоизливи както при дабигатран етексилат, така и при варфарин (вж. точка 4.4).

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

Таблица 10: Взаимодействия с антикоагуланти и лекарствени продукти против тромбоцитна агрегация

НСПВС	Доказано е, че НСПВС, прилагани за краткосрочна аналгезия, не са свързани с повишен риск от кървене, когато се прилагат заедно с дабигатран етексилат. При хронична употреба в клинично проучване фаза III, сравняващо дабигатран с варфарин за превенция на инсулт при пациенти с предсърдно мъждене (RE-LY), НСПВС увеличават риска от кървене с приблизително 50 % както при дабигатран етексилат, така и при варфарин.
Клопидогрел	При млади здрави доброволци от мъжки пол едновременното приложение на дабигатран етексилат и клопидогрел не води до допълнително удължаване на времето на капилярно кървене в сравнение с монотерапията с клопидогрел. Освен това $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран и измерителите на коагулацията за ефекта на дабигатран или инхибирането на тромбоцитната агрегация като мярка за ефекта на клопидогрел остават по същество непроменени при сравняване на комбинираното лечение и съответните монотерапии. При натоварваща доза от 300 mg или 600 mg клопидогрел, $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран са се увеличили с около 30-40 % (вж. точка 4.4).
ASA	Едновременният прием на ASA и 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно може да увеличи риска от кървене от 12 % до 18 % и 24 % съответно с 81 mg и 325 mg ASA (вж. точка 4.4).

Нискомолекулни хепарини (LMWH)	Едновременната употреба на LMWHs, като еноксапарин и дабигатран етексилат, не е специално изследвана. След преминаване от 3-дневно лечение с единична дневна доза 40 mg еноксапарин s.c., 24 часа след последната доза еноксапарин експозицията на дабигатран е била малко по-ниска от тази след прилагане само на дабигатран етексилат (единична доза 220 mg). По-висока анти-FXa/FIIa активност е наблюдавана след прилагане на дабигатран етексилат с предварително лечение с еноксапарин в сравнение с тази след лечение само с дабигатран етексилат. Смята се, че това се дължи на продължителността на ефекта от лечението с еноксапарин (carry-over ефект) и не се счита за клинично значимо. Останалите резултати от антикоагулационни изследвания, свързани с дабигатран, не са променени значимо от лечението с еноксапарин.
--------------------------------	--

Други взаимодействия

Таблица 11: Други взаимодействия

<u>Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRI) или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин и норадреналин (SNRI)</u>	
SSRI, SNRI	SSRI и SNRI повишават риска от кървене при RE-LY във всички групи на лечение.
<u>Вещества, влияещи върху стомашното pH</u>	
Пантопразол	Когато дабигатран етексилат се прилага едновременно с пантопразол, се наблюдава намаляване на AUC на дабигатрана с приблизително 30 %. Пантопразол и други инхибитори на протонната помпа (ИПП) са били прилагани едновременно с дабигатран етексилат в клинични проучвания и изглежда, че едновременното лечение с ИПП не намалява ефикасността на дабигатран етексилат.
Ранитидин	Прилагането на ранитидин заедно с дабигатран етексилат няма 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. Поради това не се очакват свързани взаимодействия на лекарствените продукти с дабигатран.

Педиатрична популация

Проучванията за взаимодействие са проведени само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени в детеродна възраст

Жените в детеродна възраст трябва да избягват забременяване по време на лечението с дабигатран етексилат.

Бременност

Данните за употребата на дабигатран етексилат при бременни жени са ограничени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. раздел 5.3). Потенциалният риск за хората е неизвестен. Дабигатран етексилат не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е категорично необходимо.

Кърмене

Няма клинични данни за ефекта на дабигатран върху кърмачетата по време на кърмене. Кърменето трябва да бъде преустановено по време на лечението с дабигатран етексилат.

Фертилитет

Липсват данни при хора.

При проучвания върху животни е наблюдаван ефект върху женския фертилитет, изразяващ се в намаляване на имплантациите и увеличаване на предимплантационните загуби при доза 70 mg/kg (което представлява 5 пъти по-високо ниво на плазмена експозиция в сравнение с пациентите). Не са наблюдавани други ефекти върху женския фертилитет. Не е наблюдавано влияние върху мъжкия фертилитет. При дози, които са били токсични за майките (представляващи 5 до 10 пъти по-високо ниво на плазмена експозиция в сравнение с пациентите), при плъхове и зайци е наблюдавано намаляване на телесното тегло на плода и ембриофеталната жизнеспособност, заедно с увеличаване на вариациите на плода. В пре- и постнатално проучване е наблюдавано повишаване на смъртността на плода при дози, които са били токсични за майките (доза, съответстваща на плазмено ниво на експозиция, 4 пъти по-високо от наблюдаваното при пациентите).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Дабигатран етексилатът е оценен в клинични проучвания общо при около 64 000 пациенти; от тях приблизително 35 000 пациенти са били лекувани с дабигатран етексилат.

Общо при около 9 % от пациентите, лекувани за планова операция на тазобедрена или колянна става (краткосрочно лечение за срок до 42 дни), 22 % от пациентите с предсърдно мъждене, лекувани за профилактика на инсулт и системна емболия (дългосрочно лечение за срок до 3 години), 14 % от пациентите, лекувани за профилактика на ДВТ/БЕ, и 15 % от пациентите, лекувани за профилактика на ДВТ/БЕ, са наблюдавани нежелани реакции.

Най-често съобщаваните събития са кръвоизливи, които се появяват при приблизително 14 % от пациентите, лекувани краткосрочно за планово протезиране на тазобедрена или колянна става, при 16,6 % от пациентите с предсърдно мъждене, лекувани дългосрочно за профилактика на инсулт и системен емболизъм, и при 14,4 % от възрастните пациенти, лекувани за ДВТ/БЕ. Освен това кървене е настъпило при 19,4 % от пациентите в проучването за превенция на DVT/PE RE- MEDY (възрастни пациенти) и при 10,5 % от пациентите в проучването за превенция на DVT/PE RE-SONATE (възрастни пациенти).

Тъй като популациите от пациенти, лекувани в трите показания, не са сравними, а събитията с кървене са разпределени в няколко системни органи класа (СОК), обобщеното описание на голямото и всяко кървене е разделено по показания и е представено в таблици 13- 17 по-долу.

Въпреки че е с ниска 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.

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 12 показва нежеланите реакции, групирани от проучвания и постмаркетингови данни при показанията първична превенция на ВТС след протезиране на тазобедрена или колянна става, превенция на тромбоемболичен инсулт и системна емболия при пациенти с предсърдно мъждене, лечение на ДВТ/БЕ и превенция на ДВТ/БЕ. Те са групирани по системо-органен клас (SOC) и по честота, като е използвана 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	Първична превенция на ВТС след протезиране на тазобедрена или колянна става	Превенция на инсулт и системна емболия при пациенти с предсърдно мъждене	Лечение на DVT/PE и превенция на DVT/PE
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Анемия	Нечести	Чести	Нечести
Намаляване на хемоглобина	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Тромбоцитопения	Редки	Нечести	Редки
Намаляване на хематокрита	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Неутропения	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Агранулоцитоза	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система			
Свръхчувствителност към	Нечести	Нечести	Нечести
Обрив	Редки	Нечести	Нечести
Пруритус	Редки	Нечести	Нечести
Анафилактична реакция	Редки	Редки	Редки
Ангиедем	Редки	Редки	Редки
Уртикария	Редки	Редки	Редки
Бронхоспазъм	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система			
Интракраниален кръвоизлив	Редки	Нечести	Редки
Съдови нарушения			
Хематом	Нечести	Нечести	Нечести
Кръвоизлив	Редки	Нечести	Нечести
Кръвоизлив от раната	Нечести	-	
Респираторни, гръдни и медиастинални заболявания			
Епистаксис	Нечести	Чести	Чести
Хемоптиза	Редки	Нечести	Нечести
Стомашно-чревни нарушения			
Стомашно-чревен кръвоизлив	Нечести	Чести	Чести
Коремна болка	Редки	Чести	Нечести
Диария	Нечести	Чести	Нечести
Диспепсия	Редки	Чести	Чести
Гадене	Нечести	Чести	Нечести
Ректален кръвоизлив	Нечести	Нечести	Чести
Хемороидален кръвоизлив	Нечести	Нечести	Нечести
Язва на стомашно-чревния тракт, включително язва на хранопровода	Редки	Нечести	Нечести
Гастроезофагит	Редки	Нечести	Нечести
Гастроезофагеална рефлуксна болест	Редки	Нечести	Нечести

Повръщане	Нечести	Нечести	Нечести
Дисфагия	Редки	Нечести	Редки
Хепатобилиарни нарушения			
Нарушена чернодробна функция/ Отклонения в чернодробните функционални показатели	Чести	Нечести	Нечести
Повишение на аланин аминотрансфераза	Нечести	Нечести	Uncrommon
Повишение на аспартат аминотрансфераза	Нечести	Нечести	Нечести
Повишен чернодробен ензим	Нечести	Редки	Нечести
Хипербилирубинемия	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Кръвоизлив по кожата	Нечести	Чести	Чести
Алоpecia	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Хемартроза	Нечести	Редки	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
Урогенитален кръвоизливи, включително хематурия	Нечести	Чести	Чести
Общи разстройства и условия на мястото на приложение			
Кръвоизлив на мястото на	Редки	Редки	Редки
Кръвоизлив на мястото на	Редки	Редки	Редки
Кървав секрет	Редки	-	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			
Травматичен кръвоизлив	Нечести	Редки	Нечести
Кръвоизлив на мястото на инцизия	Редки	Редки	Редки
Постпроцедурен хематом	Нечести	-	-
Постпроцедурен кръвоизлив	Нечести	-	
Следоперативна анемия	Редки	-	-
Постпроцедурна секреция	Нечести	-	-
Секреция от раната	Нечести	-	-
Хирургически и медицински интервенции			
Дренаж на раната	Редки	-	-
Постпроцедурен дренаж	Редки	-	.

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на кървене

Поради фармакологичния начин на действие употребата на дабигатран етексилат може да бъде свързана с повишен риск от окултно или открито кървене от всяка тъкан или орган.

Признаците, симптомите и тежестта (включително летален изход) ще варират в зависимост от мястото и степента или обхвата на кървенето и/или анемията. В клиничните проучвания кървене от лигавицата (напр. стомашно-чревно, пикочно-полово) е наблюдавано по-често по време на дългосрочно лечение с дабигатран етексилат в сравнение с лечението с VKA.

Следователно, в допълнение към адекватното клинично наблюдение, лабораторното изследване на хемоглобин/хематокрит е от значение за откриване на окултни кръвоизливи. Рискът от кървене може да бъде повишен при определени групи пациенти, напр. при пациенти с умерено бъбречно увреждане и/или при съпътстващо лечение, повлияващо хемостазата или силни инхибитори на P-гр (вж. точка 4.4 Риск от кръвоизливи). Хеморагичните усложнения могат да се проявят като слабост, бледност, замаяност, главоболие или необясними отоци, диспнея и

необясним шок.

За дабигатран етексилат се съобщава за известни усложнения от кървене, като компартмент синдром и остра бъбречна недостатъчност поради хипоперфузия и свързана с антикоагуланти нефропатия при пациенти с предразполагащи рискови фактори. Поради това възможността за кръвоизлив трябва да се има предвид при оценката на състоянието на всеки пациент, подложен на антикоагулантна терапия. За възрастни пациенти е налично специфично неутрализиращо средство за дабигатран, идаруцизумаб, в случай на неконтролируемо кървене (вж. точка 4.9).

Първична профилактика на ВТС в ортопедичната хирургия

В таблица 13 е показан броят (%) на пациентите, при които се наблюдава нежелана реакция кървене по време на периода на лечение при профилактика на ВТС в двете основни клинични проучвания, в зависимост от дозата.

Таблица 13: Брой (%) пациенти, при които се наблюдава нежелана реакция кървене

	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 кървене	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Всякакво кървене	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF с един или повече рискови фактори

В таблица 14 са показани събитията на кървене, разделени на голямо и на всякакво кървене, в основното проучване, изследващо превенцията на тромбоемболичен инсулт и системен емболизъм при пациенти с предсърдно мъждене.

Таблица 14: Събития на кървене в проучване, изследващо превенцията на тромбоемболичен инсулт и системен емболизъм при пациенти с предсърдно мъждене

	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Рандомизирани пациенти	6 015	6 076	6 022
Голямо кървене	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Вътречерепно кървене	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
СЧ кървене	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Фатално кървене	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Незначително кървене	1 566 (13,16 %)	1 787 (14,85 %)	1 931
Всякакво кървене	1 759 (14,78 %)	1 997 (16,60 %)	2 169

При лицата, рандомизирани за дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно или 150 mg два пъти дневно, рискът от животозастрашаващи кръвоизливи и вътречерепно кървене е значително по-нисък в сравнение с варфарин [$p < 0,05$]. И при двете дозови концентрации на дабигатран етексилат е имало и статистически значимо по-нисък общ брой кръвоизливи. Субектите, рандомизирани на 110 mg дабигатран етексилат два пъти дневно, са имали значително по-нисък риск от големи кръвоизливи в сравнение с варфарин (коефициент на риска 0,81 [$p = 0,0027$]). При лицата, рандомизирани на 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно, рискът от големи стомашно-чревни кръвоизливи е бил значително по-висок в сравнение с варфарин (коефициент на риска 1,48 [$p = 0,0005$]). Този ефект е наблюдаван предимно при пациенти на

възраст ≥ 75 години. Клиничната полза от дабигатран по отношение на превенцията на инсулт и системна емболия и намаления риск от ИБС в сравнение с варфарин се запазва в отделните подгрупи, напр. бъбречно увреждане, възраст, съпътстваща употреба на лекарствени продукти като антитромбоцити или P-gp инхибитори. Въпреки че някои подгрупи пациенти са изложени на повишен риск от голямо кървене при лечение с антикоагулант, повишеният риск от кървене при дабигатран се дължи на кървене от стомашно-чревния тракт, което обикновено се наблюдава през първите 3-6 месеца след започване на терапията с дабигатран етексилат.

Лечение на ДВТ и БЕ и профилактика на повтарящи се ДВТ и БЕ при възрастни (лечение на DVT/PE)

Таблица 15 показва събитията с кървене в обобщените основни проучвания RE-COVER и RE-COVER II, в които се тества лечението на ДВТ и БЕ. В обобщените проучвания първичните крайни точки за безопасност - голямо кървене, голямо или клинично значимо кървене и всякакво кървене - са значително по-ниски от варфарин при номинално алфа ниво 5 %.

Таблица 15: Събития на кървене в проучванията RE-COVER и RE-COVER II, в които се изпитва лечението на ДВТ и БЕ

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин	Коефициент на риска спрямо варфарин (95% CI)
Пациенти, включени в проучването за безопасност	2 456	2 462	
Събития на голямо кървене	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36, 0,99)
Вътречерепно кървене	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09, 2,74)
Голямо СЧ кървене	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36, 1,93)
Животозастрашаващо кървене	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19, 2,36)
Събития на голямо кървене /клинично значимо кървене	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45, 0,71)
Всякакво кървене	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59, 0,77)
Всякакво СЧ кървене	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90, 1,82)

Събитията с кървене и при двете лечения се отчитат от първия прием на дабигатран етексилат или варфарин след прекратяване на парентералната терапия (период на лечение само с перорални препарати). Това включва всички случаи на кървене, настъпили по време на терапията с дабигатран етексилат. Включени са всички събития с кървене, настъпили по време на терапията с варфарин, с изключение на тези по време на периода на припокриване между варфарин и парентералната терапия.

Таблица 16 показва събитията с кървене в ключовото проучване RE-MEDY, в което се тества превенцията на ДВТ и БЕ. Някои събития на кървене (събития на голямо кървене (МВЕ)/клинично значимо кървене (CRBE); всякакво кървене), са значително по-малко при номинално алфа ниво 5% при пациенти, получаващи дабигатран етексилат, в сравнение с тези, получаващи варфарин.

Таблица 16: Събития на кървене в проучването RE-MEDY, в което се изпитва превенцията на ДВТ и БЕ

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин	Коефициент на риска спрямо варфарин (95% доверителен интервал)

Лекувани пациенти	1 430	1 426	
Събития на голямо кървене	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25, 1,16)
Вътречерепно кървене	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Не може да се изчисли*
Голямо кървене от стомашно-чревния тракт	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Не може да се изчисли*
Животозастрашаващо кървене	1 (0,1 %)	3 (0,2 %))	Не може да се изчисли*
Събитие на голямо кървене /клинично значимо кървене	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41, 0,72)
Всякакво кървене	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61, 0,83)
Всякакво СЧ кървене	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87, 2,20)

*КР не може да бъде изчислен поради липсата на събитие в която и да е кохорта/лечение

Таблица 17 показва събития на кървене в основното проучване RE-SONATE, в което се изпитва превенцията на ДВТ и БЕ. Честотата на комбинацията МВЕ/СРВЕ и на всякакво кървене е значително по-ниска при номинално алфа ниво 5 % при пациенти, получаващи плацебо, в сравнение с тези, получаващи дабигатран етексилат.

Таблица 17: Събития на кървене в проучването RE-SONATE, в което се изпитва превенцията на ДВТ и БЕ

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Плацебо	Коефициент на риска спрямо плацебо (95% доверителен интервал)
Лекувани пациенти	684	659	
Събития на голямо кървене	2 (0,3 %)	0	Не може да се изчисли*
Вътречерепно кървене	0	0	Не може да се изчисли*
Голямо кървене от стомашно-чревния тракт	2 (0,3%)	0	Не може да се изчисли*
Животозастрашаващо кървене	0	0	Не може да се изчисли*
Събития на голямо кървене /клинично значимо кървене	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43, 5,07)
Всякакво кървене	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20, 2,61)
Всякакво кървене от стомашно-чревния тракт	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46, 12,27)

*КР не може да се оцени, тъй като няма събитие при нито едно от леченията

Агранулоцитоза и неутропения

Агранулоцитоза и неутропения са съобщавани много рядко след разрешаване за употреба на дабигатран етексилат. Тъй като нежеланите реакции се съобщават в условията на постмаркетингово наблюдение от популация с неустановена големина, не е възможно надеждно да се определи тяхната честота. Честотата на съобщаване е оценена като 7 събития на 1 милион пациенто години за агранулоцитоза и като 5 събития на 1 милион пациенто години за неутропения.

Педиатрична популация

Безопасността на дабигатран етексилат при лечение на ВТС и профилактика на рецидивирани ВТС при педиатрични пациенти е проучена в две проучвания фаза III (DIVERSITY и 1160.108).

Общо 328 педиатрични пациенти са били лекувани с дабигатран етексилат. Пациентите са получавали адаптирани към възрастта и теглото дози от подходяща за възрастта им лекарствена форма на дабигатран етексилат.

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

Общо при 26% от педиатричните пациенти, лекувани с дабигатран етексилат при ВТС и за профилактика на повтарящи се ВТС, са наблюдавани нежелани реакции.

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 18 са показани нежеланите реакции, установени в проучванията при лечение на ВТС и превенция на повтарящи се ВТС при педиатрични пациенти. Те са групирани по системно-органен клас (SOC) и честота, като се използва следната конвенция: много чест ($\geq 1/10$), 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 18: Нежелани реакции

SOC / Предпочитан термин	Честота
Лечение на ВТС и превенция на повтаряща се ВТС при педиатрични пациенти	
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Анемия	Чести
Намаляване на хемоглобина	Нечести
Тромбоцитопения	Чести
Намаляване на хематокрита	Нечести
Неутропения	Нечести
Агранулоцитоза	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	
Свръхчувствителност към лекарства	Нечести
Обрив	Чести
Пруритус	Нечести
Анафилактична реакция	С неизвестна честота
Ангиоедем	С неизвестна честота
Уртикария	Чести
Бронхоспазъм	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	
Интракраниален кръвоизлив	Нечести
Съдови нарушения	
Хематом	Чести
Кръвоизлив	С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Епистаксис	Чести
Хемоптиза	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	
Стомашно-чревен кръвоизлив	Нечести
Коремна болка	Нечести
Диария	Чести
Диспепсия	Чести
Гадене	Чести
Ректален кръвоизлив	Нечести
Хемороидален кръвоизлив	С неизвестна честота

Язва на стомашно-чревния тракт, включително язва на хранопровода	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
Повишена аланин аминотрансфераза	Нечести
Повишена аспартат аминотрансфераза	Нечести
Повишен чернодробен ензим	Чести
Хипербилирубинемия	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Кръвоизлив по кожата	Нечести
Алопеция	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Хемартроза	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Урогенитален кръвоизлив, включително хематурия	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Кръвоизлив на мястото на инжектиране	С неизвестна честота
Кръвоизлив на мястото на поставяне на катетъра	С неизвестна честота
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Травматичен кръвоизлив	Нечести
Кръвоизлив на мястото на инцизия	С неизвестна честота

Реакции на кръвене

В двете проучвания фаза III с показания за лечение на ВТС и профилактика на рецидивиращи ВТС при педиатрични пациенти, общо 7 пациенти (2,1%) са имали събитие на голямо кръвене, 5 пациенти (1,5%) - клинично значимо неголямо кръвене и 75 пациенти (22,9%) - незначително кръвене. Като цяло честотата на събитията на кръвене е по-висока при възрастната група (от 12 до < 18 години: 28,6%), отколкото в групите с по-малка възраст (от раждането до < 2 години: 23,3%; от 2 до < 12 години: 16,2%). Голямо или тежко кръвене, независимо от локализацията, може да доведе до инвалидизиране, животозастрашаващи или дори фатални последици.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаването на лекарствения продукт е важно. То позволява непрекъснато наблюдение на съотношението полза/риск на лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават за всички подозирани нежелани реакции чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Дози на дабигатран етексилат над препоръчаните излагат пациента на повишен риск от кръвене.

В случай на съмнение за предозиране, провеждането на коагулационните тестове може да помогне за определяне на риска от кръвене (вж. точки 4.4 и 5.1). Калибриран количествен dTT тест или многократни dTT измервания позволяват да се предвиди времето, в което ще бъдат достигнати определени нива на дабигатран (вж. точка 5.1), също и в случай че са предприети

допълнителни мерки, напр. диализа.

Прекомерната антикоагулация може да наложи прекъсване на лечението с дабигатран етексилат. Тъй като дабигатран се екскретира предимно по бъбречен път, трябва да се поддържа адекватна 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 усложненията с кървене

В случай на хеморагични усложнения, лечението с дабигатран етексилат трябва да се прекрати и да се изследва източникът на кървене. В зависимост от клиничната ситуация трябва да се предприеме подходящо поддържащо лечение, като хирургична хемостаза и заместване на кръвен обем, по преценка на предписващия лекар. При възрастни пациенти в ситуации, когато е необходимо бързо неутрализиране на антикоагулантния ефект на дабигатран, е налично специфично неутрализиращо средство (идаруцизумаб), антагонизиращо 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. Съществуват някои експериментални доказателства в подкрепа на ролята на тези лекарствени продукти за неутрализиране на антикоагулантния ефект на дабигатран, но данните за тяхната полза в клинични условия, както и за възможния риск от повторен тромбоемболизъм, са много ограничени. Коагулационните тестове могат да станат ненадеждни след прилагане на предложените концентрати на коагулационни фактори. Трябва да се внимава при интерпретирането на тези тестове. Трябва също така да се обмисли прилагането на тромбоцитни концентрати в случаите, когато е налице тромбоцитопения или са използвани дългодействащи антитромбоцитни лекарствени продукти. Всяко симптоматично лечение трябва да се прилага според преценката на лекаря.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Дабигатран етексилатът е малка молекула предлекарство, която не проявява никаква фармакологична активност. След перорално приложение дабигатран етексилатът се абсорбира бързо и се превръща в дабигатран чрез хидролиза, катализирана от естераза, в плазмата и в черния дроб. Дабигатран е мощен, конкурентен, обратим директен инхибитор на тромбина и е основното активно вещество в плазмата.

Тъй като тромбинът (серинова протеаза) позволява превръщането на фибриногена във фибрин в хода на коагулационната каскада, неговото инхибиране предотвратява развитието на тромб. Дабигатран инхибира свободния тромбин, свързания с фибрин тромбин и тромбин-индуцираната тромбоцитна агрегация.

Фармакодинамични ефекти

Проучванията *in vivo* и *ex vivo* при животни показват антитромботична ефикасност и антикоагулантна активност на дабигатран след интравенозно приложение и на дабигатран

етексилат след перорално приложение при различни животински модели на тромбоза.

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

Калибрираният количествен тест на ТТ чрез разреждане (dTT) дава оценка на плазмената концентрация на дабигатран, която може да се сравни с очакваните плазмени концентрации на дабигатран. Когато калибрираният тест dTT дава резултат за плазмената концентрация на дабигатран на или под границата на количествено определяне, трябва да се обмисли допълнителен коагулационен тест, като ТТ, ЕСТ или аРТТ.

ЕСТ може да осигури пряка мярка за активността на директните инхибитори на тромбина.

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

Като цяло може да се приеме, че тези мерки за антикоагулантна активност могат да отразяват нивата на дабигатран и могат да дадат насоки за оценка на риска от кървене, т.е. превишаването на 90-ия персентил на най-ниските нива на дабигатран или коагулационен тест, като например най-ниски стойности на аРТТ, (за праговете на аРТТ вж. точка 4.4, таблица 6), може да се асоциира с повишен риск от кървене.

Първична профилактика на ВТС при ортопедична хирургия

Средната геометрична стойност на пиковата плазмена концентрация на дабигатран в стационарно състояние (след ден 3), измерена около 2 часа след приема на 220 mg дабигатран етексилат, е 70,8 ng/ml, с диапазон 35,2-162 ng/ml (25-ти-75-ти персентил). Средната геометрична най-ниска концентрация на дабигатран, измерена в края на дозовия интервал (т.е. 24 часа след приема на 220 mg дабигатран), е била средно 22,0 ng/ml, с диапазон 13,0- 35,7 ng/ml (25-ти-75-ти персентил).

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

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

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

ЕСТ не е измерена при пациенти, лекувани за профилактика на ВТС след протезиране на тазобедрена или колянна става с 220 mg дабигатран етексилат веднъж дневно.

Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF с един или повече рискови фактори (SPAF)

Стационарната средна геометрична пикова плазмена концентрация на дабигатран, измерена около 2 часа след прилагане на 150 mg дабигатран етексилат, е 175 ng/ml, с граници 117-275 ng/ml (в интервала 25-ти-75-ти персентил). Средната геометрична стойност на най-ниската концентрация на дабигатран, измерена сутрин, в края на дозовия интервал (т.е. 12 часа след вечерната доза от 150 mg дабигатран), е била средно 91,0 ng/ml, с диапазон 61- 143 ng/ml (в

интервала 25-ти-75-ти персентил).

За пациенти с NVAF, лекувани за превенция на инсулт и системен емболизъм със 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно,

- 90-ият персентил на измерените най-ниски плазмени концентрации на дабигатран (10-16 часа след приема на предишната доза) е около 200 ng/ml,
- най-ниските стойности на ЕСТ (10-16 часа след приема на предишната доза), повишени приблизително 3 пъти горната граница на нормата, се отнася до наблюдавания 90-ти персентил на удължаване на ЕСТ от 103 секунди,
- най-ниски стойности на aPTT, повече от 2 пъти над горната граница на нормата (удължаване на aPTT с около 80 секунди), (10-16 часа след приема на предишната доза), са отразени на 90-ия персентил от наблюденията.

Лечение на ДВТ и БЕ, както и профилактика на рецидиви на ДВТ и БЕ при възрастни (DVT/PE)

При пациенти, лекувани за ДВТ и БЕ със 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно, средната геометрична най-ниска концентрация на дабигатран, измерена 10-16 часа след прием на доза, в края на дозовия интервал (т.е. 12 часа след вечерната доза от 150 mg дабигатран), е 59,7 ng/ml, с диапазон 38,6- 94,5 ng/ml (в интервала от 25-ти-75-ти персентил). При лечението на ДВТ и БЕ, с дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно

- 90-ият персентил на измерените най-ниски плазмени концентрации на дабигатран (10-16 часа след приема на предишната доза) е около 146 ng/ml,
- най-ниските стойности на ЕСТ (10-16 часа след приема на предишната доза), повишени приблизително 2,3 пъти спрямо началните стойности, се отнасят до наблюдавания 90-ти персентил на удължаване на ЕСТ от 74 секунди,
- 90-ият персентил на най-ниски стойности на aPTT (10-16 часа след приема на предишната доза) е 62 секунди, което е 1,8 пъти стойността на изходно ниво.

При пациенти, лекувани за профилактика на рецидиви на ДВТ и БЕ със 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно, няма налични фармакокинетични данни.

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 за профилактика на ВТС след протезиране на големи стави

В 2 големи рандомизирани, с паралелни групи, двойно-слепи, проучвания за потвърждаване на дозата пациентите, подложени на планова голяма ортопедична операция (едната за протезиране на колянна става, а другата за протезиране на тазобедрената става), получават 75 mg или 110 mg дабигатран етексилат в рамките на 1- 4 часа след операцията, последвани от 150 mg или 220 mg веднъж дневно след това, при гарантирана хемостаза, или еноксапарин 40 mg в деня преди операцията и ежедневно след това. В проучването RE-MODEL (колянна протеза) лечението е продължило 6- 10 дни, а в проучването RE-NOVATE (тазобедрена протеза) - 28-35 дни. Общо са лекувани съответно 2 076 пациенти (колянна става) и 3 494 пациенти (тазобедрена става).

Съчетанието от общата смъртност поради ВТС (включваща БЕ, проксимална и дистална ДВТ, независимо дали е симптоматична или асимптоматична, открита чрез рутинна венография) и смъртността по всички причини представлява първичната крайна точка и за двете проучвания. Съчетанието от голямо ВТС (включително БЕ и проксимална ДВТ, независимо от това дали са симптоматични или асимптоматични, открита чрез рутинна венография) и свързаната с ВТС смъртност представлява вторична крайна точка и се счита за по-значимо от клинична гледна точка.

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 ВТС и общата смъртност. Точковата оценка за честотата на голямото ВТС и свързаната с ВТС смъртност за дозата от 150 mg е била малко по-лоша от тази на еноксапарина (таблица 19). Подобри резултати се наблюдават при дозата от 220 mg, при която точковата оценка на случаите на голямо ВТС е малко по-добра от тази на еноксапарин (таблица 19).

Клиничните проучвания са проведени При популация от пациенти на средна възраст > 65 години.

В клиничните проучвания от фаза 3 няма разлики в данните за ефикасност и безопасност между мъжете и жените.

В изследваната популация от пациенти на RE-MODEL и RE-NOVATE (5 539 лекувани пациенти) 51 % имат съпътстваща хипертония, 9 % - съпътстващ диабет, 9 % - съпътстващо заболяване на коронарната артерия, а 20 % са имали анамнеза за венозна недостатъчност. Нито едно от тези заболявания не е оказало влияние върху ефекта на дабигатран върху превенцията на ВТС или честотата на кръвене.

Данните за крайната точка „голям ВТС и смъртност поради ВТС“ са хомогенни по отношение на първичната крайна точка за ефикасност и са показани в таблица 19.

Данните за крайната точка „обща смъртност поради ВТС и смъртност поради всякаква причина“ са показани в таблица 20.

Данните за крайните точки, свързани с големи кръвоизливи, са показани в таблица 21 по-долу.

Таблица 19: Анализ на случаите на голям ВТС и смъртност поради ВТС 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)			
Брой 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)			
Брой 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 20: Анализ на общата смъртност от ВТС и смъртност по всички причини по време на периода на лечение в проучванията RE-NOVATE и RE-MODEL в областта на ортопедичната хирургия

Изпитване	Дабигатран етексилат 220 mg	Дабигатран етексилат 150 mg	Еноксапарин 40 mg
RE-NOVATE (тазобедрена става)			
Брой 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)			
Брой 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 21: Събития на голямо кървене според 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)			
Брой лекувани пациенти	1 146	1 163	1 154
Събития на голямо кървене (%)	23 (2.0)	15 (1.3)	18 (1.6)
RE-MODEL (коляно)			
Брой лекувани пациенти	679	703	694
Събития на голямо кървене (%)	10 (1.5)	9 (1.3)	9 (1.3)

Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF с един или повече рискови фактори

Клиничните доказателства за ефикасността на дабигатран етексилат са получени от проучването RE-LY (Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy) - многоцентрово, многонационално, рандомизирано паралелно слъпо проучване с две дози дабигатран етексилат (110 mg и 150 mg два пъти дневно) в сравнение с открит прием на варфарин при пациенти с предсърдно мъждене с умерен до висок риск от инсулт и системна емболия. Първичната цел на това проучване е да се определи дали дабигатран етексилат отстъпва на варфарин по отношение на намаляването на появата на събитията на съставната крайна точка инсулт и системен емболизъм. Анализирани са и статистическото превъзходство.

В проучването RE-LY са рандомизирани общо 18 113 пациенти на средна възраст 71,5 години и с среден CHADS₂ сбор 2,1. Популацията от пациенти е 64% от мъжки пол, 70% от европейски произход и 16% от азиатски произход. При пациентите, рандомизирани да получават варфарин, средният процент на времето в терапевтичен обхват (TTR) (INR 2-3) е 64,4% (медиана на TTR 67%).

Проучването RE-LY показва, че дабигатран етексилатът в доза 110 mg два пъти дневно не отстъпва на варфарин по отношение на превенцията на инсулт и системна емболия при лица с предсърдно мъждене, като намалява риска от ICH, общо кървене и голямо кървене. Дозата от 150 mg два пъти дневно намалява значително риска от исхемичен и хеморагичен инсулт, съдова смърт, ICH и общо кървене в сравнение с варфарин. Честотата на големите кръвоизливи при тази доза е сравнима с тази на варфарин. Честотата на миокардния инфаркт е леко повишена при дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно и 150 mg два пъти дневно в сравнение с варфарин (съответно коефициент на риска 1,29; p=0,0929 и коефициент на риска 1,27; p=0,1240). С подобряване на мониторинга на INR наблюдаваните ползи от дабигатран етексилат в сравнение с варфарин намаляват.

В таблици 22-24 са показани подробно ключовите резултати за цялата популация:

Таблица 22: Анализ на първата поява на инсулт или системна емболия (първична крайна точка) по време на изследвания период в RE-LY

	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Рандомизирани пациенти	6 015	6 076	6 022
Инсулт и/или системен емболизъм			
Честота (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Коефициент на риска с/у варфарин (95 % CI)	0,89 (0,73, 1,09)	0,65 (0,52, 0,81)	
Превъзходство р-стойност	p=0,2721	p=0,0001	

% се отнася за годишния процент на събитията

Таблица 23: Анализ на първата поява на исхемичен или хеморагичен инсулт по време на изследвания период в RE-LY

	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Рандомизирани пациенти	6 015	6 076	6 022
Инсулт			
Честота (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Коефициент на риска с/у варфарин (95 % CI)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
р-стойност	0,3553	0,0001	
Системна емболия			
Честота (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Коефициент на риска с/у варфарин (95 % CI)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
р-стойност	0,3099	0,1582	
Исхемичен инсулт			
Честота (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Коефициент на риска с/у варфарин (95 % CI)	1,13 (0,89, 1,42)	0,76 (0,59, 0,98)	
р-стойност	0,3138	0,0351	
Хеморагичен инсулт			
Честота (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Коефициент на риска с/у варфарин (95 % CI)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
р-стойност	0,0001	< 0,0001	

% се отнася за годишния процент на събитията

Таблица 24: Анализ на преживяемостта по всички причини и сърдечносъдовата преживяемост по време на изследвания период в RE-LY

	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
--	---	---	----------

Рандомизирани пациенти	6 015	6 076	6 022
Смъртност по всякаква причина			
Честота (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Коефициент на риска с/у варфарин (95 % CI)	0,91 (0,80, 1,03)	0,88 (0,77, 1,00)	
р-стойност	0,1308	0,0517	
Съдова смъртност			
Честота (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Коефициент на риска с/у варфарин (95 % CI)	0,90 (0,77, 1,06)	0,85 (0,72, 0,99)	
р-стойност	0,2081	0,0430	

% се отнася за годишния процент на събитията

В таблици 25- 26 са показани резултатите от първичната крайна точка за ефикасност и безопасност в съответните подгрупи:

За първичната крайна точка инсулт и системна емболия няма подгрупи (т.е. възраст, тегло, пол, бъбречна функция, етническа принадлежност и т.н.) с различен коефициент на риска в сравнение с варфарин.

Таблица 25: Коефициент на риска и 95% CI за инсулт/системен емболизъм по подгрупи

Крайна точка	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно срещу варфарин	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно срещу варфарин
Възраст (години)		
< 65	1,10 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
65 ≤ и < 75	0,86 (0,62, 1,19)	0,67 (0,47, 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66, 1,17)	0,68 (0,50, 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44, 1,05)	0,67 (0,44, 1,02)
CrCL (ml/min)		
30 ≤ и < 50	0,89 (0,61, 1,31)	0,48 (0,31, 0,76)
50 ≤ и < 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)

За първичната крайна точка за безопасност - голямо кървене - се наблюдава взаимодействие между ефекта на лечението и възрастта. Относителният риск от кървене при дабигатран в сравнение с варфарин се увеличава с възрастта. Относителният риск е най-висок при пациенти на възраст ≥ 75 години. Едновременната употреба на антитромбоцитни препарати ASA или клопидогрел приблизително удвоява честотата на МБЕ както при дабигатран етексилат, така и при варфарин. Няма значимо взаимодействие на терапевтичните ефекти при подгрупите по бъбречна функция и CHADS₂ резултат.

Таблица 26: Коефициент на риска и 95 % CI за големи кръвоизливи по подгрупи

Крайна точка	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно срещу варфарин	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно срещу варфарин
Възраст (години)		
< 65	0,32 (0,18, 0,57)	0,35 (0,20, 0,61)
65 ≤ и < 75	0,71 (0,56, 0,89)	0,82 (0,66, 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84, 1,23)	1,19 (0,99, 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86, 1,51)	1,35 (1,03, 1,76)

CrCL (ml/min)		
$30 \leq \text{и} < 50$	1,02 (0,79, 1,32)	0,94 (0,73, 1,22)
$50 \leq \text{и} < 80$	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)
Употреба на ASA	0,84 (0,69, 1,03)	0,97 (0,79, 1,18)
Употреба на клопидогрел	0,89 (0,55, 1,45)	0,92 (0,57, 1,48)

RELY-ABLE (дългосрочно многоцентрово продължение на изпитването на лечението с дабигатран при пациенти с предсърдно мъждене, които са завършили изпитването RE-LY)

Продължението на проучване RE-LY (RELY-ABLE) предостави допълнителна информация за безопасността на група пациенти, които са продължили да приемат същата доза дабигатран етексилат, както в проучването RE-LY. Пациентите са отговаряли на условията за участие в проучването RELY-ABLE, ако не са преустановили окончателно приема на изследваното лекарство по време на последното посещение в рамките на проучването RE-LY. Включените пациенти са продължили да получават същата двойно сляпа доза дабигатран етексилат, разпределена на случаен принцип в проучването RE-LY, за период до 43 месеца на проследяване след RE-LY (общо средно проследяване RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 години). В проучването са участвали 5 897 пациенти, което представлява 49 % от пациентите, първоначално разпределени на случаен принцип да получават дабигатран етексилат в RE-LY, и 86 % от пациентите, отговарящи на изискванията на RELY-ABLE.

По време на допълнителните 2,5 години лечение в RELY-ABLE, с максимална експозиция от над 6 години (обща експозиция в RELY + RELY-ABLE), дългосрочният профил на безопасност на дабигатран етексилат е потвърден и за двете тестови дози 110 mg два пъти дневно и 150 mg два пъти дневно. Не са наблюдавани нови данни за безопасността.

Честотата на изходните събития, включително големи кръвоизливи и други събития, свързани с кървене, съответства на наблюдаваните в RE-LY.

Данни от неинтервенционални проучвания

Неинтервенционално проучване (GLORIA-AF) събира проспективно (във втората си фаза) данни за безопасността и ефективността при новодиагностицирани пациенти с NVAF, приемащи дабигатран етексилат в реални условия. В проучването са включени 4 859 пациенти на дабигатран етексилат (55% лекувани със 150 mg два пъти дневно, 43% лекувани със 110 mg два пъти дневно, 2% лекувани със 75 mg два пъти дневно). Пациентите са били проследявани в продължение на 2 години. Средните оценки по CHADS₂ и HAS-BLED са съответно 1,9 и 1,2. Средното време на проследяване по време на терапията е 18,3 месеца. Голямо кървене е възникнало при 0,97 на 100 пациентогодини. Животозастрашаващо кървене е докладвано при 0,46 на 100 пациентогодини, вътречерепен кръвоизлив при 0,17 на 100 пациентогодини и стомашно-чревно кървене при 0,60 на 100 пациентогодини. Инсулт е настъпил при 0,65 на 100 пациентогодини.

Освен това в неинтервенционално проучване [Graham DJ et al, Circulation. 2015;131:157-164] при повече от 134 000 пациенти в напреднала възраст с NVAF в Съединените щати (с принос от над 37 500 пациентски години на проследяване по време на терапията) дабигатран етексилатът (84 % от пациентите, лекувани със 150 mg два пъти дневно, 16 % от пациентите, лекувани със 75 mg два пъти дневно) е свързан с намален риск от исхемичен инсулт (коефициент на риска 0,80, 95 % доверителен интервал [CI] 0,67- 0,96), вътречерепен кръвоизлив (коефициент на риска 0,34, CI 0,26- 0,46), и смъртност (коефициент на риска 0,86, CI 0,77- 0,96) и повишен риск от стомашно-чревно кървене (коефициент на риска 1,28, CI 1,14- 1,44) в сравнение с варфарин. Не е установена разлика за големи кръвоизливи (коефициент на риска 0,97, CI 0,88- 1,07).

Тези наблюдения в реални условия са в съответствие с установения профил на безопасност и ефикасност на дабигатран етексилат в проучването RE-LY при това показание.

Пациенти, претърпели перкутанна коронарна интервенция (PCI) със стентирание

Проспективно, рандомизирано, отворено, със сляпа крайна точка (PROBE) проучване (фаза IIIb) за оценка на двойната терапия с дабигатран етексилат (110 mg или 150 mg два пъти дневно) плюс клопидогрел или тикагрелор (P2Y₁₂ антагонист) спрямо тройна терапия с варфарин (коригиран до INR 2,0- 3,0) плюс клопидогрел или тикагрелор и ASA е проведена при 2 725 пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които са претърпели PCI със стентирание (RE-DUAL PCI). Пациентите са били рандомизирани към двойна терапия с дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно, двойна терапия с дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно или тройна терапия с варфарин. Пациентите в напреднала възраст извън САЩ (≥ 80 години за всички страни, ≥ 70 години за Япония) са разпределени на случаен принцип в групата с двойна терапия с дабигатран етексилат 110 mg или в групата с тройна терапия с варфарин. Първичната крайна точка е била комбинирана крайна точка на големи кръвоизливи въз основа на дефиницията на ISTH или клинично значимо неголямо кървене.

Честотата на първичната крайна точка е 15,4 % (151 пациенти) в групата с двойна терапия с дабигатран етексилат 110 mg в сравнение с 26,9 % (264 пациенти) в групата с тройна терапия с варфарин (KP 0,52; 95% CI 0,42, 0,63; $P < 0,0001$ за не по-малка ефикасност и $P < 0,0001$ за превъзходство) и 20,2 % (154 пациенти) в групата с двойна терапия с дабигатран етексилат 150 mg в сравнение с 25,7 % (196 пациенти) в съответната група с тройна терапия с варфарин (KP 0,72; 95% CI 0,58, 0,88; $P < 0,0001$ за не по-малка ефикасност и $P = 0,002$ за превъзходство). Като част от описателния анализ, TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) събитията с голямо кървене са по-ниски и в двете групи с двойна терапия с дабигатран етексилат, отколкото в групата с тройна терапия с варфарин: 14 събития (1,4%) в групата на двойна терапия с дабигатран етексилат 110 mg в сравнение с 37 събития (3,8%) в групата на тройна терапия с варфарин (KP 0,37; 95% CI 0,20, 0,68; $P=0,002$) и 16 събития (2,1%) в групата на двойна терапия с дабигатран етексилат 150 mg в сравнение с 30 събития (3,9%) в съответната група на тройна терапия с варфарин (KP 0,51; 95% CI 0,28, 0,93; $P=0,03$). И в двете групи с двойна терапия с дабигатран етексилат честотата на вътречерепните кръвоизливи е по-ниска от тази в съответната група с тройна терапия с варфарин: 3 събития (0,3%) в групата с двойна терапия с 110 mg дабигатран етексилат в сравнение с 10 събития (1,0%) в групата с тройна терапия с варфарин (KP 0,30; 95% CI 0,08, 1,07; $P=0,06$) и 1 събитие (0,0%) в групата с двойна терапия с варфарин (KP 0,30; 95% CI 0,08, 1,07; $P=0,06$). 1%) в групата на двойна терапия със 150 mg дабигатран етексилат в сравнение с 8 събития (1,0%) в съответната група на тройна терапия с варфарин (KP 0,12; 95% CI 0,02, 0,98; $P=0,047$). Честотата на съставната крайна точка на ефикасност от смърт, тромбоемболични събития (инфаркт на миокарда, инсулт или системна емболия) или непланирана реваскуларизация в двете комбинирани групи с двойна терапия с дабигатран етексилат е била не по-ниска от тази на групата с тройна терапия с варфарин (13,7% срещу 13,4% съответно; KP 1,04; 95% CI: 0,84, 1,29; $P=0,0047$ за неинфериорност). няма статистически разлики в отделните компоненти на крайните точки за ефикасност между двете групи с двойна терапия с дабигатран етексилат и тройната терапия с варфарин.

Това проучване показва, че двойната терапия с дабигатран етексилат и P2Y₁₂ антагонист значително намалява риска от кървене спрямо тройната терапия с варфарин, като не е по-лоша за съставните тромбоемболични събития при пациенти с предсърдно мъждене, които са претърпели PCI със стентирание.

Лечение на ДВТ и БЕ при възрастни (лечение на DVT/PE)

Ефикасността и безопасността са изследвани в две многоцентрови, рандомизирани, двойно слепи, паралелни групи, повторени проучвания RE-COVER и RE-COVER II. Тези проучвания сравняват дабигатран етексилат (150 mg два пъти дневно) с варфарин (целови INR 2,0- 3,0) при пациенти с остра ДВТ и/или БЕ. Основната цел на тези проучвания е да се определи дали дабигатран етексилатът не отстъпва на варфарина по отношение на намаляването на появата на първичната крайна точка, която е съставна от рецидивираща симптоматична ДВТ и/или БЕ и свързаните с тях смъртни случаи в рамките на 6-месечния период на лечение.

В обобщените проучвания RE-COVER и RE-COVER II са рандомизирани общо 5 153 пациенти,

а 5 107 са лекувани.

Продължителността на лечението с фиксирана доза дабигатран е 174,0 дни без наблюдение на коагулацията. При пациентите, рандомизирани за варфарин, медианното време в терапевтичен диапазон (INR 2,0 до 3,0) е било 60,6 %.

Проучванията показват, че лечението с дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно не е по-малко ефикасно от лечението с варфарин (граница на не по-малка ефикасност за RE-COVER и RE-COVER II: 3,6 за разлика в риска и 2,75 за коефициент на риска).

Таблица 27: Анализ на първичните и вторичните крайни точки за ефикасност (BTC се състои от ДБТ и/или БЕ) до края на периода след лечението проучвания RE-COVER и RE-COVER II

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Лекувани пациенти	2 553	2 554
Рецидивиращо симптоматично BTC и смърт, свързана с BTC	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Коефициент на риска спрямо варфарин (95% доверителен интервал)	1,09 (0,77, 1,54)	
Вторични крайни точки за ефикасност		
Рецидивиращ симптоматичен BTC и смърт по всякаква причина	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95 % доверителен интервал	3,52, 5,13	3,34, 4,91
Симптоматична ДБТ	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95 % доверителен интервал	1,29, 2,35	1,09, 2,08
Симптоматична БЕ	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95 % доверителен интервал	0,70, 1,54	0,67, 1,49
Смъртни случаи, свързани с BTC	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 % доверителен интервал	0,04, 0,40	0,02, 0,34
Смърт по всякаква причина	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95 % доверителен интервал	1,49, 2,62	1,52, 2,66

Профилактика на рецидивиращи ДБТ и БЕ при възрастни (профилактика на DVT/PE)

Проведени са две рандомизирани, двойно-слепи проучвания в паралелни групи при пациенти, лекувани преди това с антикоагулационна терапия. В RE-MEDY, контролирано с варфарин проучване, са включени пациенти, които вече са лекувани от 3 до 12 месеца с необходимост от допълнително антикоагулантно лечение, а в RE-SONATE, контролирано с плацебо проучване, са включени пациенти, които вече са лекувани от 6 до 18 месеца с инхибитори на витамин К.

Целта на проучването RE-MEDY е да се сравнят безопасността и ефикасността на пероралния дабигатран етексилат (150 mg два пъти дневно) с варфарин (целери INR 2,0-3,0) за дългосрочно лечение и профилактика на рецидивираща, симптоматична ДБТ и/или БЕ. Общо 2 866 пациенти са рандомизирани, а 2 856 пациенти са лекувани. Продължителността на лечението с дабигатран етексилат е вариала от 6 до 36 месеца (медиана 534,0 дни). При пациентите, рандомизирани на варфарин, медианното време в терапевтичен диапазон (INR 2,0-3,0) е 64,9 %.

RE-MEDY показва, че лечението с дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно не отстъпва на лечението с варфарин (граница на не по-малка ефикасност: 2,85 за отношението на риска и 2,8 за разликата в риска).

Таблица 28: Анализ на първичните и вторичните крайни точки на ефикасност (BTC се

състои от ДВТ и/или БЕ) до края на периода след лечението за проучването RE-MEDY

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Лекувани пациенти	1 430	1 426
Рецидивиращ симптоматичен ВТС и ВТС-свързана със смърт	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Коефициент на риска спрямо варфарин (95% доверителен интервал)	1,44 (0,78, 2,64)	
не по-малка ефикасност	2,85	
Пациенти със събитие на 18-ия месец	22	17
Кумулативен риск при 18-ия месец (%)	1,7	1,4
Разлика в риска спрямо варфарин (%)	0,4	
95% доверителен интервал		
не по-малка ефикасност	2,8	
Вторични крайни точки за ефикасност		
Рецидивиращо симптоматично ВТС и смърт по всякаква причина	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95 % доверителен интервал	2,12, 3,95	1,77, 3,48
Симптоматична ДВТ	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95 % доверителен интервал	0,69, 1,90	0,49, 1,55
Симптоматична БЕ	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95 % доверителен интервал	0,34, 1,28	0,11, 0,82
Смърт, свързана с ВТС	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 % доверителен интервал	0,00, 0,39	0,00, 0,39
Смърт по всякаква причина	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95 % доверителен интервал	0,69, 1,90	0,80, 2,07

Целта на проучването RE-SONATE е да се оцени превъзходството на дабигатран етексилат спрямо плацебо за профилактика на рецидивираща симптоматична ДВТ и/или БЕ при пациенти, които вече са преминали 6 до 18 месеца лечение с VKA. Предвидената терапия е била 6 месеца дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно без необходимост от наблюдение.

RE-SONATE показва, че дабигатран етексилат превъзхожда плацебо за предотвратяване на рецидивиращи симптоматични събития с ДВТ/БЕ, включително необяснени смъртни случаи, с намаляване на риска от 5,6 % на 0,4 % (относително намаляване на риска 92 % въз основа на коефициент на риска) по време на периода на лечение ($p < 0,0001$). Всички вторични анализи и анализи на чувствителността на първичната крайна точка и всички вторични крайни точки показват превъзходство на дабигатран етексилат над плацебо. Проучването е включвало наблюдателно проследяване в продължение на 12 месеца след приключване на лечението. След преустановяване на приема на проучваното лекарство ефектът се е запазил до края на проследяването, което показва, че първоначалният ефект от лечението с дабигатран етексилат се е запазил. Не е наблюдаван ребаунд ефект. В края на проследяването случаите на ВТС при пациентите, лекувани с дабигатран етексилат, са били 6,9 % спрямо 10,7 % сред групата на плацебо (коефициент на риска 0,61 (95% CI 0,42, 0,88), $p=0,0082$).

Таблица 29: Анализ на първичните и вторичните крайни точки на ефикасност (ВТС се състои от ДВТ и/или БЕ) до края на периода след лечението за проучването RE-SONATE

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Плацебо
--	--	----------------

Лекувани пациенти	681	662
Рецидивиращо симптоматично ВТС и свързана с него смърт	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Коефициент на риска спрямо плацебо (95% доверителен интервал)	0,08 (0,02, 0,25)	
p-стойност за превъзходство	< 0,0001	
Вторични крайни точки за ефикасност		
Рецидивиращо симптоматично ВТС и смърт по всякаква причина	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95% доверителен интервал	0,09, 1,28	3,97, 7,62
Симптоматична ДВТ	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95% доверителен интервал	0,04, 1,06	2,21, 5,17
Симптоматична БЕ	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95% доверителен интервал	0,00, 0,82	1,16, 3,52
Смърт, свързана с ВТС	0 (0)	0 (0)
95% доверителен интервал	0,00, 0,54	0,00, 0,56
Смърт по необясними причини	0 (0)	2 (0,3 %)
95% доверителен интервал	0,00, 0,54	0,04, 1,09
Смърт по всякаква причина	0 (0)	2 (0,3 %)
95% доверителен интервал	0,00, 0,54	0,04, 1,09

Клинични проучвания за превенция на тромбоемболизъм при пациенти със сърдечни клапни протези

Проучване фаза II изследва дабигатран етексилат и варфарин при общо 252 пациенти с наскоро извършена операция за поставяне на механична сърдечна клапа (т.е. в рамките на настоящия болничен престой) и при пациенти, на които е извършено поставяне на механична смяна на сърдечна клапа преди повече от три месеца. Повече тромбоемболични събития (главно инсулти и симптоматична/асимптоматична тромбоза на протезираните клапи) и повече събития, свързани с кървене, са наблюдавани при дабигатран етексилат, отколкото при варфарин. При пациентите в ранния следоперативен период голямото кървене се е проявявало предимно като хеморагични перикардни изливи, особено при пациенти, които са започнали да прилагат дабигатран етексилат скоро (т.е. на 3-ия ден) след операция за смяна на сърдечна клапа (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Клинични проучвания за профилактика на ВТС след протезиране на големи стави

Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF с един или повече рискови фактори

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с дабигатран етексилат във всички подгрупи на педиатричната популация за показанието първична профилактика на ВТС при пациенти, претърпели планово цялостно протезиране на тазобедрена става или цялостно протезиране на колянна става, и за показанието профилактика на инсулт и системна емболия при пациенти с NVAF (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

Лечение на ВТС и превенция на рецидивиращи ВТС при педиатрични пациенти

Проучването DIVERSITY е проведено, за да покаже ефикасността и безопасността на дабигатран етексилат в сравнение със стандартните грижи (standard of care, SOC) за лечение на ВТС при педиатрични пациенти от раждането до по-малко от 18-годишна възраст. Според дизайна проучването е отворено, рандомизирано, паралелно групово проучване, за доказване на не по-малка ефикасност. Пациентите, включени в проучването, са рандомизирани

в съотношение 2:1 или към подходяща за възрастта им форма (капсули, обвити гранули или перорален разтвор) на дабигатран етексилат (доза, съобразени с възрастта и теглото), или към SOC, състояща се от нискомолекулни хепарини (LMWH) или антагонисти на витамин К (VKA), или фондапаринукс (1 пациент на 12 години). Първичната крайна точка е съставна крайна точка на пациенти с пълно разтваряне на тромба, липса на рецидивиращо ВТС и с липса на смъртност, свързана с ВТС. Критериите за изключване са включвали активен менингит, енцефалит и вътречерепен абсцес.

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

От 267 рандомизирани пациенти 81 пациенти (45,8%) в групата с дабигатран етексилат и 38 пациенти (42,2%) в групата със SOC отговарят на критериите за съставната първична крайна точка (пълно изчистване на тромба, липса на рецидивиращо ВТС и липса на смърт, свързана с ВТС). Съответната разлика в процентите демонстрира неинфериорност на дабигатран етексилат спрямо SOC. Последователни резултати като цяло се наблюдават и при подгрупите: няма значителни разлики в ефекта от лечението за подгрупите по възраст, пол, регион и наличие на определени рискови фактори. За трите различни възрастови групи дяловете на пациентите, които са постигнали първичната крайна точка на ефикасност в групите с дабигатран етексилат и SOC, са съответно 13/22 (59,1%) и 7/13 (53,8%) за пациенти от раждането до < 2 години, 21/43 (48,8%) и 12/21 (57,1%) за пациенти на възраст от 2 до < 12 години и 47/112 (42,0%) и 19/56 (33,9%) за пациенти на възраст от 12 до < 18 години.

Съобщения за големи кръвоизливи са получени от 4 пациенти (2,3%) в групата с дабигатран етексилат и 2 пациенти (2,2%) в групата със SOC. Няма статистически значима разлика във времето до първото голямо кървене. Тридесет и осем пациенти (21,6 %) в групата с дабигатран етексилат и 22 пациенти (24,4 %) в групата със SOC са имали някакво потвърдено събитие, на кървене повечето от които са категоризирани като незначителни. Комбинираната крайна точка на преценено голямо кървене (МВЕ) или клинично значимо кървене, което не е голямо (CRNM) (на лечение), е отчетена при 6 (3,4 %) пациенти в групата на дабигатран етексилат и 3 (3,3 %) пациенти в групата на SOC.

Проведено е отворено, многоцентрово, проспективно, кохортно проучване за безопасност с едно рамо, фаза III (1160.108), за да се оцени безопасността на дабигатран етексилат за профилактика на повтарящи се ВТС при педиатрични пациенти от раждането до по-малко от 18 години. Пациенти, които са се нуждаели от допълнителна антикоагулация поради наличие на клиничен рисков фактор след приключване на първоначалното лечение на потвърдено ВТС (в продължение на най-малко 3 месеца) или след приключване на проучването DIVERSITY, са били допуснати до включване в проучването. Подходящите за включване пациенти са получавали съобразени с възрастта и теглото дози от съобразена с възрастта лекарствена форма (капсули, гранули с покритие или перорален разтвор) на дабигатран етексилат до отзвучаване на клиничния рисков фактор или до максимум 12 месеца. Първичните крайни точки на проучването включват повторна поява на ВТС, големи и малки кръвоизливи и смъртност (обща и свързана с тромботични или тромбоемболични събития) на 6 и 12 месеца. Крайните събития са били оценявани от независима, заслепена комисия за оценка.

Общо 214 пациенти са включени в проучването; от тях 162 пациенти във възрастова страта 1 (от 12 до по-малко от 18 години), 43 пациенти във възрастова страта 2 (от 2 до по-малко от 12 години) и 9 пациенти във възрастова страта 3 (от раждане до по-малко от 2 години). По време на периода на лечение 3 пациенти (1,4%) са развили, потвърден от комисията рецидив на ВТС през първите 12 месеца след началото на лечението. Потвърдени от комисията случаи на кървене по време на периода на лечение са съобщени при 48 пациенти (22,5%) през първите 12 месеца. По-голямата част от случаите на кървене са били незначителни. При 3-ма пациенти (1,4%) е настъпило потвърдено от комисията голямо кървене през първите 12 месеца. При 3 пациенти (1,4%) е докладвано потвърдено от комисията кървене от КРНМ в рамките на първите 12 месеца. Не са настъпили смъртни случаи по време на лечението. По време на периода на лечение 3 пациенти (1,4 %) са развили посттромботичен синдром (ПТС) или е имало влошаване на ПТС през първите 12 месеца.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение дабигатран етексилатът бързо и напълно се превръща в дабигатран, който е активната форма в плазмата. Преобладаващата метаболитна реакция е разцепването на пролекарството дабигатран етексилат чрез хидролиза, катализирана от естераза, до активното вещество дабигатран. Абсолютната бионаличност на дабигатран след перорално приложение на дабигатран етексилат е приблизително 6,5 %. След перорално приложение на дабигатран етексилат при здрави доброволци, фармакокинетичният профил на дабигатран в плазмата се характеризира с бързо повишаване на плазмените концентрации, като C_{max} се достига в рамките на 0,5 и 2,0 часа след приложението.

Абсорбция

Проучване, оценяващо постоперативната абсорбция на дабигатран етексилат, 1- 3 часа след операцията, показва сравнително бавна абсорбция в сравнение с тази при здрави доброволци, като показва плавен профил на плазмената концентрация във времето без високи пикови плазмени концентрации. Пиковите плазмени концентрации се достигат 6 часа след приложението в постоперативния период поради допринасящи фактори като анестезия, пареза на стомашно-чревния тракт и хирургични ефекти, независими от пероралната лекарствена форма. В допълнително проучване е доказано, че бавната и забавена абсорбция обикновено е налице само в деня на операцията. В следващите дни абсорбцията на дабигатран е бърза, като пиковите плазмени концентрации се достигат 2 часа след приема на лекарствения продукт.

Храната не влияе върху бионаличността на дабигатран етексилат, но забавя времето за достигане на пикови плазмени концентрации с 2 часа. C_{max} и AUC са пропорционални на дозата.

Пероралната бионаличност може да се увеличи със 75 % след единична доза и с 37 % в стационарно състояние в сравнение с референтната капсулна формула, когато пелетите се приемат без капсулата от хидроксипропилметилцелулоза (HPMC). Следователно, целостта на капсулите от HPMC трябва винаги да се запазва при клинична употреба, за да се избегне неумишлено 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 показва умерено тъканно разпределение на дабигатран.

Биотрансформация

Метаболизмът и екскрецията на дабигатран са изследвани след единична интравенозна доза радиоизотопно маркиран дабигатран при здрави мъже. След интравенозна доза радиоактивността, произхождаща от дабигатран се елиминира предимно с урината (85 %). Фекалната екскреция съставлява 6 % от приложената доза. Възстановяването на общата радиоактивност варира от 88- 94 % от приложената доза до 168 часа след приема на дозата. Дабигатран подлежи на конюгация, при която се образуват фармакологично активни ацилглюкурониди. Съществуват четири позиционни изомера, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O- ацилглюкуронид, като всеки от тях представлява по-малко от 10 % от общото количество дабигатран в плазмата. Следи от други метаболити са откриваеми само с високочувствителни аналитични методи. Дабигатран се елиминира предимно в непроменена вид в урината със скорост приблизително 100 ml/min, съответстваща на скоростта на гломерулна филтрация.

Елиминиране

Плазмените концентрации на дабигатран показват биекспоненциално спад със среден терминален полуживот 11 часа при здрави хора в индивиди в старческа възраст. След многократно прилагане се наблюдава краен полуживот от около 12-14 часа. Полуживотът е независим от дозата. Полуживотът се удължава при нарушена бъбречна функция, както е показано в таблица 30.

Специални популации

Бъбречна недостатъчност

При 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 този, наблюдаван при популация без бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Таблица 30: Полуживот на общия дабигатран при здрави доброволци и участници с нарушена бъбречна функция

Скорост на гломерулната филтрация (CrCL,) [ml/min]	Среден геометричен (gCV%; диапазон) 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)

Освен това, експозицията на дабигатран (най-ниска и пикова) е оценена в проспективно, отворено, рандомизирано, фармакокинетично проучване при пациенти с неклапно предсърдно мъждене (NVAf) с тежко бъбречно увреждане (дефинирано като креатининов клирънс [CrCL] 15-30 ml/min), получаващи дабигатран етексилат 75 mg два пъти дневно. Този режим води до най-ниска средна геометрична концентрация 155 ng/ml (gCV 76,9 %), измерена непосредствено преди приложението на следващата доза, и до средна геометрична пикова концентрация от 202 ng/ml (gCV 70,6 %), измерена два часа след прилагането на последната доза.

Клирънсът на дабигатран чрез хемодиализа е изследван при 7 възрастни пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (end-stage renal disease, ESRD) без предсърдно мъждене. Диализата е проведена с 700 ml/min диализен дебит, продължителност четири часа и дебит на кръвта 200 ml/min или 350-390 ml/min. Това е довело до отстраняване съответно на 50 % до 60 % от концентрациите на дабигатран. Количеството вещество, изчистено чрез диализа, е пропорционално на скоростта на кръвния поток, при скорост на кръвния поток до 300 ml/min. Антикоагулантната активност на дабигатран намалява с намаляването на плазмените концентрации, а връзката ФК/ФД не се повлиява от процедурата.

Медианата на CrCL при RE-LY е 68,4 ml/min. Почти половината (45,8 %) от пациентите с RE-LY са имали CrCL > 50- < 80 ml/min. Пациентите с умерено бъбречно увреждане (CrCL между 30 и 50 ml/min) са имали средно 2,29 пъти и 1,81 пъти по-високи плазмени концентрации на дабигатран съответно преди и след дозата в сравнение с пациентите без бъбречно увреждане (CrCL ≥ 80 ml/min).

Медианата на CrCL в проучването RE-COVER е 100,3 ml/min. 21,7 % от пациентите са имали леко бъбречно увреждане (CrCL > 50- < 80 ml/min), а 4,5 % от пациентите са имали умерено бъбречно увреждане (CrCL между 30 и 50 ml/min). Пациентите с леко и умерено бъбречно увреждане са имали в стационарно състояние средно 1,7 пъти и 3,4 пъти по-високи плазмени концентрации на дабигатран преди дозата в сравнение с пациентите с CrCL > 80 ml/min, съответно. Подобни стойности за CrCL са установени в RE-COVER II.

Медианата на CrCL в проучванията RE-MEDY и RE-SONATE е съответно 99,0 ml/min и 99,7 ml/min. В проучванията RE-MEDY и RE-SONATE 22,9 % и 22,5 % от пациентите са имали CrCL > 50- < 80 ml/min, а 4,1 % и 4,8 % са имали CrCL между 30 и 50 ml/min.

Пациенти в старческа възраст

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

Чернодробно увреждане

Не е наблюдавана промяна в експозицията на дабигатран при 12 възрастни лица 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 в кръвта са с около 20% по-ниски при възрастни пациенти с телесно тегло > 100 kg в сравнение с 50- 100 kg. По-голямата част (80,8 %) от изследваните лица са били в категориите ≥ 50 kg и < 100 kg, като не е установена ясна разлика (вж. точки 4.2 и 4.4). Налични са ограничени клинични данни при възрастни пациенти с тегло < 50 kg.

Пол

Експозицията на активното вещество в проучванията за първична превенция на ВТС е била с около 40 % до 50 % по-висока при пациентките и не се препоръчва коригиране на дозата. При пациенти с предсърдно мъждене жените са имали средно с 30 % по-високи концентрации в долната част и след дозата. Не се изисква коригиране на дозата (вж. точка 4.2).

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

Пероралното приложение на дабигатран етексилат в съответствие с определения в протокола алгоритъм на дозиране води до експозиция в рамките на диапазона, наблюдаван при възрастни с DVT/PE. Въз основа на сборния анализ на фармакокинетичните данни от проучванията DIVERSITY и 1160.108, наблюдаваните средни геометрични най-ниски експозиции са 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml и 99,1 ng/ml съответно при педиатрични пациенти с ВТС на възраст от 0 до < 2 години, от 2 до < 12 години и от 12 до < 18 години.

Фармакокинетични взаимодействия

Изследванията за взаимодействие *in vitro* не показват инхибиране или индуциране на основните

изоензими на цитохром P450. Това се потвърждава от *in vivo* проучвания със здрави доброволци, които не показват никакво взаимодействие между това лечение и следните активни вещества: аторвастатин (CYP3A4), дигоксин (взаимодействие с P-гр транспортера) 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.

Наблюдава се ефект върху женския фертилитет под формата на намаляване на имплантациите и увеличаване на преимплантационните загуби при 70 mg/kg (5 пъти по-високо ниво на плазмена експозиция при пациенти). При дози, които са токсични за майките (5 до 10 пъти нивото на плазмена експозиция при пациентите), при плъхове и зайци е наблюдавано намаляване на телесното тегло и жизнеспособността на плода, както и увеличаване на вариациите на плода. При пре- и постнатално проучване е наблюдавано повишаване на смъртността на плода при дози, които са токсични за майките (доза, съответстваща на ниво на плазмена експозиция, 4 пъти по-високо от наблюдаваното при пациентите).

В проучване за ювенилна токсичност при плъхове от порода Han Wistar смъртността е свързана с кървене при подобни експозиции, при които кървене се наблюдава при възрастни животни. Както при възрастните, така и при младите плъхове се счита, че смъртността е свързана със засилена фармакологична активност на дабигатран във връзка с упражняването на механични сили по време на прилагането и третирането. Данните от проучването за токсичност при млади животни не показват нито повишена чувствителност при токсичност, нито някаква токсичност, специфична за младите 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 на дабигатран етексилат мезилат, е устойчив в околната среда.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Винена киселина
Хидроксипропилцелулоза
Талк
Хипромелоза

Състав на капсулата

Индиго кармин (E132)
Калиев хлорид
Карагенан
Титанов диоксид (E171)
Хипромелоза

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Блистер:

Да не се съхранява при температура над 30 °C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер

Блистер OPA-Al-PVC/Al, съдържащ 10, 30, 60 или 180 твърди капсули.

OPA-Al-PVC/Al перфорирани блистери с единични дози, съдържащи 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 или 180 x 1 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

Дата на първо разрешаване: 19 февруари 2024
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дабигатран етексилат Teva 150 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 150 mg дабигатран етексилат (dabigatran etexilate) (като мезилат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Размер 0 (приблизително 22 mm), светлосиня непрозрачна капачка и бяло непрозрачно тяло, твърда капсула, пълна с бели до жълтеникави пелети.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Профилактика на мозъчен инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене (NVAF), с един или повече рискови фактори, като предишен мозъчен инсулт или преходна исхемична атака (ТИА); възраст ≥ 75 години; сърдечна недостатъчност (клас $\geq$ II по NYHA); захарен диабет; хипертония.

Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ) и профилактика на повтарящи се ДВТ и БЕ при възрастни пациенти.

Лечение на венозни тромбоемболични събития (ВТС) и превенция на рецидивиращи ВТС при педиатрични пациенти от момента, в който станат способни да поглъщат мека храна до под 18-годишна възраст.

За подходящите за възрастта дозови форми вижте точка 4.2.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дабигатран етексилат Teva капсули може да се използва при възрастни и педиатрични пациенти на възраст на или над 8 години, които могат да гълтат капсулите цели. Дозата, посочена в съответната таблица за прилагане според лекарствената форма, трябва да се предпише въз основа на теглото и възрастта на детето.

Налични са и други подходящи за възрастта дозови форми за лечение на деца на възраст под 8 години:

- Други лекарствени форми могат да бъдат по-подходящи за приложение при тази популация, като например обвити гранули, които могат да се използват при деца на възраст под 12 години, веднага щом детето е в състояние да гълта мека храна.
- Другите лекарствени форми, като прах и разтворител за перорален разтвор, трябва да се използват само при деца на възраст под 1 година.

Профилактика на инсулт и системна емболия при възрастни пациенти с NVAF с един или повече рискови фактори (SPAF)

Лечение на ДВТ и БЕ и профилактика на повтарящи се ДВТ и БЕ при възрастни (DVT/PE)

Препоръчителните дози на дабигатран етексилат при показания SPAF, ДВТ и БЕ са показани в таблица 1.

Таблица 1: Препоръчителни дози за SPAF, DVT и PE

	Препоръка за дозиране
Профилактика на инсулт и системна емболия при възрастни пациенти с NVAF с един или повече рискови фактори (SPAF)	300 mg дабигатран етексилат, приемани като една капсула от 150 mg два пъти дневно
Лечение на ДВТ и БЕ, както и за предотвратяване на повторна ДВТ и БЕ при възрастни (DVT/PE)	300 mg дабигатран етексилат, приемани под формата на една капсула от 150 mg два пъти дневно след лечение с парентерален антикоагулант в продължение на най-малко 5 дни
Препоръчва се намаляване на дозата	
Пациенти на възраст ≥ 80 години	дневна доза от 220 mg дабигатран етексилат, приета като една капсула от 110 mg два пъти дневно
Пациенти, които получават паралелно верапамил	
Намаляване на дозата за разглеждане	
Пациенти на възраст между 75- 80 години	дневна доза дабигатран етексилат от 300 mg или 220 mg трябва да се избере въз основа на индивидуална оценка на тромбоемболичния риск и риска от кървене
Пациенти с умерено бъбречно увреждане (CrCL 30- 50 ml/min)	
Пациенти с гастрит, езофагит или гастроезофагеален рефлукс	
Други пациенти с повишен риск от кървене	

При ДВТ/БЕ препоръката за употреба на 220 mg дабигатран етексилат, приеман като една капсула от 110 mg два пъти дневно, се основава на фармакокинетични и фармакодинамични анализи и не е проучвана в тази клинична среда. Вижте по-надолу и точки 4.4, 4.5, 5.1 и 5.2.

В случай на непоносимост към дабигатран етексилат пациентите трябва да бъдат инструктирани да се консултират незабавно с лекуващия си лекар, за да бъдат прехвърлени на алтернативни приемливи възможности за лечение за превенция на инсулт и системен емболизъм, свързани с предсърдно мъждене или за ДВТ/БЕ.

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

При всички пациенти и особено при пациенти в старческа възраст (> 75 години), тъй като в тази възрастова група може да се наблюдава често бъбречно увреждане:

- Бъбречната функция трябва да се оцени чрез изчисляване на креатининовия клирънс (CrCL) преди започване на лечението с дабигатран етексилат, 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 и при съмнение за влошаване на бъбречната функция по време на лечението (напр. хиповолемия, дехидратация и при едновременно употреба на някои лекарствени продукти).

Допълнителни изисквания при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане и при пациенти на възраст над 75 години:

- Бъбречната функция трябва да се оценява по време на лечението с дабигатран етексилат поне веднъж годишно или по-често, ако е необходимо, в определени клинични ситуации,

когато има съмнение, че бъбречната функция може да намалее или да се влоши (напр. хиповолемия, дехидратация и в случай на едновременно 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.

Продължителност на употреба

Продължителността на употребата на дабигатран етексилат при показанията SPAF, ДВТ и БЕ са показани в таблица 2.

Таблица 2: Продължителност на употреба при SPAF и DVT/PE

Показание	Продължителност на употреба
SPAF	Терапията трябва да продължи дългосрочно.
DVT/PE	Продължителността на терапията трябва да бъде индивидуализирана след внимателна оценка на ползата от лечението спрямо риска от кървене (вж. точка 4.4). Кратката продължителност на терапията (най-малко 3 месеца) трябва да се основава на преходни рискови фактори (напр. скорошна операция, травма, обездвижване), а по-дългата продължителност трябва да се основава на постоянни рискови фактори или идиопатична ДВТ или БЕ.

Пропуснатата доза

Пропуснатата доза дабигатран етексилат може да бъде приета до 6 часа преди следващата предписана доза. При по-малко от 6 часа до времето на следващия прием, пропуснатата доза не трябва да се приема. Никога не трябва да се приема двойна доза, за да се компенсират пропуснатите индивидуални дози.

Преустановяване на приема на дабигатран етексилат

Лечението с дабигатран етексилат не трябва да се прекратява 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 да се изчакат 12 часа след последната доза, преди да се премине от дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с парентерални антикоагуланти към дабигатран етексилат
Парентералният антикоагулант трябва да бъде спряен и да се започне прием на дабигатран етексилат 0-2 часа преди момента, в който трябва да се приеме следващата доза от алтернативното лекарство, или в момента на прекратяване на приема в случай на продължително лечение (напр. интравенозен нефракциониран хепарин (UFH)) (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с дабигатран етексилат към антагонисти на витамин К (VKA):

Времето за започване на приема на VKA трябва да се коригира в зависимост от CrCL, както следва:

- CrCL $\geq$ 50 ml/min, VKA трябва да се започне 3 дни преди прекратяване на дабигатран етексилат
- CrCL $\geq$ 30- < 50 ml/min, VKA трябва да се започне 2 дни преди прекратяване на

дабигатран етексилат

Тъй като дабигатран етексилат може да повлияе на международното нормализирано съотношение (INR), INR ще отразява по-добре ефекта на VKA само след като дабигатран етексилат е спрял за поне 2 дни. Дотогава стойностите на INR трябва да се тълкуват с повишено внимание.

Преминаване от лечение с VKA към дабигатран етексилат:

VKA трябва да се спре. Дабигатран етексилат може да се приложи веднага щом INR е $< 2,0$.

Кардиоверзио (SPAF)

Пациентите могат да продължат да приемат дабигатран етексилат, докато им се прави кардиоверзио.

Катетърна аблация при предсърдно мъждене (SPAF)

Катетърна аблация може да се провежда при пациенти, лекувани със 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно. Не е необходимо да се прекъсва лечението с дабигатран етексилат (вж. точка 5.1).

Перкутанна коронарна интервенция (PCI) със стентирание (SPAF)

Пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които се подлагат на PCI със стентирание, могат да бъдат лекувани с дабигатран етексилат в комбинация с антитромбоцити след постигане на хемостаза (вж. точка 5.1).

Специални популации

Старческа възраст

За промяна на дозата при тази популация вижте таблица 1 по-горе.

Пациенти с риск от кървене

Пациентите с повишен риск от кървене (вж. точки 4.4, 4.5, 5.1 и 5.2) трябва да бъдат строго клинично наблюдавани (следене за признаци на кървене или анемия). Коригирането на дозата трябва да се решава по преценка на лекаря, след оценка на потенциалната полза и риск за отделния пациент (вж. таблица 1 по-горе). Коагулационният тест (вж. точка 4.4) може да помогне за идентифициране на пациенти с повишен риск от кървене, причинен от прекомерна експозиция на дабигатран. Когато се установи прекомерна експозиция на дабигатран при пациенти с висок риск от кървене, се препоръчва намалена доза от 220 mg, приемана като една капсула от 110 mg два пъти дневно. При поява на клинично значимо кървене лечението трябва да се прекъсне.

При лица с гастрит, езофагит или гастроезофагеален рефлукс може да се обмисли намаляване на дозата поради повишения риск от голямо стомашно-чревно кървене (вж. таблица 1 по-горе и точка 4.4).

Бъбречно увреждане

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

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане ($\text{CrCL} 50 - \leq 80 \text{ ml/min}$). При пациенти с умерено бъбречно увреждане ($\text{CrCL} 30 - 50 \text{ ml/min}$)

препоръчителната доза дабигатран етексилат също е 300 mg, приемана като една капсула от 150 mg два пъти дневно. При пациенти с висок риск от кървене обаче трябва да се обмисли намаляване на дозата на дабигатран етексилат до 220 mg, приемана като една капсула от 110 mg два пъти дневно (вж. точки 4.4 и 5.2). При пациенти с бъбречно увреждане се препоръчва внимателно клинично наблюдение.

Едновременна употреба на дабигатран етексилат със слаби до умерени инхибитори на Р-глицопротеина (P-gr), т.е. амиодарон, хинидин или верапамил

Не е необходимо коригиране на дозата при едновременна употреба на амиодарон или хинидин (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

При пациенти, които получават едновременно верапамил, се препоръчва намаляване на дозата (вж. таблица 1 по-горе и точки 4.4 и 4.5). В този случай дабигатран етексилат и верапамил трябва да се приемат едновременно.

Телесно тегло

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2), но се препоръчва внимателно клинично наблюдение при пациенти с телесно тегло < 50 kg (вж. точка 4.4).

Пол

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на дабигатран етексилат в педиатричната популация при индикация превенция на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF.

Лечение на ВТС и превенция на рецидивирани ВТС при педиатрични пациенти

За лечение на ВТС при педиатрични пациенти лечението трябва да започне след лечение с парентерален антикоагулант в продължение на поне 5 дни. За профилактика на повтарящи се ВТС лечението трябва да 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 бъде възможно най-близо до 12 часа.

Препоръчителната доза дабигатран етексилат капсули се определя от възрастта и теглото на пациента, както е показано в таблица 3. В таблицата са посочени еднократните дози, които трябва да се прилагат два пъти дневно. Дозата трябва да се коригира в зависимост от теглото и възрастта с напредване на лечението.

За комбинациите от тегло и възраст, които не са посочени в таблицата за дозиране, не може да се даде препоръка за дозиране.

Таблица 3: Единична и обща дневна доза дабигатран етексилат в милиграми (mg) според теглото в килограми (kg) и възрастта на пациента в години

Комбинации тегло/възраст		Единична доза в mg	Обща дневна доза в mg
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 от 150 mg или
четири капсули от 75 mg
260 mg: една капсула от 110 mg плюс една капсула от 150 mg или
една капсула от 110 mg плюс две капсули от 75 mg
220 mg: две капсули от 110 mg
185 mg: една капсула от 75 mg плюс една капсула от 110 mg
150 mg: една капсула от 150 mg или
две капсули от 75 mg

Оценка на бъбречната функция преди и по време на лечението

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

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

Пациентите с eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m² трябва да се лекуват с дозата съгласно таблица 3.

По време на лечението бъбречната функция трябва да бъде оценявана в определени клинични ситуации, когато има съмнение, че бъбречната функция може да се влоши (като хиповолемия, дехидратация, при някои съпътстващи лекарства 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 бъде приета до 6 часа преди следващата предписана доза. При по-малко от 6 часа до времето на следващия прием, пропуснатата доза не трябва да се приема. Никога не трябва да се приема двойна доза, за да се компенсират пропуснатите индивидуални дози.

Преустановяване на приема на дабигатран етексилат

Лечението с дабигатран етексилат не трябва да се прекратява без лекарски съвет. Пациентите

или лицата, които се грижат за тях, 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 да се премине от дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с парентерален антикоагулант към дабигатран етексилат:
Парентералният антикоагулант трябва да бъде спрял и да се започне приема на дабигатран етексилат 0- 2 часа преди времето, когато трябва да се приложи следващата доза от алтернативната терапия, или в момента на прекратяване на лечението в случай на продължително лечение (напр. интравенозен нефракциониран хепарин (UFH)) (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с дабигатран етексилат към антагонисти на витамин К (Vitamin K antagonists, VKA):

Пациентите трябва да започнат да приемат VKA 3 дни преди прекратяване на приема на дабигатран етексилат.

Тъй като дабигатран етексилат може да повлияе на международното нормализирано съотношение (INR), INR ще отразява по-добре ефекта на VKA само след като дабигатран етексилат е спрял за поне 2 дни. Дотогава стойностите на INR трябва да се тълкуват с повишено внимание.

Преминаване от лечение с VKA към дабигатран етексилат:

VKA трябва да се спре. Дабигатран етексилат може да се приложи веднага щом INR е < 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 гълтат 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 увеличи риска от кървене (вж. точки 5.2 и 6.6).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Тежко бъбречно увреждане ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) при възрастни пациенти
- $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ при педиатрични пациенти
- Активно клинично значимо кървене
- Лезия или състояние, ако се счита за значителен рисков фактор за голямо кървене. Това може да включва настояща или скорошна гастроинтестинална язва, наличие на злокачествени новообразувания с висок риск от кървене, скорошна мозъчна или гръбначна травма, скорошна мозъчна, гръбначна или офталмологична операция, скорошен вътречерепен кръвоизлив, известни или предполагаеми варици на хранопровода, артериовенозни малформации, съдови аневризми или големи интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии.
- Едновременно лечение с други антикоагуланти, напр. нефракциониран хепарин (UFH), нискомолекулни хепарини (еноксапарин, далтепарин и др.), производни на хепарина (фондапаринукс и др.), перорални антикоагуланти (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), освен при специфични обстоятелства. Това са случаите на промяна на антикоагулантната терапия (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, което се очаква да окаже влияние върху преживяемостта

- Едновременно лечение със следните мощни инхибитори на Р-гр: системно приложени кетоконазол, циклоспорин, итраконазол, дронедазон и комбинацията с фиксирани дози глекапревир/пибрентасвир (вж. точка 4.5)
- Сърдечни клапни протези, изискващи антикоагулантно лечение (вж. точка 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Риск от кръвоизливи

Дабигатран етексилат трябва да се прилага с повишено внимание при състояния с повишен риск от кървене или при едновременно употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата чрез инхибиране на тромбоцитната агрегация. По време на лечението може да се появи кървене 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 ситуации на животозастрашаващо или неконтролируемо кървене, когато е необходимо бързо неутрализиране на антикоагулантния ефект на дабигатран, е налично специфичното неутрализиращо средство идаруцизумаб. Ефикасността и безопасността на идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти. Хемодиализата може да отстрани дабигатран. При възрастни пациенти други възможни варианти са 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).

В клинични проучвания дабигатран етексилат се свързва с по-висока честота на голямо стомашно-чревно (СЧ) кървене. Повишен риск е наблюдаван при пациенти в старческа възраст (≥ 75 години) за дозовия режим от 150 mg два пъти дневно. Допълнителни рискови фактори (вж. също таблица 4) включват съвместно лечение с инхибитори на тромбоцитната агрегация като клопидогрел и ацетилсалицилова киселина (ASA) или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), както и наличие на езофагит, гастрит или гастроезофагеален рефлукс.

Рискови фактори

В таблица 4 са обобщени факторите, които могат да увеличат риска от хеморагия.

Таблица 4: Фактори, които могат да увеличат риска от хеморагия

	Рисков фактор
Фармакодинамични и кинетични фактори	Възраст ≥ 75 години
Фактори, повишаващи плазмените нива на дабигатран	<u>Главни:</u> • Умерено бъбречно увреждане при възрастни пациенти (30- 50 ml/min CrCL) • Мощни инхибитори на Р-гр (вж. точки 4.3 и 4.5) • Съпътстващо лечение със слаби до умерени инхибитори на Р-гр (напр. амиодарон, верапамил, хинидин и тикагрелор; вж. точка 4.5) <u>Второстепенни:</u> • Ниско телесно тегло (< 50 kg) при възрастни пациенти

Фармакодинамични взаимодействия (вж. точка 4.5)	• ASA и други инхибитори на тромбоцитната агрегация като клопидогрел • НСПВС • SSRI или SNRI • Други лекарствени продукти, които могат да нарушат хемостазата
Заболявания/процедури с особен риск от хеморагия	• Вродени или придобити нарушения на кръвосъсирването • Тромбоцитопения или функционални дефекти на тромбоцитите • Скорозна биопсия, голяма травма • Бактериален ендокардит • Езофагит, гастрит или гастроезофагеален рефлукс

Налични са ограничени данни при възрастни пациенти с тегло < 50 kg (вж. точка 5.2).

Едновременната употреба на дабигатран етексилат с 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 риска от хеморагия

За лечението на усложненията, свързани с кървене, вижте също точка 4.9.

Оценка на съотношението полза/риск

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

Налични са ограничени клинични данни за педиатрични пациенти с рискови фактори, включително пациенти с активен менингит, енцефалит и вътречерепен абсцес (вж. точка 5.1). При тези пациенти дабигатран етексилат трябва да се прилага само ако очакваната полза надхвърля рисковете 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 4 по-горе). Особено внимание трябва да се проявява, когато дабигатран етексилат се прилага едновременно с верапамил, амиодарон, хинидин или кларитромицин (инхибитори на P-гр) и особено при поява на кървене, особено при пациенти с намалена бъбречна функция (вж. точка 4.5). При пациенти, лекувани едновременно с НСПВС, се препоръчва внимателно наблюдение за признаци на кървене (вж. точка 4.5).

Преустановяване на приема на дабигатран етексилат

Пациентите, при които се развие 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. Хемодиализата може да отстрани дабигатран.

Използване на инхибитори на протонната помпа

Може да се обмисли прилагането на инхибитор на протонната помпа (ИПП), за да се предотврати кървене от стомашно-чревния тракт. При педиатрични пациенти трябва да се спазват съответните препоръки, описани в кратката характеристика 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 полезно за откриване на прекомерно висока експозиция на дабигатран при наличие на допълнителни рискови фактори. Разреденото тромбиново време (dTT), екариновото време на съсирване (ECT) и активираното парциално тромбопластиново време (aPTT) могат да предоставят полезна информация, но резултатите трябва да се тълкуват с повишено внимание поради вариационността между тестовете (вж. точка 5.1). Тестът за международно нормализирано съотношение (INR) е ненадежден при пациенти, приемащи дабигатран етексилат, и са докладвани фалшиво положителни повишения на INR. Поради това не трябва да се извършват тестове за INR.

В таблица 5 са показани 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 5: Най-ниски прагове на коагулационните тестове при възрастни пациенти, които могат да бъдат свързани с повишен риск от кървене

Тест (най-ниска стойност)	Показание
	SPAF и DVT/PE
dTT [ng/ml]	> 200
ECT [x-пъти над горната граница на нормата]	> 3
aPTT [x-пъти над горната граница на нормата]	> 2
INR	Не трябва да се извършва

Употреба на фибринолитични лекарствени продукти за лечение на остър исхемичен инсулт

Употреба на фибринолитични лекарствени продукти за лечение на остър исхемичен инсулт може да се обмисли, ако пациентът има dTT, ECT или aPTT, които не надвишават горната граница на нормата (ULN) според местните референтни граници.

Хирургични операции и интервенции

Пациентите, приемащи дабигатран етексилат, които се подлагат на хирургични или инвазивни процедури, са изложени на повишен риск от кървене. Поради това хирургичните интервенции могат да наложат временно преустановяване на приема на дабигатран етексилат.

Пациентите могат да продължат да приемат дабигатран етексилат, докато им се прави кардиоверзио. Лечението с дабигатран етексилат (150 mg два пъти дневно) не е необходимо да се прекъсва при пациенти, подложени на катетърна аблация за предсърдно мъждене (вж. точка 4.2).

Трябва да се внимава, когато лечението е временно преустановено за интервенции и се препоръчва мониториране на антикоагулацията. Клирънсът на дабигатран при пациенти с бъбречна недостатъчност може да отнеме повече време (вж. точка 5.2). Това трябва да се има предвид преди всяка процедура. В такива случаи коагулационен тест (вж. точки 4.4 и 5.1) може да помогне да се определи дали хемостазата все още е нарушена.

Спешни хирургични операции или неотложни процедури

Приемът на дабигатран етексилат трябва временно да бъде преустановен. Когато е необходимо бързо неутрализиране на антикоагулантния ефект, за възрастни пациенти е налично специфичното неутрализиращо дабигатран средство (идаруцизумаб). Ефикасността и безопасността на идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти. Хемодиализата може да отстрани дабигатран.

Прекратяването на терапията с дабигатран излага пациентите на тромботичния риск, свързан с основното им заболяване. Лечението с дабигатран етексилат може да бъде възобновено 24 часа след приложението 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 бъде преустановен. Операцията/интервенцията трябва да се отложи, ако е възможно, до поне 12 часа след последната доза. Ако операцията не може да се отложи, рискът от кървене може да се увеличи. Този риск от кървене трябва да се прецени спрямо спешността на интервенцията.

Елективна хирургия

Ако е възможно, приемът на дабигатран етексилат трябва да се преустанови поне 24 часа преди инвазивни или хирургични процедури. При пациенти с по-висок риск от кървене или при големи хирургични операции, при които може да се наложи пълна хемостаза, се обмисля спиране на дабигатран етексилат 2-4 дни преди операцията.

В Таблица 6 са обобщени правилата за прекратяване на лечението преди инвазивни или хирургични процедури при възрастни пациенти.

Таблица 6: Правила за преустановяване на приема на лекарства преди инвазивни или хирургични процедури при възрастни пациенти

Бъбречна функция (CrCL в ml/min)	Приблизителен полуживот (часове)	Дабигатран етексилат трябва да се спре преди планова операция	
		Висок риск от кървене или голяма 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 лечението преди инвазивни или хирургични процедури при педиатрични пациенти са обобщени в таблица 7.

Таблица 7: Правила за преустановяване на приема на лекарства преди инвазивни или хирургични процедури при педиатрични пациенти

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

Спинална анестезия/епидурална анестезия/лумбална пункция

Процедури като спиналната анестезия могат да изискват пълна хемостатична функция.

Рискът от спинален или епидурален хематом може да се увеличи в случаите 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

Лечението с дабигатран етексилат трябва да бъде възобновено/започнато след инвазивна процедура или хирургична интервенция възможно най-скоро, при условие че клиничната ситуация го позволява и е установена адекватна хемостаза.

Пациенти с риск от кървене или пациенти с риск от свръхекспозиция, особено пациенти с намалена бъбречна функция (вж. също таблица 4), трябва да се лекуват с повишено внимание (вж. точки 4.4 и 5.1).

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

Данните за ефикасността и безопасността на дабигатран етексилат при тези пациенти са ограничени и затова те трябва да се лекуват с повишено внимание.

Чернодробно увреждане

Пациентите с повишени чернодробни ензими > 2 ULN бяха изключени от основните проучвания. При тази субпопулация пациенти няма опит в лечението, поради което употребата на дабигатран етексилат не се препоръчва при тази популация. Чернодробно увреждане или чернодробно заболяване, за което се очаква да окаже някакво влияние върху преживяемостта, е противопоказано (вж. точка 4.3).

Взаимодействие с индуктори на P-gp

Очаква се едновременното приложение на индуктори на P-gp да доведе до намаляване на плазмените концентрации на дабигатран и трябва да се избягва (вж. точки 4.5 и 5.2).

Пациенти с антифосфолипиден синдром

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

Инфаркт на миокарда (МИ)

В проучването RE-LY от фаза III (SPAF, вж. раздел 5.1) общата честота на инфаркт е 0,82, 0,81 и 0,64 %/година за дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно, дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно и варфарин, съответно увеличение на относителния риск за дабигатран с 29 % и 27 % в сравнение с варфарин. Независимо от терапията, най-висок абсолютен риск от МИ се наблюдава при следните подгрупи, с подобен относителен риск: пациенти с предишен МИ, пациенти на възраст ≥ 65 години с диабет или коронарна болест на сърцето, пациенти с фракция на изтласкване на лявата камера < 40 % и пациенти с умерена бъбречна дисфункция. Освен това по-висок риск от МИ е наблюдаван при пациенти, приемащи едновременно ASA плюс клопидогрел или само клопидогрел.

В трите активни контролирани проучвания на фаза III на DVT/PE е отчетена по-висока честота на инфаркт на миокарда при пациентите, получавали дабигатран етексилат, отколкото при тези, получавали варфарин: 0,4 % спрямо 0,2 % в краткосрочните проучвания RE-COVER и RE-COVER II; и 0,8 % спрямо 0,1 % в дългосрочното проучване RE-MEDY. Увеличението е статистически значимо в това проучване ($p=0,022$).

В проучването RE-SONATE, което сравнява дабигатран етексилат с плацебо, честотата на инфаркт на миокарда е 0,1 % за пациентите, които са получавали дабигатран етексилат, и 0,2% за пациентите, които са получавали плацебо.

Пациенти с активно онкологично заболявания (ДВТ/БЕ, ВТС при педиатрични пациенти)

Ефикасността и безопасността не са установени при пациенти с активен рак, страдащи от DVT/PE. Има ограничени данни за ефикасността и безопасността при педиатрични пациенти с активен рак.

Педиатрична популация

При някои много специфични педиатрични пациенти, напр. пациенти със заболявания на тънките черва, при които абсорбцията може да бъде засегната, трябва да се обмисли използването на антикоагулант с парентерален път на приложение.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия с транспортери

Дабигатран етексилатът е субстрат за ефлуксния транспортер P-гр. Очаква се едновременното приложение на инхибитори на P-гр (вж. таблица 8) да доведе до повишаване на плазмените концентрации на дабигатран.

Ако не е изрично описано друго, е необходимо внимателно клинично наблюдение (за признаци на кървене или анемия), когато дабигатран се прилага едновременно с мощни инхибитори на P-гр. Може да се наложи намаляване на дозата в комбинация с някои P-гр инхибитори (вж. точки 4.2, 4.3, 4.4 и 5.1).

Таблица 8: Взаимодействия с транспортери

<u>Инхибитори на P-гр</u>	
<i>Съпътстваща употреба е противопоказана (вж. точка 4.3)</i>	
Кетоконазол	Кетоконазол увеличава тоталните стойности на $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} на дабигатран с 2,38 пъти и 2,35 пъти, съответно, след единична перорална доза 400 mg, и с 2,53 пъти и 2,49 пъти, съответно, след многократно перорално приложение на 400 mg кетоконазол веднъж дневно.

Дронедарон	Когато дабигатран етексилат и дронедарон се прилагат едновременно, тоталните $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} стойности на дабигатран се увеличават съответно около 2,4 пъти и 2,3 пъти след многократен прием 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 като при кетоконазол.
Глекапревир/ пибрентасвир	Установено е, че едновременната употреба на дабигатран етексилат с фиксираната комбинация от P-гр инхибитори глекапревир/пибрентасвир увеличава експозицията на дабигатран и може да увеличи риска от кървене.
<i>Не се препоръчва съпътстваща употреба</i>	
Такролимус	Установено е, че <i>in vitro</i> такролимус има подобно ниво на инхибиращ ефект върху P-гр, какъвто се наблюдава при итраконазол и циклоспорин. Дабигатран етексилат не е бил клинично проучван заедно с такролимус. Ограничените клинични данни с друг субстрат на P-гр (еверолимус) обаче предполагат, че инхибирането на P-гр с такролимус е по-слабо от това, наблюдавано при силните инхибитори на P-гр.
<i>Повишено внимание при едновременна употреба (вж. точки 4.2 и 4.4)</i>	
Верапамил	Когато дабигатран етексилат (150 mg) се прилага едновременно с перорален верапамил, C_{max} и AUC на дабигатран се повишават, но степента на тази промяна се различава в зависимост от времето на приложение и формата на верапамил (вж. точки 4.2 и 4.4). Най-голямо повишаване на експозицията на дабигатран е наблюдавано при първата доза верапамил с незабавно освобождаване, приета един час преди приема на дабигатран етексилат (повишаване на C_{max} с около 2,8 пъти и AUC с около 2,5 пъти). Ефектът прогресивно намалява при прилагане на лекарствена форма с удължено освобождаване (увеличение на C_{max} с около 1,9 пъти и AUC с около 1,7 пъти) или при многократно прилагане на дози верапамил (увеличение на C_{max} с около 1,6 пъти и AUC с около 1,5 пъти). Не е наблюдавано значимо взаимодействие, когато верапамил се приема 2 часа след дабигатран етексилат (увеличение на C_{max} с около 1,1 пъти и на AUC с около 1,2 пъти). Това се обяснява с пълната абсорбция на дабигатран след 2 часа.
Амиодарон	Когато дабигатран етексилат е прилаган едновременно с единична перорална доза 600 mg амиодарон, степента и скоростта на абсорбция на амиодарон и неговия активен метаболит DEA са останали непроменени по същество. AUC и C_{max} на дабигатран са се увеличили с около съответно 1,6 пъти и 1,5 пъти. С оглед на дългия полуживот на амиодарон потенциал за взаимодействие може да съществува седмици след прекратяване на приема на амиодарон (вж. раздели 4.2 и 4.4).
Хинидин	Хинидин е прилаган в доза 200 mg на всеки два часа до обща доза от 1 000 mg. Дабигатран етексилат е бил прилаган два пъти дневно в продължение на 3 последователни дни, като на 3-ия ден е бил прилаган със или без хинидин. $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран са се увеличили средно с 1,53 пъти и 1,56 пъти съответно при едновременното приложение на хинидин (вж. точки 4.2 и 4.4).
Кларитромицин	Когато кларитромицин (500 mg два пъти дневно) е прилаган заедно с дабигатран етексилат при здрави доброволци, се наблюдава увеличение на AUC с около 1,19 пъти и на C_{max} с около 1,15 пъти.

Тикагрелор	Когато единична доза 75 mg дабигатран етексилат се прилага едновременно с натоварваща доза от 180 mg тикагрелор, AUC и C_{max} на дабигатран се увеличават съответно 1,73 пъти и 1,95 пъти. След многократни дози тикагрелор 90 mg два пъти дневно увеличението на експозицията на дабигатран е 1,56-кратно и 1,46-кратно съответно за C_{max} и AUC. Едновременното приложение на натоварваща доза от 180 mg тикагрелор и 110 mg дабигатран етексилат (в стационарно състояние) увеличава $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран съответно 1,49 пъти и 1,65 пъти в сравнение с дабигатран етексилат, приложен самостоятелно. Когато натоварващата доза от 180 mg тикагрелор е била приложена 2 часа след 110 mg дабигатран етексилат (в стабилно състояние), увеличението на $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран е било намалено съответно до 1,27 пъти и 1,23 пъти в сравнение с дабигатран етексилат, приложен самостоятелно. Този поетапен прием е препоръчителното приложение за начало на приема на тикагрелор с натоварваща доза. Съпътстващото приложение на 90 mg тикагрелор два пъти дневно (поддържаща доза) и 110 mg дабигатран етексилат повишава коригираните $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран съответно 1,26 пъти и 1,29 пъти в сравнение с дабигатран етексилат, прилаган самостоятелно.
Позаконазол	Позаконазол също инхибира Р-гр до известна степен, но не е клинично проучен. Трябва да се внимава, когато дабигатран етексилат се прилага едновременно с позаконазол.
<u>Индуктори на Р-гр</u>	
<i>Едновременната употреба трябва да се избягва.</i>	
напр. рифампицин, жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>), карбамазепин или фенитоин	Очаква се едновременното приложение да доведе до намаляване на концентрацията на дабигатран. Предварителното приложение на изследвания индуктор рифампицин в доза 600 mg веднъж дневно в продължение на 7 дни намалява общата пикова концентрация и общата експозиция на дабигатран съответно с 65,5 % и 67 %. Индуциращият ефект е намален, което е довело до експозиция на дабигатран, близка до референтната, на 7-ия ден след прекратяване на лечението с рифампицин. След още 7 дни не е наблюдавано по-нататъшно повишаване на бионаличността.
<u>Протеазни инхибитори като ритонавир</u>	
<i>Не се препоръчва съпътстваща употреба</i>	
напр. ритонавир и неговите комбинации с други протеазни инхибитори	Те влияят на Р-гр (като инхибитор или индуктор). Те не са изследвани и поради това не се препоръчва едновременното лечение с дабигатран етексилат.
<u>Р-гр субстрат</u>	
Дигоксин	В проучване, проведено с 24 здрави доброволци, при едновременното приложение на дабигатран етексилат с дигоксин, не са наблюдавани промени в експозицията на дигоксин и клинично значими промени в експозицията на дабигатран.

Антикоагуланти и тромбоцитни антиагреганти

Липсва или има ограничен опит със следните лечения, които могат да повишат риска от кървене при едновременна употреба 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 перорални антикоагуланти (вж. точка 4.3), и лекарствени продукти против тромбоцитна агрегация, като GPIIb/IIIa рецепторни антагонисти, тиклопидин, прасутгел, тикагрелор, декстран и сулфинпиразон (вж. точка 4.4).

От данните, събрани в проучването фаза III RE-LY (вж. точка 5.1), е установено, че едновременната употреба на други перорални или парентерални антикоагуланти увеличава честотата на големи кръвоизливи както при дабигатран етексилат, така и при варфарин приблизително 2,5 пъти, което е свързано главно със ситуации при преминаване от един антикоагулант към друг (вж. точка 4.3). Освен това едновременната употреба на антитромбоцитни средства, ASA или клопидогрел приблизително удвоява честотата на големи кръвоизливи както при дабигатран етексилат, така и при варфарин (вж. точка 4.4).

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

Таблица 9: Взаимодействия с антикоагуланти и лекарствени продукти против тромбоцитна агрегация

НСПВС	Доказано е, че НСПВС, прилагани за краткосрочна аналгезия, не са свързани с повишен риск от кървене, когато се прилагат заедно с дабигатран етексилат. При хронична употреба в клинично проучване фаза III, сравняващо дабигатран с варфарин за превенция на инсулт при пациенти с предсърдно мъждене (RE-LY), НСПВС увеличават риска от кървене с приблизително 50 % както при дабигатран етексилат, така и при варфарин.
Клопидогрел	При млади здрави доброволци от мъжки пол едновременното приложение на дабигатран етексилат и клопидогрел не води до допълнително удължаване на времето на капилярно кървене в сравнение с монотерапията с клопидогрел. Освен това $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран и измерителите на коагулацията за ефекта на дабигатран или инхибирането на тромбоцитната агрегация като мярка за ефекта на клопидогрел остават по същество непроменени при сравняване на комбинираното лечение и съответните монотерапии. При натоварваща доза от 300 mg или 600 mg клопидогрел, $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран са се увеличили с около 30-40 % (вж. точка 4.4).
ASA	Едновременният прием на ASA и 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно може да увеличи риска от кървене от 12 % до 18 % и 24 % съответно с 81 mg и 325 mg ASA (вж. точка 4.4).

Нискомолекулни хепарини (LMWH)	Едновременната употреба на LMWHs, като еноксапарин и дабигатран етексилат, не е специално изследвана. След преминаване от 3-дневно лечение с единична дневна доза 40 mg еноксапарин s.c., 24 часа след последната доза еноксапарин експозицията на дабигатран е била малко по-ниска от тази след прилагане само на дабигатран етексилат (единична доза 220 mg). По-висока анти-FXa/FIIa активност е наблюдавана след прилагане на дабигатран етексилат с предварително лечение с еноксапарин в сравнение с тази след лечение само с дабигатран етексилат. Смята се, че това се дължи на продължителността на ефекта от лечението с еноксапарин (carry-over ефект) и не се счита за клинично значимо. Останалите резултати от антикоагулационни изследвания, свързани с дабигатран, не са променени значимо от лечението с еноксапарин.
--------------------------------	--

Други взаимодействия

Таблица 10: Други взаимодействия

<u>Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRI) или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин и норадреналин (SNRI)</u>	
SSRI, SNRI	SSRI и SNRI повишават риска от кървене при RE-LY във всички групи на лечение.
<u>Вещества, влияещи върху стомашното pH</u>	
Пантопразол	Когато дабигатран етексилат се прилага едновременно с пантопразол, се наблюдава намаляване на AUC на дабигатрана с приблизително 30 %. Пантопразол и други инхибитори на протонната помпа (ИПП) са били прилагани едновременно с дабигатран етексилат в клинични проучвания и изглежда, че едновременното лечение с ИПП не намалява ефикасността на дабигатран етексилат.
Ранитидин	Прилагането на ранитидин заедно с дабигатран етексилат няма 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. Поради това не се очакват свързани взаимодействия на лекарствените продукти с дабигатран.

Педиатрична популация

Проучванията за взаимодействие са проведени само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени в детеродна възраст

Жените в детеродна възраст трябва да избягват забременяване по време на лечението с дабигатран етексилат.

Бременност

Данните за употребата на дабигатран етексилат при бременни жени са ограничени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хора е неизвестен.

Дабигатран етексилат не трябва да се използва по време на бременност, освен ако това не е категорично необходимо.

Кърмене

Няма клинични данни за ефекта на дабигатран върху кърмачетата по време на кърмене. Кърменето трябва да бъде преустановено по време на лечението с дабигатран етексилат.

Фертилитет

Липсват данни при хора.

При проучвания върху животни е наблюдаван ефект върху женския фертилитет изразяващ се в намаляване на имплантациите и увеличаване на предимплантационните загуби при доза 70 mg/kg (което представлява 5 пъти по-високо ниво на плазмена експозиция в сравнение с пациентите). Не са наблюдавани други ефекти върху женския фертилитет. Не е наблюдавано влияние върху мъжкия фертилитет. При дози, които са били токсични за майките (представляващи 5 до 10 пъти по-високо ниво на плазмена експозиция в сравнение с пациентите), при плъхове и зайци е наблюдавано намаляване на телесното тегло на плода и ембриофеталната жизнеспособност, заедно с увеличаване на вариациите на плода. В пре- и постнатално проучване е наблюдавано повишаване на смъртността на плода при дози, които са били токсични за майките (доза, съответстваща на плазмено ниво на експозиция, 4 пъти по-високо от наблюдаваното при пациентите).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Дабигатран етексилат е оценен в клинични проучвания общо при около 64 000 пациенти; от тях приблизително 35 000 пациенти са лекувани с дабигатран етексилат. Общо при 22% от пациентите с предсърдно мъждене, лекувани за превенция на инсулт и системен емболизъм (дългосрочно лечение до 3 години), при 14% от пациентите, лекувани за профилактика на ДВТ/БЕ, и при 15% от пациентите, лекувани за профилактика на ДВТ/БЕ, са наблюдавани нежелани реакции.

Най-често съобщаваните събития са кръвоизливи, които се появяват в приблизително 16,6 % при пациенти с предсърдно мъждене, лекувани дългосрочно за превенция на инсулт и системен емболизъм, и в 14,4 % от възрастните пациенти, лекувани за ДВТ/БЕ. Освен това кръвене е настъпило при 19,4% от пациентите в проучването за превенция на DVT/PE RE-MEDY (възрастни пациенти) и при 10,5% от пациентите в проучването за превенция на DVT/PE RE-SONATE (възрастни пациенти).

Тъй като популациите от пациенти, лекувани в трите показания, не са сравними и събитията с кръвене са разпределени в няколко системни органи класа (СОК), обобщеното описание на голямото и всяко кръвене е разделено по показания и е представено в таблици 12-15 по-долу.

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

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 11 са показани идентифицираните нежелани реакции от проучвания и

постмаркетингови данни в показанията за превенция на тромбоемболичен инсулт и системна емболия при пациенти с предсърдно мъждане, лечение на ДВТ/БЕ и превенция на ДВТ/БЕ. Те са групирани по системо-органен клас (SOC) и честота, като е използвана 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 11: Нежелани реакции

SOC / Предпочитан термин	Честота	
	Превенция на инсулт и системна емболия при пациенти с предсърдно мъждане	Лечение на DVT/PE и превенция на DVT/PE
Нарушения на кръвта и лимфната система		
Анемия	Чести	Нечести
Намаляване на хемоглобина	Нечести	С неизвестна честота
Тромбоцитопения	Нечести	Редки
Намаляване на хематокрита	Редки	С неизвестна честота
Неутропения	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Агранулоцитоза	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система		
Свръхчувствителност към лекарства	Нечести	Нечести
Обрив	Нечести	Нечести
Пруритус	Нечести	Нечести
Анафилактична реакция	Редки	Редки
Ангиедем	Редки	Редки
Уртикария	Редки	Редки
Бронхоспазм	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система		
Интракраниален кръвоизлив	Нечести	Редки
Съдови нарушения		
Хематом	Нечести	Нечести
Кръвоизлив	Нечести	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални заболявания		
Епистаксис	Чести	Чести
Хемоптиза	Нечести	Нечести
Стомашно-чревни нарушения		
Стомашно-чревен кръвоизлив	Чести	Чести
Коремна болка	Чести	Нечести
Диария	Чести	Нечести
Диспепсия	Чести	Чести
Гадене	Чести	Нечести
Ректален кръвоизлив	Нечести	Чести
Хемороидален кръвоизлив	Нечести	Нечести
Язва на стомашно-чревния тракт, включително язва на хранопровода	Нечести	Нечести
Гастроезофагит	Нечести	Нечести
Гастроезофагеална рефлуксна болест	Нечести	Нечести
Повръщане	Нечести	Нечести
Дисфагия	Нечести	Редки
Хепатобилиарни нарушения		
Нарушена чернодробна функция/ Отклонения в чернодробните функционални показатели	Нечести	Нечести

Повишена аланин аминотрансфераза	Нечести	Нечести
Повишена аспартат аминотрансфераза	Нечести	Нечести
Повишен чернодробен ензим	Редки	Нечести
Хипербилирубинемия	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Кръвоизлив по кожата	Чести	Чести
Алоpecia	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		
Хемартроза	Редки	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		
Урогенитален кръвоизлив, включително хематурия	Чести	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Кръвоизлив на мястото на инжектиране	Редки	Редки
Кръвоизлив на мястото на поставяне на катетъра	Редки	Редки
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		
Травматичен кръвоизлив	Редки	Нечести
Кръвоизлив на мястото на инцизия	Редки	Редки

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на кръвене

Поради фармакологичния начин на действие употребата на дабигатран етексилат може да бъде свързана с повишен риск от окултно или открито кръвене от всяка тъкан или орган.

Признаците, симптомите и тежестта (включително летален изход) ще варира в зависимост от мястото и степента или обхвата на кръвенето и/или анемията. В клиничните проучвания кръвене от лигавицата (напр. стомашно-чревно, пикочно-полово) е наблюдавано по-често по време на дългосрочно лечение с дабигатран етексилат в сравнение с лечението с VKA. Следователно, в допълнение към адекватното клинично наблюдение, лабораторното изследване на хемоглобин/хематокрит е от значение за откриване на окултни кръвоизливи. Рискът от кръвене може да бъде повишен при определени групи пациенти, напр. при пациенти с умерено бъбречно увреждане и/или при съпътстващо лечение, повлияващо хемостазата или силни инхибитори на P-гр (вж. точка 4.4 Риск от кръвоизливи). Хеморагичните усложнения могат да се проявят като слабост, бледност, замаяност, главоболие или необясними отоци, диспнея и необясним шок.

За дабигатран етексилат се съобщава за известни усложнения от кръвене, като компартмент синдром и остра бъбречна недостатъчност поради хипоперфузия и свързана с антикоагуланти нефропатия при пациенти с предразполагащи рискови фактори. Поради това възможността за кръвоизлив трябва да се има предвид при оценката на състоянието на всеки пациент, подложен на антикоагулантна терапия. При възрастни пациенти е налично специфично неутрализиращо средство за дабигатран, идаруцизумаб, в случай на неконтролируемо кръвене (вж. точка 4.9).

Профилактика на инсульта и системната емболия при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене с един или повече рискови фактори (SPAF)

В таблица 12 са показани събитията на кръвене, разделени на голямо и на всякакво кръвене, в основното проучване, изследващо превенцията на тромбоемболичен инсульт и системен емболизъм при пациенти с предсърдно мъждене.

Таблица 12: Събития на кръвене в проучване, изследващо превенцията на тромбоемболичен инсульт и системен емболизъм при пациенти с предсърдно

мъждене

	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Рандомизирани пациенти	6 015	6 076	6 022
Голямо кървене	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Вътречерепно кървене	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
СЧ кървене	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Фатално кървене	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Незначително кървене	1 566 (13,16 %)	1 787 (14,85 %)	1 931
Всякакво кървене	1 759 (14,78 %)	1 997 (16,60 %)	2 169

При лицата, рандомизирани за дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно или 150 mg два пъти дневно, рискът от животозастрашаващи кръвоизливи и вътречерепно кървене е значително по-нисък в сравнение с варфарин [$p < 0,05$]. И при двете дозови концентрации на дабигатран етексилат е имало и статистически значимо по-нисък общ брой кръвоизливи. Субектите, рандомизирани на 110 mg дабигатран етексилат два пъти дневно, са имали значително по-нисък риск от големи кръвоизливи в сравнение с варфарин (коефициент на риска 0,81 [$p = 0,0027$]). При лицата, рандомизирани на 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно, рискът от големи стомашно-чревни кръвоизливи е бил значително по-висок в сравнение с варфарин (коефициент на риска 1,48 [$p=0,0005$]). Този ефект е наблюдаван предимно при пациенти на възраст ≥ 75 години. Клиничната полза от дабигатран по отношение на превенцията на инсулт и системна емболия и намаления риск от ИБС в сравнение с варфарин се запазва в отделните подгрупи, напр. бъбречно увреждане, възраст, съпътстваща употреба на лекарствени продукти като антитромбоцити или Р-гр инхибитори. Въпреки че някои подгрупи пациенти са изложени на повишен риск от голямо кървене при лечение с антикоагулант, повишеният риск от кървене при дабигатран се дължи на кървене от стомашно-чревния тракт, което обикновено се наблюдава през първите 3- 6 месеца след започване на терапията с дабигатран етексилат.

Лечение на ДВТ и БЕ, както и профилактика на повтарящи се ДВТ и БЕ при възрастни (лечение на DVT/PE)

Таблица 13 показва събитията с кървене в обобщените основни проучвания RE-COVER и RE-COVER II, в които се изпитва лечението на ДВТ и БЕ. В обобщените проучвания първичните крайни точки за безопасност - голямо кървене, голямо или клинично значимо кървене и всякакво кървене - са значително по-ниски от варфарин при номинално алфа ниво 5 %.

Таблица 13: Събития на кървене в проучванията RE-COVER и RE-COVER II, в които се изпитва лечението на ДВТ и БЕ

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин	Коефициент на риска спрямо варфарин (95% CI)
Пациенти, включени в проучването за безопасност	2 456	2 462	
Събития на голямо кървене	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36, 0,99)
Вътречерепно кървене	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09, 2,74)
Голямо СЧ кървене	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36, 1,93)
Животозастрашаващо кървене	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19, 2,36)
Събития на голямо кървене /клинично значимо кървене	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45, 0,71)
Всякакво кървене	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59, 0,77)

Всякакво СЧ кървене	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90, 1,82)
---------------------	------------	------------	-------------------

Събитията с кървене и при двете лечения се отчитат от първия прием на дабигатран етексилат или варфарин след прекратяване на парентералната терапия (период на лечение само с перорални препарати). Това включва всички случаи на кървене, настъпили по време на терапията с дабигатран етексилат. Включени са всички събития с кървене, настъпили по време на терапията с варфарин, с изключение на тези по време на периода на припокриване между варфарин и парентералната терапия.

Таблица 14 показва събитията с кървене в основното проучване RE-MEDY, в което се тества превенцията на ДВТ и БЕ. Някои събития на кървене (събития на голямо кървене (МВЕ)/клинично значимо кървене (CRBE); всякакво кървене), са значително по-малко при номинално алфа ниво 5% при пациенти, получаващи дабигатран етексилат, в сравнение с тези, получаващи варфарин.

Таблица 14: Събития на кървене в проучването RE-MEDY, в което се изпитва профилактиката на ДВТ и БЕ

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин	Коефициент на риска спрямо варфарин (95% доверителен интервал)
Лекувани пациенти	1 430	1 426	
Събития на голямо кървене	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25, 1,16)
Вътречерепно кървене	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Не може да се изчисли*
Голямо кървене от стомашно-чревния тракт	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Не може да се изчисли*
Животозастрашаващо кървене	1 (0,1 %)	3 (0,2 %))	Не може да се изчисли*
Събитие на голямо кървене /клинично значимо кървене	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41, 0,72)
Всякакво кървене	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61, 0,83)
Всякакво СЧ кървене	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87, 2,20)

*КР не може да бъде изчислен поради липсата на събитие в която и да е кохорта/лечение

Таблица 15 показва събития на кървене в основното проучване RE-SONATE, в което се изпитва превенцията на ДВТ и БЕ. Честотата на комбинацията МВЕ/CRBE и на всякакво кървене е значително по-ниска при номинално алфа ниво 5 % при пациенти, получаващи плацебо, в сравнение с тези, получаващи дабигатран етексилат.

Таблица 15: Събития на кървене в проучването RE-SONATE за профилактика на ДВТ и БЕ

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Плацебо	Коефициент на риска спрямо плацебо (95% доверителен интервал)
Лекувани пациенти	684	659	
Събития на голямо кървене	2 (0,3 %)	0	Не може да се изчисли*
Вътречерепно кървене	0	0	Не може да се изчисли*

Голямо кървене от стомашно-чревния тракт	2 (0,3%)	0	Не може да се изчисли*
Животозастрашаващо кървене	0	0	Не може да се изчисли*
Събития на голямо кървене /клинично значимо кървене	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43, 5,07)
Всякакво кървене	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20, 2,61)
Всякакво кървене от стомашно-чревния тракт	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46, 12,27)

*КР не може да се оцени, тъй като няма събитие при нито едно от лечението

Агранулоцитоза и неутропения

Агранулоцитоза и неутропения са съобщавани много рядко след разрешаване за употреба на дабигатран етексилат. Тъй като нежеланите реакции се съобщават в условията на постмаркетингово наблюдение от популация с неустановена големина, не е възможно надеждно да се определи тяхната честота. Честотата на съобщаване е оценена като 7 събития на 1 милион пациентогодини за агранулоцитоза и като 5 събития на 1 милион пациентогодини за неутропения.

Педиатрична популация

Безопасността на дабигатран етексилат при лечение на ВТС и профилактика на рецидивирани ВТС при педиатрични пациенти е проучена в две проучвания фаза III (DIVERSITY и 1160.108). Общо 328 педиатрични пациенти са били лекувани с дабигатран етексилат. Пациентите са получавали адаптирани към възрастта и теглото дози от подходяща за възрастта им лекарствена форма на дабигатран етексилат.

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

Общо при 26% от педиатричните пациенти, лекувани с дабигатран етексилат при ВТС и за профилактика на повтарящи се ВТС, са наблюдавани нежелани реакции.

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 16 са показани нежеланите реакции, установени в проучванията при лечение на ВТС и превенция на повтарящи се ВТС при педиатрични пациенти. Те са групирани по системно-органни класове (SOC) и честота, като се използва следната конвенция: много чест ($\geq 1/10$), 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 16: Нежелани реакции

	Честота
SOC / Предпочитан термин	Лечение на ВТС и превенция на повтаряща се ВТС при педиатрични пациенти
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Анемия	Чести
Намаляване на хемоглобина	Нечести
Тромбоцитопения	Чести
Намаляване на хематокрита	Нечести
Неутропения	Нечести
Агранулоцитоза	С неизвестна честота

Нарушения на имунната система	
Свръхчувствителност към лекарства	Нечести
Обрив	Чести
Пруритус	Нечести
Анафилактична реакция	С неизвестна честота
Ангиоедем	С неизвестна честота
Уртикария	Чести
Бронхоспазъм	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	
Интракраниален кръвоизлив	Нечести
Съдови нарушения	
Хематом	Чести
Кръвоизлив	С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Епистаксис	Чести
Хемоптиза	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	
Стомашно-чревен кръвоизлив	Нечести
Коремна болка	Нечести
Диария	Чести
Диспепсия	Чести
Гадене	Чести
Ректален кръвоизлив	Нечести
Хемороидален кръвоизлив	С неизвестна честота
Язва на стомашно-чревния тракт, включително язва на хранопровода	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
Повишена аланин аминотрансфераза	Нечести
Повишена аспартат аминотрансфераза	Нечести
Повишен чернодробен ензим	Чести
Хипербилирубинемия	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Кръвоизлив по кожата	Нечести
Алопеция	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Хемартроза	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Урогенитален кръвоизлив, включително хематурия	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Кръвоизлив на мястото на инжектиране	С неизвестна честота
Кръвоизлив на мястото на поставяне на катетъра	С неизвестна честота
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Травматичен кръвоизлив	Нечести
Кръвоизлив на мястото на инцизия	С неизвестна честота

Реакции на кървене

В двете проучвания фаза III с показания за лечение на ВТС и профилактика на рецидивиращи ВТС при педиатрични пациенти, общо 7 пациенти (2,1%) са имали събитие на голямо кървене, 5 пациенти (1,5%) - клинично значимо неголямо кървене и 75 пациенти (22,9%) - незначително кървене. Като цяло честотата на събитията на кървене е по-висока при възрастната група (от 12 до < 18 години: 28,6%), отколкото в групите с по-малка възраст (от раждането до < 2 години: 23,3%; от 2 до < 12 години: 16,2%). Голямо или тежко кървене, независимо от локализацията, може да доведе до инвалидизиране, животозастрашаващи или дори фатални последици.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаването на лекарствения продукт е важно. То позволява непрекъснато наблюдение на съотношението полза/риск на лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават за всички подозирани нежелани реакции чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Дози на дабигатран етексилат над препоръчаните излагат пациента на повишен риск от кървене.

В случай на съмнение за предозиране, провеждането на коагулационни тестове може да помогне за определяне на риска от кървене (вж. точки 4.4 и 5.1). Калибриран количествен dTT тест или многократни dTT измервания позволяват да се предвиди времето, в което ще бъдат достигнати определени нива на дабигатран (вж. точка 5.1), също и в случай че са предприети допълнителни мерки, напр. диализа.

Прекомерната антикоагулация може да наложи прекъсване на лечението с дабигатран етексилат. Тъй като дабигатран се екскретира предимно по бъбречен път, трябва да се поддържа адекватна 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).

Управление на усложненията от кървене

В случай на хеморагични усложнения, лечението с дабигатран етексилат трябва да се прекрати и да се изследва източникът на кървене. В зависимост от клиничната ситуация трябва да се предприеме подходящо поддържащо лечение, като хирургична хемостаза и заместване на кръвния обем, по преценка на предписващия лекар.

При възрастни пациенти в случаите, когато е необходимо бързо неутрализиране на антикоагулантния ефект на дабигатран, е налично специфично неутрализиращо средство (идаруцизумаб), антагонизиращо 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. Съществуват някои експериментални доказателства в подкрепа на ролята на тези лекарствени продукти за неутрализиране на антикоагулантния ефект на дабигатран, но данните за тяхната полза в клинични условия, както и за възможния риск от повторен тромбоемболизъм, са много ограничени. Коагулационните тестове могат да станат ненадеждни след прилагане на предложените концентрати на коагулационни фактори. Трябва да се внимава при интерпретирането на тези тестове. Трябва също така да се обмисли прилагането на тромбоцитни концентрати в случаите, когато е налице тромбоцитопения или са използвани дългодействащи антитромбоцитни лекарствени продукти. Всяко симптоматично лечение трябва да се прилага според преценката на лекаря.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Дабигатран етексилатът е малка молекула предлекарство, която не проявява никаква фармакологична активност. След перорално приложение дабигатран етексилатът се абсорбира бързо и се превръща в дабигатран чрез хидролиза, катализирана от естераза, в плазмата и в черния дроб. Дабигатран е мощен, конкурентен, обратим директен инхибитор на тромбина и е основното активно вещество в плазмата.

Тъй като тромбинът (серинова протеаза) позволява превръщането на фибриногена във фибрин хода на коагулационната каскада, неговото инхибиране предотвратява образуването на тромб. Дабигатран инхибира свободните тромбин, свързан с фибрин тромбин и тромбин-индуцирана тромбоцитна агрегация.

Фармакодинамични ефекти

Проучванията *in vivo* и *ex vivo* при животни показват антитромботична ефикасност и антикоагулантна активност на дабигатран след интравенозно приложение и на дабигатран етексилат след перорално приложение при различни животински модели на тромбоза.

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

Калибрираният количествен тест на ТТ чрез разреждане (dTT) дава оценка на плазмената концентрация на дабигатран, която може да се сравни с очакваните плазмени концентрации на дабигатран. Когато калибрираният тест dTT дава резултат за плазмена концентрация на дабигатран на или под границата на количествено определяне, трябва да се обмисли допълнителен коагулационен тест, като ТТ, ЕСТ или аРТТ.

ЕСТ може да осигури пряка мярка за активността на директните инхибитори на тромбина.

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

Като цяло може да се приеме, че тези мерки за антикоагулантна активност могат да отразяват нивата на дабигатран и могат да дадат насоки за оценка на риска от кръвене, т.е. счита се, че превишаването на 90-ия персентил на най-ниските нива на дабигатран или коагулационен тест, като например най-ниски стойности на аРТТ, (за праговете на аРТТ вж. точка 4.4, таблица 5), може да се асоциира с повишен риск от кръвене.

Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAf с един или

повече рискови фактори (SPAF)

Стационарната средна геометрична пикова плазмена концентрация на дабигатран, измерена около 2 часа след прилагане на 150 mg дабигатран етексилат, е 175 ng/ml, с граници 117-275 ng/ml (в интервала 25-ти-75-ти персентил). Средната геометрична стойност на най-ниската концентрация на дабигатран, измерена сутрин, в края на дозовия интервал (т.е. 12 часа след вечерната доза от 150 mg дабигатран), е била средно 91,0 ng/ml, с диапазон 61,0- 143 ng/ml (в интервала 25-ти-75-ти персентил).

За пациенти с NVAF, лекувани за превенция на инсулт и системен емболизъм със 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно,

- 90-ият персентил на измерените най-ниски плазмени концентрации на дабигатран (10-16 часа след приема на предишната доза) е около 200 ng/ml,
- най-ниските стойности на ECT (10- 16 часа след приема на предишната доза), повишени приблизително 3 пъти горната граница на нормата, се отнася до наблюдавания 90-ти персентил на удължаване на ECT от 103 секунди,
- най-ниски стойности на aPTT, повече от 2 пъти над горната граница на нормата (удължаване на aPTT с около 80 секунди), (10-16 часа след приема на предишната доза), са отразени на 90-ия персентил от наблюденията.

Лечение на ДВТ и БЕ, както и профилактика на рецидиви на ДВТ и БЕ при възрастни (DVT/PE)

При пациенти, лекувани за ДВТ и БЕ със 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно, средната геометрична най-ниска концентрация на дабигатран, измерена 10-16 часа след прием на доза, в края на дозовия интервал (т.е. 12 часа след вечерната доза от 150 mg дабигатран), е 59,7 ng/ml, с диапазон 38,6- 94,5 ng/ml (в интервала от 25-ти-75-ти персентил). При лечението на ДВТ и БЕ, с дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно

- 90-ият персентил на измерените най-ниски плазмени концентрации на дабигатран (10-16 часа след приема на предишната доза) е около 146 ng/ml,
- най-ниските стойности на ECT (10-16 часа след приема на предишната доза), повишени приблизително 2,3 пъти спрямо началните стойности, се отнасят до наблюдавания 90-ти персентил на удължаване на ECT от 74 секунди,
- 90-ият персентил на най-ниски стойности на aPTT (10-16 часа след приема на предишната доза) е 62 секунди, което е 1,8 пъти стойността на изходно ниво.

При пациенти, лекувани за профилактика на рецидиви на ДВТ и БЕ със 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно, няма налични фармакокинетични данни.

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.

Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF с един или повече рискови фактори

Клиничните доказателства за ефикасността на дабигатран етексилат са получени от проучването RE-LY (Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy) - многоцентрово, многонационално, рандомизирано паралелно сляпо проучване с две дози дабигатран етексилат (110 mg и 150 mg два пъти дневно) в сравнение с открит прием на варфарин при пациенти с предсърдно мъждене с умерен до висок риск от инсулт и системна емболия. Първичната цел на това проучване е да се определи дали дабигатран етексилат отстъпва на варфарин по отношение на намаляването на появата на събитията на съставната крайна точка инсулт и системен емболизъм. Анализирани са и статистическото превъзходство.

В проучването RE-LY са рандомизирани общо 18 113 пациенти на средна възраст 71,5 години и среден CHADS₂ скор 2,1. Популацията от пациенти е била 64 % мъже, 70 % от европейски произход и 16 % от азиатски произход. При пациентите, рандомизирани на варфарин, средният процент на времето в терапевтичен диапазон (TTR) (INR 2-3) е 64,4 % (медиана TTR 67 %).

Проучването RE-LY показва, че дабигатран етексилатът в доза 110 mg два пъти дневно не отстъпва на варфарин по отношение на превенцията на инсулт и системна емболия при лица с предсърдно мъждене, като намалява риска от ИСН, общо кървене и голямо кървене. Дозата от 150 mg два пъти дневно намалява значително риска от исхемичен и хеморагичен инсулт, съдова смърт, ИСН и общо кървене в сравнение с варфарин. Честотата на големите кръвоизливи при тази доза е сравнима с тази на варфарин. Честотата на миокардния инфаркт е леко повишена при дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно и 150 mg два пъти дневно в сравнение с варфарин (съответно коефициент на риска 1,29; $p=0,0929$ и коефициент на риска 1,27; $p=0,1240$). С подобряване на мониторинга на INR наблюдаваните ползи от дабигатран етексилат в сравнение с варфарин намаляват.

В таблици 17-19 са показани подробности за основните резултати за цялото население:

Таблица 17: Анализ на първата поява на инсулт или системен емболизъм (първична крайна точка) през периода на проучването в RE-LY

	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Рандомизирани пациенти	6 015	6 076	6 022
Инсулт и/или системен емболизъм			
Честота (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Коефициент на риска с/у варфарин (95 % CI)	0,89 (0,73, 1,09)	0,65 (0,52, 0,81)	
Превъзходство р-стойност	$p=0,2721$	$p=0,0001$	

% се отнася за годишния процент на събитията

Таблица 18: Анализ на първата поява на исхемичен или хеморагичен инсулт по време на изследвания период в RE-LY

	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Рандомизирани пациенти	6 015	6 076	6 022
Инсулт			
Честота (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Коефициент на риска с/у варфарин (95 % CI)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
р-стойност	0,3553	0,0001	
Системна емболия			
Честота (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Коефициент на риска с/у варфарин (95 % CI)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
р-стойност	0,3099	0,1582	
Исхемичен инсулт			
Честота (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)

Коефициент на риска с/у варфарин (95 % CI)	1,13 (0,89, 1,42)	0,76 (0,59, 0,98)	
p-стойност	0,3138	0,0351	
Хеморагичен инсулт			
Честота (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Коефициент на риска с/у варфарин (95 % CI)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
p-стойност	0,0001	< 0,0001	

% се отнася за годишния процент на събитията

Таблица 19: Анализ на преживяемостта по всички причини и сърдечносъдовата преживяемост през изследвания период в RE-LY

	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Рандомизирани пациенти	6 015	6 076	6 022
Смъртност по всякаква причина			
Честота (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Коефициент на риска с/у варфарин (95 % CI)	0,91 (0,80, 1,03)	0,88 (0,77, 1,00)	
p-стойност	0,1308	0,0517	
Съдова смъртност			
Честота (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Коефициент на риска с/у варфарин (95 % CI)	0,90 (0,77, 1,06)	0,85 (0,72, 0,99)	
p-стойност	0,2081	0,0430	

% се отнася за годишния процент на събитията

Таблицы 20-21 показват резултатите от първичната крайна точка за ефикасност и безопасност в съответните подгрупи:

За първичната крайна точка инсулт и системна емболия няма подгрупи (т.е. възраст, тегло, пол, бъбречна функция, етническа принадлежност и т.н.) с различен коефициент на риска в сравнение с варфарин.

Таблица 20: Коефициент на риска и 95% CI за инсулт/системен емболизъм по подгрупи

Крайна точка	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно срещу варфарин	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно срещу варфарин
Възраст (години)		
< 65	1,10 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
65 ≤ и < 75	0,86 (0,62, 1,19)	0,67 (0,47, 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66, 1,17)	0,68 (0,50, 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44, 1,05)	0,67 (0,44, 1,02)
CrCL (ml/min)		
30 ≤ и < 50	0,89 (0,61, 1,31)	0,48 (0,31, 0,76)
50 ≤ и < 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)

За първичната крайна точка за безопасност - голямо кървене - се наблюдава взаимодействие между ефекта на лечението и възрастта. Относителният риск от кървене при дабигатран в сравнение с варфарин се увеличава с възрастта. Относителният риск е най-висок при пациенти

на възраст ≥ 75 години. Едновременната употреба на антитромбоцитни препарати ASA или клопидогрел приблизително удвоява честотата на MBE както при дабигатран етексилат, така и при варфарин. Няма значимо взаимодействие на терапевтичните ефекти при подгрупите по бъбречна функция и CHADS₂ резултат.

Таблица 21: Коефициент на риска и 95 % CI за големи кръвоизливи по подгрупи

Крайна точка	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно срещу варфарин	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно срещу варфарин
Възраст (години)		
< 65	0,32 (0,18, 0,57)	0,35 (0,20, 0,61)
$65 \leq \text{и} < 75$	0,71 (0,56, 0,89)	0,82 (0,66, 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84, 1,23)	1,19 (0,99, 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86, 1,51)	1,35 (1,03, 1,76)
CrCL (ml/min)		
$30 \leq \text{и} < 50$	1,02 (0,79, 1,32)	0,94 (0,73, 1,22)
$50 \leq \text{и} < 80$	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)
Употреба на ASA	0,84 (0,69, 1,03)	0,97 (0,79, 1,18)
Употреба на клопидогрел	0,89 (0,55, 1,45)	0,92 (0,57, 1,48)

RELY-ABLE (дългосрочно многоцентрово продължение на изпитването на лечението с дабигатран при пациенти с предсърдно мъждене, които са завършили изпитването RE-LY)

Продължението на проучване RE-LY (RELY-ABLE) предостави допълнителна информация за безопасността на група пациенти, които са продължили да приемат същата доза дабигатран етексилат, както в проучването RE-LY. Пациентите са отговаряли на условията за участие в проучването RELY-ABLE, ако не са преустановили окончателно приема на изследваното лекарство по време на последното посещение в рамките на проучването RE-LY. Включените пациенти са продължили да получават същата двойно слъпа доза дабигатран етексилат, разпределена на случаен принцип в проучването RE-LY, за период до 43 месеца на проследяване след RE-LY (общо средно проследяване RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 години). В проучването са участвали 5 897 пациенти, което представлява 49 % от пациентите, първоначално разпределени на случаен принцип да получават дабигатран етексилат в RE-LY, и 86 % от пациентите, отговарящи на изискванията на RELY-ABLE.

По време на допълнителните 2,5 години лечение в RELY-ABLE, с максимална експозиция от над 6 години (обща експозиция в RELY + RELY-ABLE), дългосрочният профил на безопасност на дабигатран етексилат е потвърден и за двете тестови дози 110 mg два пъти дневно и 150 mg два пъти дневно. Не са наблюдавани нови данни за безопасността.

Честотата на изходните събития, включително големи кръвоизливи и други събития, свързани с кръвене, съответства на наблюдаваните в RE-LY.

Данни от неинтервенционални проучвания

Неинтервенционално проучване (GLORIA-AF) събира проспективно (във втората си фаза) данни за безопасността и ефективността при новодиагностицирани пациенти с NVAF, приемащи дабигатран етексилат в реални условия. В проучването са включени 4 859 пациенти на дабигатран етексилат (55% лекувани със 150 mg два пъти дневно, 43% лекувани със 110 mg два пъти дневно, 2% лекувани със 75 mg два пъти дневно). Пациентите са били проследявани в продължение на 2 години. Средните оценки по CHADS₂ и HAS-BLED са съответно 1,9 и 1,2. Средното време на проследяване по време на терапията е 18,3 месеца. Голямо кръвене е възникнало при 0,97 на 100 пациентогодини. Животозастрашаващо кръвене е докладвано при 0,46 на 100 пациентогодини, вътречерепен кръвоизлив при 0,17 на 100 пациентогодини и стомашно-чревно кръвене при 0,60 на 100 пациентогодини. Инсулт е настъпил при 0,65 на 100 пациентогодини.

Освен това в неинтервенционално проучване [Graham DJ et al, Circulation. 2015;131:157-164] при повече от 134 000 пациенти в напреднала възраст с NVAF в Съединените щати (с принос от над 37 500 пациентски години на проследяване по време на терапията) дабигатран етексилатът (84 % от пациентите, лекувани със 150 mg два пъти дневно, 16 % от пациентите, лекувани със 75 mg два пъти дневно) е свързан с намален риск от исхемичен инсулт (коефициент на риска 0,80, 95 % доверителен интервал [CI] 0,67- 0,96), вътречерепен кръвоизлив (коефициент на риска 0,34, CI 0,26- 0,46), и смъртност (коефициент на риска 0,86, CI 0,77- 0,96) и повишен риск от стомашно-чревно кървене (коефициент на риска 1,28, CI 1,14- 1,44) в сравнение с варфарин. Не е установена разлика за големи кръвоизливи (коефициент на риска 0,97, CI 0,88- 1,07).

Тези наблюдения в реални условия са в съответствие с установения профил на безопасност и ефикасност на дабигатран етексилат в проучването RE-LY при това показание.

Пациенти, подложени на катетърна аблация за предсърдно мъждене

Проспективно, рандомизирано, отворено, многоцентрово, проучвателно проучване със заслепена, централно определена оценка на крайната точка (RE-CIRCUIT) е проведено при 704 пациенти, които са били на стабилно антикоагулантно лечение. Проучването сравнява 150 mg два пъти дневно непрекъснатото лечение с дабигатран етексилат с непрекъснатото лечение с варфарин, коригиран според INR, при катетърна аблация на пароксизмално или персистиращо предсърдно мъждене. От включените 704 пациенти 317 са подложени на аблация на предсърдно мъждене с непрекъснатата терапия с дабигатран, а 318 - на аблация на предсърдно мъждене с непрекъснатата терапия с варфарин. Всички пациенти са подложени на трансезофагеална ехокардиография (ТЕР) преди катетърната аблация. Първичният резултат (преценено голямо кървене според критериите на ISTH) е настъпил при 5 (1,6 %) пациенти в групата на дабигатран етексилат и 22 (6,9 %) пациенти в групата на варфарин (разлика в риска -5,3 %; 95 % CI -8,4, -2,2; P=0,0009). От момента на аблацията и до 8 седмици след аблацията не е имало нито едно събитие от типа инсулт/системна емболия/ТИА (съставно) в рамото с дабигатран етексилат и едно събитие (ТИА) в рамото с варфарин. Това изследователско проучване показва, че дабигатран етексилат е свързан със значително намаляване на честотата на МБЕ в сравнение с варфарин, коригиран спрямо INR, в условията на аблация.

Пациенти, претърпели перкутанна коронарна интервенция (PCI) със стентирание

Проспективно, рандомизирано, отворено, със сляпа крайна точка (PROBE) проучване (фаза IIIb) за оценка на двойната терапия с дабигатран етексилат (110 mg или 150 mg два пъти дневно) плюс клопидогрел или тикагрелор (P2Y₁₂ антагонист) спрямо тройна терапия с варфарин (коригиран до INR 2,0- 3,0) плюс клопидогрел или тикагрелор и ASA е проведена при 2 725 пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които са претърпели PCI със стентирание (RE-DUAL PCI). Пациентите са били рандомизирани към двойна терапия с дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно, двойна терапия с дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно или тройна терапия с варфарин. Пациентите в напреднала възраст извън САЩ (≥ 80 години за всички страни, ≥ 70 години за Япония) са разпределени на случаен принцип в групата с двойна терапия с дабигатран етексилат 110 mg или в групата с тройна терапия с варфарин. Първичната крайна точка е била комбинирана крайна точка на големи кръвоизливи въз основа на дефиницията на ISTH или клинично значимо неголямо кървене.

Честотата на първичната крайна точка е 15,4 % (151 пациенти) в групата с двойна терапия с дабигатран етексилат 110 mg в сравнение с 26,9 % (264 пациенти) в групата с тройна терапия с варфарин (KP 0,52; 95% CI 0,42, 0,63; P < 0,0001 за не по-малка ефикасност и P < 0,0001 за превъзходство) и 20,2 % (154 пациенти) в групата с двойна терапия с дабигатран етексилат 150 mg в сравнение с 25,7 % (196 пациенти) в съответната група с тройна терапия с варфарин (KP 0,72; 95% CI 0,58, 0,88; P < 0,0001 за не по-малка ефикасност и P=0,002 за превъзходство). Като част от описателния анализ, TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) събитията с голямо кървене са по-ниски и в двете групи с двойна терапия с дабигатран етексилат, отколкото в групата с тройна терапия с варфарин: 14 събития (1,4%) в групата на двойна терапия с дабигатран етексилат 110 mg в сравнение с 37 събития (3,8%) в групата на тройна терапия с варфарин (KP 0,37; 95% CI 0,20, 0,68; P=0,002) и 16 събития (2,1%) в групата на двойна терапия

с дабигатран етексилат 150 mg в сравнение с 30 събития (3,9%) в съответната група на тройна терапия с варфарин (KP 0,51; 95% CI 0,28, 0,93; P=0,03). И в двете групи с двойна терапия с дабигатран етексилат честотата на вътречерепните кръвоизливи е по-ниска от тази в съответната група с тройна терапия с варфарин: 3 събития (0,3%) в групата с двойна терапия с 110 mg дабигатран етексилат в сравнение с 10 събития (1,0%) в групата с тройна терапия с варфарин (KP 0,30; 95% CI 0,08, 1,07; P=0,06) и 1 събитие (0,0%) в групата с двойна терапия с варфарин. 1%) в групата на двойна терапия със 150 mg дабигатран етексилат в сравнение с 8 събития (1,0%) в съответната група на тройна терапия с варфарин (KP 0,12; 95% CI 0,02, 0,98; P=0,047). Честотата на съставната крайна точка на ефикасност от смърт, тромбоемболични събития (инфаркт на миокарда, инсулт или системна емболия) или непланирана реваскуларизация в двете комбинирани групи с двойна терапия с дабигатран етексилат е била не по-ниска от тази на групата с тройна терапия с варфарин (13,7% срещу 13,4% съответно; KP 1,04; 95% CI: 0,84, 1,29; P=0,0047 за неинфериорност). Няма статистически разлики в отделните компоненти на крайните точки на ефикасност между която и да било от групите на двойна терапия с дабигатран етексилат и групата на тройна терапия с варфарин.

Това проучване показва, че двойната терапия с дабигатран етексилат и P2Y12 антагонист значително намалява риска от кървене спрямо тройната терапия с варфарин, като не е по-лоша за съставните тромбоемболични събития при пациенти с предсърдно мъждене, които са претърпели PCI със стентирание.

Лечение на ДБТ и БЕ при възрастни (лечение на DVT/PE)

Ефикасността и безопасността са изследвани в две многоцентрови, рандомизирани, двойно слепи, паралелни групи, повторени проучвания RE-COVER и RE-COVER II. Тези проучвания сравняват дабигатран етексилат (150 mg два пъти дневно) с варфарин (целеви INR 2,0- 3,0) при пациенти с остра ДБТ и/или БЕ. Основната цел на тези проучвания е да се определи дали дабигатран етексилатът не отстъпва на варфарина по отношение на намаляването на появата на първичната крайна точка, която е съставна от рецидивираща симптоматична ДБТ и/или БЕ и свързаните с тях смъртни случаи в рамките на 6-месечния период на лечение.

В обобщените проучвания RE-COVER и RE-COVER II са рандомизирани общо 5 153 пациенти, а 5 107 са лекувани.

Продължителността на лечението с фиксирана доза дабигатран е 174,0 дни без наблюдение на коагулацията. При пациентите, рандомизирани за варфарин, медианното време в терапевтичен диапазон (INR 2,0 до 3,0) е било 60,6 %.

Проучванията показват, че лечението с дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно не отстъпва на спрямо лечението с варфарин (граница на не по-малка ефикасност за RE-COVER и RE-COVER II: 3,6 за разликата в риска и 2,75 за коефициент на риска).

Таблица 22: Анализ на първичните и вторичните крайни точки за ефикасност (BTC се състои от ДБТ и/или БЕ) до края на периода след лечението проучвания RE-COVER и RE-COVER II

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Лекувани пациенти	2 553	2 554
Рецидивиращо симптоматично BTC и смърт, свързана с BTC	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Коефициент на риска спрямо варфарин (95% доверителен интервал)	1,09 (0,77, 1,54)	
Вторични крайни точки за ефикасност		

Рецидивиращ симптоматичен ВТС и смърт по всякаква причина	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95 % доверителен интервал	3,52, 5,13	3,34, 4,91
Симптоматична ДВТ	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95 % доверителен интервал	1,29, 2,35	1,09, 2,08
Симптоматична БЕ	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95 % доверителен интервал	0,70, 1,54	0,67, 1,49
Смъртни случаи, свързани с ВТС	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 % доверителен интервал	0,04, 0,40	0,02, 0,34
Смърт по всякаква причина	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95 % доверителен интервал	1,49, 2,62	1,52, 2,66

Профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ при възрастни (профилактика на ДВТ/БЕ)

Проведени са две рандомизирани, двойно-слепи проучвания в паралелни групи при пациенти, лекувани преди това с антикоагулационна терапия. В RE-MEDY, контролирано с варфарин проучване, са включени пациенти, които вече са лекувани от 3 до 12 месеца с необходимост от допълнително антикоагулантно лечение, а в RE-SONATE, контролирано с плацебо проучване, са включени пациенти, които вече са лекувани от 6 до 18 месеца с инхибитори на витамин К.

Целта на проучването RE-MEDY е да се сравнят безопасността и ефикасността на пероралния дабигатран етексилат (150 mg два пъти дневно) с варфарин (целеви INR 2,0- 3,0) за дългосрочно лечение и профилактика на рецидивираща, симптоматична ДВТ и/или БЕ. Общо 2 866 пациенти са рандомизирани, а 2 856 пациенти са лекувани. Продължителността на лечението с дабигатран етексилат е вариала от 6 до 36 месеца (медиана 534,0 дни). При пациентите, рандомизирани на варфарин, медианното време в терапевтичен диапазон (INR 2,0- 3,0) е 64,9 %.

RE-MEDY показва, че лечението с дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно не отстъпва на лечението с варфарин (граница на не по-малка ефикасност: 2,85 за коефициент на риска и 2,8 за разлика в риска).

Таблица 23: Анализ на първичните и вторичните крайни точки на ефикасност (ВТС се състои от ДВТ и/или БЕ) до края на периода след лечението за проучването RE-MEDY

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Лекувани пациенти	1 430	1 426
Рецидивиращо симптоматично ВТС и ВТС, свързана със смърт	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Коефициент на риска спрямо варфарин (95% доверителен интервал)	1,44 (0,78, 2,64)	
не по-малка ефикасност	2,85	
Пациенти със събитие на 18-ия месец	22	17
Кумулативен риск при 18-ия месец (%)	1,7	1,4
Разлика в риска спрямо варфарин (%)	0,4	
95% доверителен интервал		
не по-малка ефикасност	2,8	
Вторични крайни точки за ефикасност		
Рецидивиращо симптоматично ВТС и смърт по всякаква причина	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)

95 % доверителен интервал	2,12, 3,95	1,77, 3,48
Симптоматична ДВТ	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95 % доверителен интервал	0,69, 1,90	0,49, 1,55
Симптоматична БЕ	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95 % доверителен интервал	0,34, 1,28	0,11, 0,82
Смърт, свързана с ВТС	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 % доверителен интервал	0,00, 0,39	0,00, 0,39
Смърт по всякаква причина	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95 % доверителен интервал	0,69, 1,90	0,80, 2,07

Целта на проучването RE-SONATE е да се оцени превъзходството на дабигатран етексилат спрямо плацебо за профилактика на рецидивираща симптоматична ДВТ и/или БЕ при пациенти, които вече са преминали 6 до 18 месеца лечение с VKA. Предвидената терапия е била 6 месеца дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно без необходимост от наблюдение.

RE-SONATE демонстрира, че дабигатран етексилатът превъзхожда плацебо за предотвратяване на рецидивиращи симптоматични събития, свързани с ДВТ/БЕ, включително необясними смъртни случаи, с намаляване на риска от 5,6 % на 0,4 % (намаляване на относителния риск с 92 % въз основа на коефициент на риска) по време на периода на лечение ($p < 0,0001$). Всички вторични анализи и анализи на чувствителността на първичната крайна точка и всички вторични крайни точки показват превъзходство на дабигатран етексилат над плацебо.

Проучването включва наблюдение в продължение на 12 месеца след приключване на лечението. След прекратяване на приема на проучваното лекарство ефектът се е запазил до края на проследяването, което показва, че първоначалният ефект от лечението с дабигатран етексилат се е запазил. Не е наблюдаван ребаунд ефект. В края на проследяването случаите на ВТС при пациентите, лекувани с дабигатран етексилат, са били 6,9 % спрямо 10,7 % сред групата на плацебо (коефициент на риска 0,61 (95% CI 0,42, 0,88), $p=0,0082$).

Таблица 24: Анализ на първичните и вторичните крайни точки на ефикасност (ВТС се състои от ДВТ и/или БЕ) до края на периода след лечението за проучването RE-SONATE

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Плацебо
Лекувани пациенти	681	662
Рецидивиращо симптоматично ВТС и свързана с него смърт	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Коефициент на риска спрямо плацебо (95% доверителен интервал)	0,08 (0,02, 0,25)	
p-стойност за превъзходство	< 0,0001	
Вторични крайни точки за ефикасност		
Рецидивиращо симптоматично ВТС и смърт по всякаква причина	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95% доверителен интервал	0,09, 1,28	3,97, 7,62
Симптоматична ДВТ	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95% доверителен интервал	0,04, 1,06	2,21, 5,17
Симптоматична БЕ	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95% доверителен интервал	0,00, 0,82	1,16, 3,52
Смърт, свързана с ВТС	0 (0)	0 (0)
95% доверителен интервал	0,00, 0,54	0,00, 0,56
Смърт по необясними причини	0 (0)	2 (0,3 %)
95% доверителен интервал	0,00, 0,54	0,04, 1,09

Смърт по всякаква причина	0 (0)	2 (0,3 %)
95% доверителен интервал	0,00, 0,54	0,04, 1,09

Клинични проучвания за превенция на тромбоемболизъм при пациенти със сърдечни клапни протези

Проучване фаза II изследва дабигатран етексилат и варфарин при общо 252 пациенти с наскоро извършена операция за поставяне на механична сърдечна клапа (т.е. в рамките на настоящия болничен престой) и при пациенти, на които е извършено поставяне на механична смяна на сърдечна клапа преди повече от три месеца. Повече тромбоемболични събития (главно инсулти и симптоматична/асимптоматична тромбоза на протезираните клапи) и повече събития, свързани с кървене, са наблюдавани при дабигатран етексилат, отколкото при варфарин. При пациентите в ранния следоперативен период голямото кървене се е проявявало предимно като хеморагични перикардни изливи, особено при пациенти, които са започнали да прилагат дабигатран етексилат скоро (т.е. на 3-ия ден) след операция за смяна на сърдечна клапа (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF с един или повече рискови фактори

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с дабигатран етексилат във всички подгрупи на педиатричната популация за показанието превенция на инсулт и системна емболия при пациенти с NVAF (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

Лечение на ВТС и превенция на рецидивиращи ВТС при педиатрични пациенти

Проучването DIVERSITY е проведено, за да покаже ефикасността и безопасността на дабигатран етексилат в сравнение със стандартните грижи (standard of care, SOC) за лечение на ВТС при педиатрични пациенти от раждането до по-малко от 18-годишна възраст. Според дизайна проучването е отворено, рандомизирано, паралелно групово, неинфериорно проучване. Записаните пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1 или към подходяща за възрастта им форма (капсули, обвити гранули или перорален разтвор) на дабигатран етексилат (доза, коригирани според възрастта и теглото), или към SOC, състояща се от нискомолекулни хепарини (LMWH) или антагонисти на витамин К (VKA), или фондапаринукс (1 пациент на 12 години). Първичната крайна точка е съставна крайна точка на пациенти с пълно разтваряне на тромба, липса на рецидивиращо ВТС и с липса на смъртност, свързана с ВТС. Критериите за изключване са включвали активен менингит, енцефалит и вътречерепен абсцес.

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

От 267 рандомизирани пациенти 81 пациенти (45,8%) в групата с дабигатран етексилат и 38 пациенти (42,2%) в групата със SOC отговарят на критериите за съставната първична крайна точка (пълно изчистване на тромба, липса на рецидивиращо ВТС и липса на смърт, свързана с ВТС). Съответната разлика в процентите демонстрира неинфериорност на дабигатран етексилат спрямо SOC. Последователни резултати като цяло се наблюдават и при подгрупите: няма значителни разлики в ефекта от лечението за подгрупите по възраст, пол, регион и наличие на определени рискови фактори. За трите различни възрастови групи дяловете на пациентите, които са постигнали първичната крайна точка на ефикасност в групите с дабигатран етексилат и SOC, са съответно 13/22 (59,1%) и 7/13 (53,8%) за пациенти от раждането до < 2 години, 21/43 (48,8%) и 12/21 (57,1%) за пациенти на възраст от 2 до

< 12 години и 47/112 (42,0%) и 19/56 (33,9%) за пациенти на възраст от 12 до < 18 години.

Съобщения за големи кръвоизливи са получени от 4 пациенти (2,3%) в групата с дабигатран етексилат и 2 пациенти (2,2%) в групата със SOC. Няма статистически значима разлика във времето до първото голямо кървене. Тридесет и осем пациенти (21,6 %) в групата с дабигатран етексилат и 22 пациенти (24,4 %) в групата със SOC са имали някакво потвърдено събитие на кървене, повечето от които са категоризирани като незначителни. Комбинираната крайна точка на преценено голямо кървене (МВЕ) или клинично значимо кървене, което не е голямо (CRNM) (на лечение), е отчетена при 6 (3,4 %) пациенти в групата на дабигатран етексилат и 3 (3,3 %) пациенти в групата на SOC.

Проведено е отворено, многоцентрово, проспективно, кохортно проучване за безопасност фаза III (1160.108) с едно рамо, за да се оцени безопасността на дабигатран етексилат за профилактика на повтарящи се ВТС при педиатрични пациенти от раждането до по-малко от 18 години. Пациенти, които са се нуждаели от допълнителна антикоагулация поради наличие на клиничен рисков фактор след приключване на първоначалното лечение на потвърдена ВТС (в продължение на най-малко 3 месеца) или след приключване на проучването DIVERSITY, са били допуснати до включване в проучването. Подходящите за включване пациенти са получавали съобразени с възрастта и теглото дози от съобразена с възрастта лекарствена форма (капсули, гранули с покритие или перорален разтвор) на дабигатран етексилат до отзвучаване на клиничния рисков фактор или до максимум 12 месеца. Първичните крайни точки на проучването включват повторна поява на ВТС, големи и малки кръвоизливи и смъртност (обща и свързана с тромботични или тромбоемболични събития) на 6 и 12 месеца. Крайните събития са били оценявани от независима, заслепена комисия за оценка.

Общо 214 пациенти са включени в проучването; от тях 162 пациенти във възрастова страта 1 (от 12 до по-малко от 18 години), 43 пациенти във възрастова страта 2 (от 2 до по-малко от 12 години) и 9 пациенти във възрастова страта 3 (от раждане до по-малко от 2 години). По време на периода на лечение 3 пациенти (1,4%) са развили, потвърден от комисията рецидив на ВТС през първите 12 месеца след началото на лечението. Потвърдени от комисията случаи на кървене по време на периода на лечение са съобщени при 48 пациенти (22,5%) през първите 12 месеца. По-голямата част от случаите на кървене са били незначителни. При 3-ма пациенти (1,4%) е настъпило потвърдено от комисията голямо кървене през първите 12 месеца. При 3 пациенти (1,4%) е докладвано потвърдено от комисията кървене от CRNM в рамките на първите 12 месеца. Не са настъпили смъртни случаи по време на лечението. По време на периода на лечение 3 пациенти (1,4 %) са развили посттромботичен синдром (ПТС) или е имало влошаване на ПТС през първите 12 месеца.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение дабигатран етексилатът бързо и напълно се превръща в дабигатран, който е активната форма в плазмата. Преобладаващата метаболитна реакция е разцепването на пролекарството дабигатран етексилат чрез хидролиза, катализирана от естераза, до активното вещество дабигатран. Абсолютната бионаличност на дабигатран след перорално приложение на дабигатран етексилат е приблизително 6,5 %. След перорално приложение на дабигатран етексилат при здрави доброволци, фармакокинетичният профил на дабигатран в плазмата се характеризира с бързо повишаване на плазмените концентрации, като C_{max} се достига в рамките на 0,5 и 2,0 часа след приложението.

Абсорбция

Проучване, оценяващо постоперативната абсорбция на дабигатран етексилат, 1- 3 часа след операцията, показва сравнително бавна абсорбция в сравнение с тази при здрави доброволци, като показва плавен профил на плазмената концентрация във времето без високи пикови плазмени концентрации. Пиковите плазмени концентрации се достигат 6 часа след приложението в постоперативния период поради допринасящи фактори като анестезия, пареза на стомашно-чревния тракт и хирургични ефекти, независими пероралната лекарствена форма.

В допълнително проучване е доказано, че бавната и забавена абсорбция обикновено е налице само в деня на операцията. В следващите дни абсорбцията на дабигатран е бърза, като пиковите плазмени концентрации се достигат 2 часа след приема на лекарствения продукт.

Храната не влияе върху бионаличността на дабигатран етексилат, но забавя времето за достигане на пикови плазмени концентрации с 2 часа. C_{max} и AUC са пропорционални на дозата.

Пероралната бионаличност може да се увеличи със 75 % след единична доза и с 37 % в стационарно състояние в сравнение с референтната капсулна формула, когато пелетите се приемат без капсулата от хидроксипропилметилцелулоза (HPMC). Следователно, целостта на капсулите от HPMC трябва винаги да се запазва при клинична употреба, за да се избегне неумишлено 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 показва умерено тъканно разпределение на дабигатран.

Биотрансформация

Метаболизмът и екскрецията на дабигатран са изследвани след единична интравенозна доза радиоизотопно маркиран дабигатран при здрави мъже. След интравенозна доза радиоактивността, произхождаща от дабигатран се елиминира предимно с урината (85 %). Фекалната екскреция съставлява 6 % от приложената доза. Възстановяването на общата радиоактивност варира от 88-94 % от приложената доза до 168 часа след приема на дозата. Дабигатран подлежи на конюгация, при която се образуват фармакологично активни ацилглюкурониди. Съществуват четири позиционни изомера, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O- ацилглюкуронид, като всеки от тях представлява по-малко от 10 % от общото количество дабигатран в плазмата. Следи от други метаболити са откриваеми само с високочувствителни аналитични методи. Дабигатран се елиминира предимно в непроменена вид в урината със скорост приблизително 100 ml/min, съответстваща на скоростта на гломерулна филтрация.

Елиминиране

Плазмените концентрации на дабигатран показват биекспоненциално спад със среден терминален полуживот 11 часа при здрави индивиди в старческа възраст. След многократно прилагане е наблюдаван терминален полуживот от около 12-14 часа. Полуживотът е независим от дозата. Времето на полуживот се удължава, ако бъбречната функция е нарушена, както е показано в таблица 25.

Специални популации

Бъбречна недостатъчност

При 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 този, наблюдаван при популация без бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Таблица 25: Полуживот на общия дабигатран при здрави доброволци и участници с нарушена бъбречна функция

Скорост на гломерулната филтрация (CrCL,) [ml/min]	Среден геометричен (gCV%; диапазон) 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)

Освен това, експозицията на дабигатран (най-ниска и пикова) е оценена в проспективно, отворено, рандомизирано, фармакокинетично проучване при пациенти с неклапно предсърдно мъждене (NVAf) с тежко бъбречно увреждане (дефинирано като креатининов клирънс [CrCL] 15-30 ml/min), получаващи дабигатран етексилат 75 mg два пъти дневно. Този режим води до най-ниска средна геометрична концентрация 155 ng/ml (gCV 76,9 %), измерена непосредствено преди приложението на следващата доза, и до средна геометрична пикова концентрация от 202 ng/ml (gCV 70,6 %), измерена два часа след прилагането на последната доза.

Клирънсът на дабигатран чрез хемодиализа е изследван при 7 възрастни пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (end-stage renal disease, ESRD) без предсърдно мъждене. Диализата е проведена с 700 ml/min диализен дебит, продължителност четири часа и дебит на кръвта 200 ml/min или 350-390 ml/min. Това е довело до отстраняване съответно на 50 % до 60 % от концентрациите на дабигатран. Количеството вещество, изчистено чрез диализа, е пропорционално на скоростта на кръвния поток, при скорост на кръвния поток до 300 ml/min. Антикоагулантната активност на дабигатран намалява с намаляването на плазмените концентрации, а връзката ФК/ФД не се повлиява от процедурата.

Медианата на CrCL при RE-LY е 68,4 ml/min. Почти половината (45,8 %) от пациентите с RE-LY са имали CrCL > 50- < 80 ml/min. Пациентите с умерено бъбречно увреждане (CrCL между 30 и 50 ml/min) са имали средно 2,29 пъти и 1,81 пъти по-високи плазмени концентрации на дабигатран съответно преди и след дозата в сравнение с пациентите без бъбречно увреждане (CrCL ≥ 80 ml/min).

Медианата на CrCL в проучването RE-COVER е 100,3 ml/min. 21,7 % от пациентите са имали леко бъбречно увреждане (CrCL > 50- < 80 ml/min), а 4,5 % от пациентите са имали умерено бъбречно увреждане (CrCL между 30 и 50 ml/min). Пациентите с леко и умерено бъбречно увреждане са имали в стационарно състояние средно 1,7 пъти и 3,4 пъти по-високи плазмени концентрации на дабигатран преди дозата в сравнение с пациентите с CrCL > 80 ml/min, съответно. Подобни стойности за CrCL са установени в RE-COVER II.

Медианата на CrCL в проучванията RE-MEDY и RE-SONATE е съответно 99,0 ml/min и 99,7 ml/min. В проучванията RE-MEDY и RE-SONATE 22,9 % и 22,5 % от пациентите са имали CrCL > 50- < 80 ml/min, а 4,1 % и 4,8 % са имали CrCL между 30 и 50 ml/min.

Пациенти в старческа възраст

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

Чернодробно увреждане

Не е наблюдавана промяна в експозицията на дабигатран при 12 възрастни лица 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 в кръвта са с около 20 % по-ниски при възрастни пациенти с телесно тегло > 100 kg в сравнение с 50- 100 kg. По-голямата част (80,8 %) от изследваните лица са били в категориите ≥ 50 kg и < 100 kg, като не е установена ясна разлика (вж. точки 4.2 и 4.4). Налични са ограничени клинични данни при възрастни пациенти с тегло < 50 kg.

Пол

При пациентите с предсърдно мъждене жените са имали средно с 30 % по-високи концентрации в долната част и след дозата. Не се налага коригиране на дозата (вж. точка 4.2).

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

Пероралното приложение на дабигатран етексилат в съответствие с определения в протокола алгоритъм на дозиране води до експозиция в рамките на диапазона, наблюдаван при възрастни с DVT/PE. Въз основа на сборния анализ на фармакокинетичните данни от проучванията DIVERSITY и 1160.108, наблюдаваните средни геометрични най-ниски експозиции са 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml и 99,1 ng/ml съответно при педиатрични пациенти с ВТС на възраст от 0 до < 2 години, от 2 до < 12 години и от 12 до < 18 години.

Фармакокинетични взаимодействия

Изследванията за взаимодействие *in vitro* не показват инхибиране или индуциране на основните изоензими на цитохром P450. Това се потвърждава от *in vivo* проучвания със здрави доброволци, които не показват никакво взаимодействие между това лечение и следните активни вещества: аторвастатин (CYP3A4), дигоксин (взаимодействие с P-гр транспортера) и диклофенак (CYP2C9).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората 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.

Наблюдавано е въздействие върху женския фертилитет под формата на намаляване на имплантациите и увеличаване на преимплантационните загуби при 70 mg/kg (5 пъти по-високо ниво на плазмена експозиция при пациенти). При дози, които са токсични за майките (5 до 10 пъти нивото на плазмена експозиция при пациентите), при плъхове и зайци е наблюдавано намаляване на телесното тегло и жизнеспособността на плода, както и увеличаване на вариациите на плода. При пре- и постнатално проучване е наблюдавано повишаване на смъртността на плода при дози, които са токсични за майките (доза, съответстваща на ниво на плазмена експозиция, 4 пъти по-високо от наблюдаваното при пациентите).

В проучване за ювенилна токсичност при плъхове от порода Han Wistar смъртността е свързана

с кървене при подобни експозиции, при които кървене се наблюдава при възрастни животни. Както при възрастните, така и при младите плъхове се счита, че смъртността е свързана със засилена фармакологична активност на дабигатран във връзка с упражняването на механични сили по време на дозирането и работата с него. Данните от проучването за токсичност при млади животни не показват нито повишена чувствителност при токсичност, нито някаква токсичност, специфична за младите 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 на дабигатран етексилат мезилат, е устойчив в околната среда.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Винена киселина
Хидроксипропилцелулоза
Талк
Хипромелоза

Състав на капсулата

Индиго кармин (E132)
Калиев хлорид
Карагенан
Титанов диоксид (E171)
Хипромелоза

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Блистер:
Да не се съхранява при температура над 30 °C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер

Блистер OPA-Al-PVC/Al, съдържащ 30, 60 или 180 твърди капсули.

OPA-Al-PVC/Al перфорирани блистери с единични дози, съдържащи 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 или 180 x 1 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1769/016
EU/1/23/1769/017
EU/1/23/1769/018
EU/1/23/1769/019
EU/1/23/1769/020
EU/1/23/1769/021
EU/1/23/1769/022
EU/1/23/1769/023

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

Дата на първо разрешаване: 19 февруари 2024
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите Дабигатран етексилат Teva капсули:

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

С. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
 - винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- ### **• Допълнителни мерки за минимизиране на риска**

ПРУ трябва да предостави обучителен пакет за всяко терапевтично показание, предназначен за всички лекари, които се очаква да предписват/използват Дабигатран етексилат Teva. Този образователен пакет има за цел да повиши осведомеността относно потенциалния риск от кървене по време на лечението с Дабигатран етексилат Teva и да предостави насоки как да се управлява този риск.

Преди разпространението на образователния пакет ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителните материали, заедно с плана за разпространение, с националния компетентен орган. Образователният пакет трябва да бъде на разположение за разпространение за всички терапевтични показания преди пускането на пазара) в държавата членка.

Образователният пакет за лекари трябва да съдържа:

- Кратка характеристика на продукта
- Ръководства за предписващи
- Сигнални карти на пациентите

Ръководството за предписващия трябва да съдържа следните ключови съобщения за безопасност:

- Подробна информация за популациите с потенциален по-висок риск от кървене
- Информация за лекарствени продукти, които са противопоказани или които трябва да се използват с повишено внимание поради повишен риск от кървене и/или повишена експозиция на дабигатран
- Противопоказания за пациенти с протезирани сърдечни клапи, при които се изисква антикоагулантно лечение
- Таблици за дозиране за различните дозови форми (само за педиатрична ВТС)
- Препоръка за измерване на бъбречната функция
- Препоръки за намаляване на дозата при рискови групи от населението (само за показания при възрастни)
- Управление в случаи на предозиране
- Използване на коагулационни тестове и тяхното тълкуване
- Всички пациенти/грижещи се трябва да получат сигнална карта на пациента и да бъдат информирани за следното:
 - Признаци или симптоми на кървене и кога да потърсят помощ от медицински специалист.
 - Значение на спазването на лечението
 - Необходимост да носят винаги със себе си картата за предупреждение за пациенти
 - Необходимостта да информират медицинските специалисти за всички лекарства, които пациентът приема в момента.
 - Необходимостта да информират медицинските специалисти, че приемат Дабигатран етексилат Тева, ако се налага да се подложат на хирургическа или инвазивна процедура.
- Инструкция как да приемате Дабигатран етексилат Тева

Освен това, във всяка опаковка на лекарствения продукт, ПРУ трябва да осигури и сигнална карта на пациента, текстът на която се съдържа в Приложение III.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (БЛИСТЕРИ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дабигатран етексилат Teva 75 mg твърди капсули
Дабигатран етексилат Teva 110 mg твърди капсули
Дабигатран етексилат Teva 150 mg твърди капсули
дабигатран етексилат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 75 mg дабигатран етексилат (като мезилат).
Всяка твърда капсула съдържа 110 mg дабигатран етексилат (като мезилат).
Всяка твърда капсула съдържа 150 mg дабигатран етексилат (като мезилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

10 твърди капсули
30 твърди капсули
60 твърди капсули
180 твърди капсули
10 x 1 твърди капсули
30 x 1 твърди капсули
60 x 1 твърди капсули
100 x 1 твърди капсули
180 x 1 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Гълтайте капсулата цяла, да не се дъвче или разчупва.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Опаковката съдържа сигнална карта на пациента.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява при температура над 30 °C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА75 mg твърди капсули

EU/1/23/1769/001 10 капсули
EU/1/23/1769/002 10 x 1 капсули (единична доза)
EU/1/23/1769/003 30 капсули
EU/1/23/1769/004 30 x 1 капсули (единична доза)
EU/1/23/1769/005 60 капсули
EU/1/23/1769/006 60 x 1 капсули (единична доза)

110 mg твърди капсули

EU/1/23/1769/007 10 капсули
EU/1/23/1769/008 10 x 1 капсула (единична доза)
EU/1/23/1769/009 30 капсули
EU/1/23/1769/010 30 x 1 капсула (единична доза)
EU/1/23/1769/011 60 капсули
EU/1/23/1769/012 60 x 1 капсула (единична доза)
EU/1/23/1769/013 100 x 1 капсула (единична доза)
EU/1/23/1769/014 180 капсули
EU/1/23/1769/015 180 x 1 капсула (единична доза)

150 mg твърди капсули

EU/1/23/1769/016 10 x 1 капсула (единична доза)
EU/1/23/1769/017 30 капсули
EU/1/23/1769/018 30 x 1 капсула (единична доза)
EU/1/23/1769/019 60 капсули
EU/1/23/1769/020 60 x 1 капсула (единична доза)
EU/1/23/1769/021 100 x 1 капсула (единична доза)
EU/1/23/1769/022 180 капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Дабигатран етексилат Teva 75 mg
Дабигатран етексилат Teva 110 mg
Дабигатран етексилат Teva 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дабигатран етексилат Teva 75 mg твърди капсули
Дабигатран етексилат Teva 110 mg твърди капсули
Дабигатран етексилат Teva 150 mg твърди капсули
дабигатран етексилат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

TEVA GmbH

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Дабигатран етексилат Teva 75 mg твърди капсули дабигатран етексилат (dabigatran etexilate)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Дабигатран етексилат Teva и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Дабигатран етексилат Teva
3. Как да приемате Дабигатран етексилат Teva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Дабигатран етексилат Teva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Дабигатран етексилат Teva и за какво се използва

Дабигатран етексилат Teva съдържа активното вещество дабигатран етексилат и принадлежи към група лекарства, наречени антикоагуланти. То действа, като блокира вещество в организма, което участва в образуването на кръвни съсиреци.

Дабигатран етексилат Teva се използва при възрастни за:

- предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци във вените след протезиране на колянна или тазобедрената става.

Дабигатран етексилат Teva се използва при деца за:

- разтваряне на вече образували се кръвни съсиреци и за предотвратяване на повторното им образуване.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Дабигатран етексилат Teva

Не приемайте Дабигатран етексилат Teva

- ако сте алергични към дабигатран етексилат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате силно намалена бъбречна функция.
- ако в момента имате кървене.
- ако имате заболяване на орган в тялото, което увеличава риска от сериозно кървене (напр. язва на стомаха, нараняване или кървене в мозъка, скорошна операция на мозъка или очите).
- ако имате повишена склонност към кървене. Това може да е вродено, с неизвестна причина или да се дължи на други лекарства.
- ако приемате лекарства за предотвратяване на съсирването на кръвта (напр. варфарин, ривароксабан, апиксабан или хепарин), освен при промяна на антикоагулантното лечение, докато Ви е поставен катетър във вена или артерия, който се промива с хепарин, за да го поддържа отворен, или в случай когато, за да се възстанови сърдечният Ви ритъм

до нормален, се прилага една процедура, наречена катетърна аблация на предсърдно мъждене.

- ако имате силно намалена чернодробна функция или чернодробно заболяване, което може да доведе до смърт.
- ако приемате перорално кетоконазол или итраконазол - лекарства за лечение на гъбични инфекции.
- ако приемате перорално циклоспорин, лекарство за предотвратяване на отхвърлянето на органи след трансплантация.
- ако приемате дронедарон, лекарство, което се използва за лечение на неправилен сърдечен ритъм.
- ако приемате комбиниран продукт от глекапревир и пибрентасвир, противовирусно лекарство, използвано за лечение на хепатит С.
- ако Ви е поставена изкуствена сърдечна клапа, при което се налага непрекъснато разреждане на кръвта.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Дабигатран етексилат Teva. Може да се наложи да говорите с Вашия лекар и по време на лечението с това лекарство, ако имате симптоми или ако Ви предстои хирургична операция.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате или сте имали някакви болестни състояния или заболявания, по-специално някое от тези, включени в следния списък:

- ако имате повишен риск от кървене, като например:
 - ако наскоро сте имали кървене.
 - ако през последния месец хирургично Ви е взета проба от телесна тъкан за изследване (биопсия).
 - ако сте имали сериозно нараняване (напр. счупване на кост, нараняване на главата или друго нараняване, изискващо хирургично лечение).
 - ако страдате от възпаление на хранопровода или стомаха.
 - ако имате проблеми с рефлукс на стомашен сок в хранопровода.
 - ако приемате лекарства, които могат да увеличат риска от кървене. Вижте "Други лекарства и Дабигатран етексилат Teva" по-долу.
 - ако приемате противовъзпалителни лекарства като диклофенак, ибупрофен, пироксикам.
 - ако имате инфекция на сърцето (бактериален ендокардит).
 - ако знаете, че имате намалена функция на бъбреците или страдате от дехидратация (симптомите включват чувство на жажда и отделяне на намалено количество тъмно оцветена (концентрирана) урина / урина, в която има пясък).
 - ако сте на възраст над 75 години.
 - ако сте възрастен пациент и тежите 50 kg или по-малко.
 - само ако се използва при деца: ако детето има инфекция около или в мозъка
- ако сте имали инфаркт или ако сте диагностицирани със състояния, които увеличават риска от инфаркт.
- ако имате чернодробно заболяване, което е свързано с промени в кръвните изследвания. Употребата на това лекарство не се препоръчва в този случай.

Внимавайте особено много при употребата на Дабигатран етексилат Teva

- ако Ви предстои операция:

В този случай Дабигатран етексилат Teva ще трябва да бъде спряно временно поради повишен риск от кървене по време на и малко след операцията. Много е важно да приемате Дабигатран етексилат Teva преди и след операцията точно по времето, което Ви е казал Вашият лекар.

- ако операцията включва поставяне на катетър или инжекция в гръбначния стълб (напр. за епидурална или спинална анестезия или за облекчаване на болката):
 - много е важно да приемате Дабигатран етексилат Teva преди и след операцията точно по времето, което Ви е казал Вашият лекар.
 - уведомете незабавно Вашия лекар, ако получите изтръпване или слабост на краката или проблеми с червата или пикочния мехур след края на анестезията, тъй като е необходима спешна помощ.
- ако паднете или се нараните по време на лечението, особено ако си ударите главата. Моля, потърсете спешно медицинска помощ. Може да се наложи да бъдете прегледани от лекар, тъй като може да сте с повишен риск от кървене.
- ако знаете, че страдате от заболяване, наречено антифосфолипиден синдром (нарушение на имунната система, което води до повишен риск от образуване на кръвни съсиреци), кажете на Вашия лекар, който ще вземе решение дали е необходима промяна в лечението.

Други лекарства и Дабигатран етексилат Teva

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. По-специално **трябва да уведомите Вашия лекар преди да приемете Дабигатран етексилат Teva, ако приемате някое от изброените по-долу лекарства:**

- Лекарства за намаляване на съсирването на кръвта (напр. варфарин, фенпрокумон, аценокумарол, хепарин, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор, ривароксабан, ацетилсалицилова киселина)
- Лекарства за лечение на гъбични инфекции (напр. кетоконазол, итраконазол), освен ако не се прилагат само върху кожата.
- Лекарства за лечение на нарушен сърдечен ритъм (напр. амиодарон, дронедазон, хинидин, верапамил). Ако приемате лекарства, съдържащи амиодарон, хинидин или верапамил, Вашият лекар може да Ви каже да използвате намалена доза Дабигатран етексилат Teva в зависимост от състоянието, за което Ви е предписан. Вижте също точка 3.
- Лекарства за предотвратяване на отхвърлянето на органа след трансплантация (напр. такролимус, циклоспорин)
- Комбиниран продукт от глекапревир и пибрентасвир (антивирусно лекарство, използвано за лечение на хепатит С)
- Противовъзпалителни и болкоуспокояващи лекарства (напр. ацетилсалицилова киселина, ибупрофен, диклофенак)
- Жълт кантарион, растително лекарство за депресия
- Антидепресанти, наречени селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина или инхибитори на обратното захващане на серотонин и норепинефрин
- Рифампицин или кларитромицин (два антибиотика)
- Антивирусни лекарства за СПИН (напр. ритонавир)
- Някои лекарства за лечение на епилепсия (напр. карбамазепин, фенитоин)

Бременност и кърмене

Не са известни ефектите на Дабигатран етексилат Teva върху бременността и нероденото дете. Не трябва да приемате това лекарство, ако сте бременна, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва, че това е безопасно. Ако сте жена в детеродна възраст, трябва да избягвате забременяване, докато приемате Дабигатран етексилат Teva.

Не трябва да кърмите, докато приемате Дабигатран етексилат Teva.

Шофиране и работа с машини

Не са известни ефекти на Дабигатран етексилат Teva върху способността за шофиране или работа с машини.

3. Как да приемате Дабигатран етексилат Teva

Капсулите дабигатран етексилат Teva могат да се използват при възрастни и деца на възраст 8 години или повече, които могат да гълтат капсулите цели.

- Други лекарствени форми могат да бъдат по-подходящи за приложение при тази популация, като например обвити гранули, които могат да се използват при деца на възраст под 12 години, веднага щом детето е в състояние да поглъща мека храна.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Консултирайте се с Вашия лекар, ако не сте сигурни.

Приемайте Дабигатран етексилат Teva, както е препоръчано при следните заболявания:

Предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци след протезиране на колянна или тазобедрената става

Препоръчителната доза е **220 mg веднъж дневно** (приема се като 2 капсули от 110 mg).

Ако **бъбречната Ви функция е намалена** повече от наполовина или ако сте на **75 години или повече**, препоръчителната доза е **150 mg веднъж дневно** (приема се като 2 капсули от 75 mg).

Ако приемате лекарства, съдържащи **амиодарон, хинидин или верапамил**, препоръчителната доза е **150 mg веднъж дневно** (приема се като 2 капсули от 75 mg).

Ако приемате лекарства, съдържащи **верапамил, и бъбречната Ви функция е намалена** повече от наполовина, трябва да бъдете лекувани с намалена доза от **75 mg** Дабигатран етексилат Teva, тъй като рискът от кървене може да се увеличи.

И при двата вида протезиране лечението не трябва да започва, ако има кървене от мястото на операцията. Ако лечението не може да започне в деня след операцията, приемът трябва да започне с 2 капсули веднъж дневно.

След протезиране на колянната става

Трябва да започнете лечението с Дабигатран етексилат Teva в рамките на 1-4 часа след приключване на операцията, като приемете една капсула. След това трябва да се приемат по две капсули веднъж дневно в продължение на общо 10 дни.

След протезиране на тазобедрената става

Трябва да започнете лечението с Дабигатран етексилат Teva в рамките на 1-4 часа след приключване на операцията, като приемете една капсула. След това трябва да се приемат по две капсули веднъж дневно в продължение на общо 28-35 дни.

Лечение на кръвни съсиреци и предотвратяване на повторната им поява при деца

Дабигатран етексилат Teva трябва да се приема два пъти дневно, една доза сутрин и една доза вечер, приблизително по едно и също време всеки ден. Интервалът между дозите трябва да бъде възможно най-близък до 12 часа.

Препоръчителната доза зависи от теглото и възрастта. Вашият лекар ще определи правилната доза. Вашият лекар може да коригира дозата с напредване на лечението. Продължавайте да използвате всички други лекарства, освен ако Вашият лекар не Ви каже да спрете употребата на някое от тях.

Таблица 1 показва единичните и общите дневни дози на Дабигатран етексилат Teva в милиграми (mg). Дозите зависят от теглото в килограми (kg) и възрастта в години на пациента.

Таблица 1: Таблица за дозиране на Дабигатран етексилат Teva капсули

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

Единични дози, изискващи комбинации от повече от една капсула:

300 mg: две капсули от 150 mg или

четири капсули от 75 mg

260 mg: една капсула от 110 mg плюс една капсула от 150 mg или

една капсула от 110 mg плюс две капсули от 75 mg

220 mg: две капсули от 110 mg

185 mg: една капсула от 75 mg плюс една капсула от 110 mg

150 mg: една капсула от 150 mg или

две капсули от 75 mg

Как да приемате Дабигатран етексилат Teva

Дабигатран етексилат Teva може да се приема със или без храна. Капсулата трябва да се гълта цяла с чаша вода, за да се осигури достигането до стомаха. Не чупете, не дъвчете и не вадете пелетите от капсулата, тъй като това може да увеличи риска от кървене.

Промяна на антикоагулантното лечение

Без конкретни указания от Вашия лекар не променяйте антикоагулантното си лечение.

Ако сте приели повече от необходимата доза Дабигатран етексилат Teva

Приемът на прекалено голяма доза от това лекарство увеличава риска от кървене. Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако сте приели твърде много капсули. Налице са възможности за специфично лечение.

Ако сте пропуснали да приемете Дабигатран етексилат Teva

Предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци след операция за смяна на коляното или тазобедрената става

Продължете с останалите дневни дози Дабигатран етексилат Teva по същото време на следващия ден.

Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Лечение на кръвни съсиреци и предотвратяване на повторната им поява при деца

Пропуснатата доза може да се приеме до 6 часа преди времето за прием на следващата доза. Пропуснатата доза не трябва да се приема, ако оставащото време до следващата доза е по-малко от 6 часа.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Дабигатран етексилат Teva

Приемайте Дабигатран етексилат Teva точно както е предписано. Не спирайте приема на това лекарство, без да сте се посъветвали с Вашия лекар, тъй като рискът от образуване на кръвен съсирек може да бъде по-висок, ако спрете лечението твърде рано. Свържете се с Вашия лекар, ако имате лошо храносмилане след прием на Дабигатран етексилат Teva.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Дабигатран етексилат Teva влияе върху съсирването на кръвта, така че повечето нежелани реакции са свързани с признаци като синини или кръвене. Възможно е да се появи голямо или тежко кръвене, те представляват най-сериозните нежелани реакции и независимо от мястото на възникване могат да доведат до инвалидизиране, животозастрашаващо състояние или дори до смърт. В някои случаи това кръвене може да не е видимо.

Ако получите кръвене, което не спира само или ако имате признаци на прекомерно кръвене (изключителна слабост, умора, бледност, замаяност, главоболие или необяснимо подуване), незабавно се консултирайте с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да Ви проследява по-строго или да промени Вашето лечение.

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако получите сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замаяност.

Възможните нежелани реакции са изброени по-долу, групирани по това колко често се появяват.

Предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци след операция за смяна на колянна или тазобедрената става

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- намаляване на нивото на хемоглобина в кръвта (веществото в червените кръвни клетки).
- отклонения в резултатите от лабораторните изследвания на чернодробната функция

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- кръвене може да възникне от носа, от стомаха или червата, от пениса/влагалището или пикочните пътища (включително кръв в урината, която оцветява урината в розово или червено), от хемороиди, от ректума, под кожата, в ставата, от или след нараняване или след операция.
- образуване на кръвонасядане или синини след операция
- кръв в изпражненията, установена чрез лабораторен тест

- намаляване на броя на червените кръвни клетки в кръвта
- намаляване на процента на кръвните клетки
- алергична реакция
- повръщане
- често изхождане на кашави или воднисти изпражнения
- гадене
- секреция от раната (отделяне на течност от оперативна рана)
- повишени чернодробни ензими
- пожълтяване на кожата или бялото на очите, причинено от проблеми с черния дроб или кръвта.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- кървене
- кървене може да възникне в мозъка, от хирургичен разрез, от мястото на поставяне на инжекция или от мястото на въвеждане на катетър във вена
- отделяне на кръвениста течност от мястото на поставяне на венозен катетър
- изкашляне на кръв или кървава храчка
- намаляване на броя на тромбоцитите в кръвта
- намаляване на броя на червените кръвни клетки в кръвта след операция
- сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замайване
- сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето или гърлото
- кожен обрив с тъмночервени, надигнати, сърбящи пъпки, в резултат на алергична реакция
- внезапна промяна в цвета и вида на кожата
- сърбеж
- язва на стомаха или червата (включително язва на хранопровода)
- възпаление на хранопровода и стомаха
- връщане на стомашни сокове в хранопровода
- болка в корема или стомаха
- лошо храносмилане
- затруднено преглъщане
- отделяне на течност от раната
- отделяне на течност от раната след операция

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- затруднено дишане или хрипове
- намаляване на броя или дори липса на бели кръвни клетки (които помагат в борбата с инфекциите)
- косопад

Лечение на кръвни съсиреци и предотвратяване на повторната им поява при деца

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- спад в броя на червените кръвни клетки
- спад в броя на тромбоцитите в кръвта
- кожен обрив, който се отличава с тъмночервени, надигнати, сърбящи пъпки, причинени от алергична реакция
- внезапна промяна на кожата, която засяга нейния цвят и външен вид
- образуване на кръвонасядане
- кървене от носа
- връщане на стомашен сок в хранопровода
- повръщане
- гадене
- често изхождане на кашави или воднисти изпражнения
- лошо храносмилане
- косопад

- повишени чернодробни ензими

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- намаляване на броя на белите кръвни клетки (които помагат в борбата с инфекциите)
- кървене може да възникне в стомаха или червата, от мозъка, от ректума, от пениса/вагината или пикочните пътища (вкл. кръв в урината, която оцветява урината в розово или червено), или под кожата
- намаляване на нивото на хемоглобина в кръвта (веществото в червените кръвни клетки)
- намаляване на процента на кръвните клетки
- сърбеж
- кашлица с кръв или оцветена с кръв храчка
- болки в корема или стомаха
- възпаление на хранопровода и стомаха
- алергична реакция
- затруднено преглъщане
- пожълтяване на кожата или бялото на очите, причинено от проблеми с черния дроб или кръвта

С неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни):

- недостиг на бели кръвни клетки (които помагат в борбата с инфекциите)
- сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замайване
- сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето или гърлото
- затруднено дишане или хрипове
- кървене
- кървене може да възникне в става или от нараняване, от хирургичен разрез или от мястото на въвеждане на инжекция или от мястото на въвеждане на катетър във вена
- кървене може да възникне от хеморойди
- язва на стомаха или червата (включително язва на хранопровода)
- отклонения в резултатите от лабораторните изследвания на чернодробната функция

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също така да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V*](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Дабигатран етексилат Teva

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка или блистера след „Годен до:“ или „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец .

За блистерите: Да не се съхранява над 30° C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Дабигатран етексилат Teva

- Активно вещество: дабигатран етексилат. Всяка твърда капсула съдържа 75 mg дабигатран етексилат (като мезилат).
- Други съставки: винена киселина, хидроксипропилцелулоза, талк и хипромелоза.
- Състав на капсулата: калиев хлорид, карагенан, титанов диоксид (E171) и хипромелоза.

Как изглежда Дабигатран етексилат Teva и какво съдържа опаковката

Дабигатран етексилат Teva 75 mg са капсули (приблизително 18 mm) с бяло непрозрачно капаче и бяло непрозрачно тяло, пълни със светложълти до жълтеникави пелети.

Дабигатран етексилат Teva се предлага в опаковки, съдържащи 10, 30 или 60 твърди капсули в алуминиево-алуминиеви блистери.

Дабигатран етексилат Teva се предлага в опаковки, съдържащи 10 x 1, 30 x 1 или 60 x 1 твърди капсули в алуминиеви перфорирани блистери с единични дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, Nº 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
ИСПАНИЯ

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A. /AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 2 489 95 85

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Tél: +49 731 402 02

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: (+36) 1 288 6400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 (0) 207 540 7117

Deutschland

ratiopharm GmbH
+49 (0) 731 402 02

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel.: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Hellas A.E.
Τηλ: +30 211 880 5000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel.: + 34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 (0) 207 540 7117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: + 354 550 3300

Italia

Teva Italia S.r.l
Tel.: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 211 880 5000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666
LVRA@teva.lt

Österreich

Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o
Telephone: +421257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 (0)42 12 11 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 (0) 207 540 7117

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

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

Листовка: информация за пациента

Дабигатран етексилат Teva 110 mg твърди капсули дабигатран етексилат (dabigatran etexilate)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да ви се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Дабигатран етексилат Teva и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Дабигатран етексилат Teva
3. Как да приемате Дабигатран етексилат Teva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Дабигатран етексилат Teva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Дабигатран етексилат Teva и за какво се използва

Дабигатран етексилат Teva съдържа активното вещество дабигатран етексилат и принадлежи към група лекарства, наречени антикоагуланти. То действа, като блокира вещество в организма, което участва в образуването на кръвни съсиреци.

Дабигатран етексилат Teva се използва при възрастни за:

- предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци във вените след протезиране на колянна или тазобедрената става.
- предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци в мозъка (инсулт) и други кръвоносни съдове в тялото, ако имате форма на неправилен сърдечен ритъм, наречена неклапно предсърдно мъждене, и поне един допълнителен рисков фактор.
- лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове и за предотвратяване на повторната им поява.

Дабигатран етексилат Teva се използва при деца за:

- разтваряне на вече образували се кръвни съсиреци и за предотвратяване на повторното им образуване.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Дабигатран етексилат Teva

Не приемайте Дабигатран етексилат Teva

- ако сте алергични към дабигатран етексилат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате силно намалена бъбречна функция.
- ако в момента имате кървене.
- ако имате заболяване на орган в тялото, което увеличава риска от сериозно кървене (напр. язва на стомаха, нараняване или кървене в мозъка, скорошна операция на мозъка или очите).

- ако имате повишена склонност към кървене. Това може да е вродено, с неизвестна причина или да се дължи на други лекарства.
- ако приемате лекарства за предотвратяване на съсирването на кръвта (напр. варфарин, ривароксабан, апиксабан или хепарин), освен при промяна на антикоагулантното лечение, докато Ви е поставен катетър във вена или артерия, който се промива с хепарин, за да го поддържа отворен, или в случай когато, за да се възстанови сърдечният Ви ритъм до нормален, се прилага една процедура, наречена катетърна аблация на предсърдно мъждене.
- ако имате силно намалена чернодробна функция или чернодробно заболяване, което може да доведе до смърт.
- ако приемате перорално кетоконазол или итраконазол - лекарства за лечение на гъбични инфекции.
- ако приемате перорално циклоспорин, лекарство за предотвратяване на отхвърлянето на органи след трансплантация.
- ако приемате дронедарон, лекарство, което се използва за лечение на неправилен сърдечен ритъм.
- ако приемате комбиниран продукт от глекапревир и пибрентасвир, противовирусно лекарство, използвано за лечение на хепатит С.
- ако Ви е поставена изкуствена сърдечна клапа, при което се налага непрекъснато разреждане на кръвта.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Дабигатран етексилат Teva. Може да се наложи да говорите с Вашия лекар и по време на лечението с това лекарство, ако имате симптоми или ако Ви предстои хирургична операция.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате или сте имали някакви болестни състояния или заболявания, по-специално някое от тези, включени в следния списък:

- ако имате повишен риск от кървене, като например:
 - ако наскоро сте имали кървене.
 - ако през последния месец хирургично Ви е взета проба от телесна тъкан за изследване (биопсия).
 - ако сте имали сериозно нараняване (напр. счупване на кост, нараняване на главата или друго нараняване, изискващо хирургично лечение).
 - ако страдате от възпаление на хранопровода или стомаха.
 - ако имате проблеми с рефлукс на стомашен сок в хранопровода.
 - ако приемате лекарства, които могат да увеличат риска от кървене. Вижте "Други лекарства и Дабигатран етексилат Teva" по-долу.
 - ако приемате противовъзпалителни лекарства като диклофенак, ибупрофен, пироксикам.
 - ако имате инфекция на сърцето (бактериален ендокардит).
 - ако знаете, че имате намалена бъбречна функция или страдате от дехидратация (симптомите включват чувство на жажда и отделяне на намалено количество тъмно оцветена (концентрирана)/урина, в която има пяна).
 - ако сте на възраст над 75 години.
 - ако сте възрастен пациент и тежите 50 kg или по-малко.
 - само ако се използва при деца: ако детето има инфекция около или в мозъка.
- ако сте имали инфаркт или ако сте диагностицирани със състояния, които увеличават риска от инфаркт.
- ако имате чернодробно заболяване, което е свързано с промени в кръвните изследвания. Употребата на това лекарство не се препоръчва в този случай.

Внимавайте особено много при употребата на Дабигатран етексилат Teva

- ако Ви предстои операция:

В този случай Дабигатран етексилат Teva ще трябва да бъде спрян временно поради повишен риск от кървене по време на и малко след операцията. Много е важно да приемате Дабигатран етексилат Teva преди и след операцията точно по времето, което Ви е казал Вашият лекар.

- ако операцията включва поставяне на катетър или инжекция в гръбначния стълб (напр. за епидурална или спинална анестезия или за облекчаване на болката):

- много е важно да приемате Дабигатран етексилат Teva преди и след операцията точно по времето, което Ви е казал Вашият лекар.
- незабавно уведомете Вашия лекар, ако получите изтръпване или слабост на краката или проблеми с червата или пикочния мехур след края на анестезията, тъй като е необходима спешна помощ.

- ако паднете или се нараните по време на лечението, особено ако си ударите главата. Моля, потърсете спешно медицинска помощ. Може да се наложи да бъдете прегледани от лекар, тъй като може да сте с повишен риск от кървене.

- ако знаете, че страдате от заболяване, наречено антифосфолипиден синдром (нарушение на имунната система, което води до повишен риск от образуване на кръвни съсиреци), кажете на Вашия лекар, който ще вземе решение дали е необходима промяна в лечението.

Други лекарства и Дабигатран етексилат Teva

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. По-специално **трябва да уведомите Вашия лекар преди да приемете Дабигатран етексилат Teva, ако приемате някое от изброените по-долу лекарства:**

- Лекарства за намаляване на съсирването на кръвта (напр. варфарин, фенпрокумон, аценокумарол, хепарин, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор, ривароксабан, ацетилсалицилова киселина)
- Лекарства за лечение на гъбични инфекции (напр. кетоконазол, итраконазол), освен ако не се прилагат само върху кожата.
- Лекарства за лечение на нарушен сърдечен ритъм (напр. амиодарон, дронедазон, хинидин, верапамил). Ако приемате лекарства, съдържащи амиодарон, хинидин или верапамил, Вашият лекар може да Ви каже да използвате намалена доза Дабигатран етексилат Teva в зависимост от състоянието, за което Ви е предписан. Вижте точка 3.
- Лекарства за предотвратяване на отхвърлянето на органа след трансплантация (напр. такролимус, циклоспорин)
- Комбиниран продукт от глекапревир и пибрентасвир (антивирусно лекарство, използвано за лечение на хепатит С)
- Противовъзпалителни и болкоуспокояващи лекарства (напр. ацетилсалицилова киселина, ибупрофен, диклофенак)
- Жълт кантарион, растително лекарство за депресия
- Антидепресанти, наречени селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина или инхибитори на обратното захващане на серотонин и норепинефрин
- Рифампицин или кларитромицин (два антибиотика)
- Антивирусни лекарства за СПИН (напр. ритонавир)
- Някои лекарства за лечение на епилепсия (напр. карбамазепин, фенитоин)

Бременност и кърмене

Не са известни ефектите на Дабигатран етексилат Teva върху бременността и нероденото дете. Не трябва да приемате това лекарство, ако сте бременна, освен ако Вашият лекар не Ви

посъветва, че това е безопасно. Ако сте жена в детеродна възраст, трябва да избягвате забременяване, докато приемате Дабигатран етексилат Teva.

Не трябва да кърмите, докато приемате Дабигатран етексилат Teva.

Шофиране и работа машини

Не са известни ефекти на Дабигатран етексилат Teva върху способността за шофиране или работа с машини.

3. Как да приемате Дабигатран етексилат Teva

Капсулите Дабигатран етексилат Teva могат да се използват при възрастни и деца на възраст 8 години или повече, които могат да гълтат капсулите цели.

- Други лекарствени форми могат да бъдат по-подходящи за приложение при тази популация, като например обвити гранули, които могат да се използват при деца на възраст под 12 години, веднага щом детето е в състояние да поглъща мека храна.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Консултирайте се с Вашия лекар, ако не сте сигурни.

Приемайте Дабигатран етексилат Teva, както е препоръчано при следните заболявания:

Предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци след протезиране на колянна или тазобедрената става

Препоръчителната доза е **220 mg веднъж дневно** (приема се като 2 капсули от 110 mg). Ако **бъбречната Ви функция е намалена** повече от наполовина или ако сте на **75 години или повече**, препоръчителната доза е **150 mg веднъж дневно** (приема се като 2 капсули от 75 mg).

Ако приемате лекарства, съдържащи **амиодарон, хинидин или верапамил**, препоръчителната доза е **150 mg веднъж дневно** (приема се като 2 капсули от 75 mg).

Ако приемате лекарства, съдържащи **верапамил**, и **бъбречната Ви функция е намалена** повече от наполовина, трябва да бъдете лекувани с намалена доза от **75 mg** Дабигатран етексилат Teva, тъй като рискът от кървене може да се увеличи.

И при двата вида протезиране лечението не трябва да започва, ако има кървене от мястото на операцията. Ако лечението не може да започне в до деня след операцията, приемът трябва да започне с 2 капсули веднъж дневно.

След протезиране на колянната става

Трябва да започнете лечението с Дабигатран етексилат Teva в рамките на 1-4 часа след приключване на операцията, като приемете една капсула. След това трябва да се приемат по две капсули веднъж дневно в продължение на общо 10 дни.

След протезиране на тазобедрената става

Трябва да започнете лечението с Дабигатран етексилат Teva в рамките на 1-4 часа след приключване на операцията, като приемете една капсула. След това трябва да се приемат по две капсули веднъж дневно в продължение на общо 28- 35 дни.

Предотвратяване на запушването на кръвоносен съд в мозъка или тялото от кръвен съсирек, образуван вследствие на нарушен сърдечен ритъм и лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове, включително предотвратяване на повторната им поява

Препоръчителната доза е 300 mg, приемана като **една капсула от 150 mg два пъти дневно**.

Ако сте **на 80 или повече години**, препоръчителната доза е 220 mg, приемана като **една капсула от 110 mg два пъти дневно**.

Ако приемате **лекарства, съдържащи верапамил**, трябва да се лекувате с намалена доза от 220 mg Дабигатран етексилат Teva, приемана като **една капсула от 110 mg два пъти дневно**, тъй като рискът от кървене може да се повиши.

Ако имате **потенциално по-висок риск от кървене**, Вашият лекар може да реши да Ви предпише доза от 220 mg, приемана като **една капсула от 110 mg два пъти дневно**.

Можете да продължите да приемате това лекарство, когато се налага сърдечният Ви ритъм да се възстанови до нормален чрез една процедура, наречена кардиоверзио. Приемайте Дабигатран етексилат Teva, както Ви е казал Вашият лекар.

Ако в кръвоносен съд е поставено медицинско изделие (стент), за да го поддържа отворен при процедура, наречена перкутанна коронарна интервенция със стентирание, можете да бъдете лекувани с Дабигатран етексилат Teva, след като Вашият лекар прецени, че е постигнат нормален контрол на кръвосъсирването. Приемайте Дабигатран етексилат Teva, както Ви е казал Вашият лекар.

Лечение на кръвни съсиреци и предотвратяване на повторната им поява при деца

Дабигатран етексилат Teva трябва да се приема два пъти дневно, една доза сутрин и една доза вечер, приблизително по едно и също време всеки ден. Интервалът между дозите трябва да бъде възможно най-близък до 12 часа.

Препоръчителната доза зависи от теглото и възрастта. Вашият лекар ще определи правилната доза. Вашият лекар може да коригира дозата с напредване на лечението. Продължавайте да използвате всички други лекарства, освен ако Вашият лекар не Ви каже да спрете употребата на някои от тях.

Таблица 1 показва единичните и общите дневни дози на Дабигатран етексилат Teva в милиграми (mg). Дозите зависят от теглото в килограми (kg) и възрастта в години на пациента.

Таблица 1: Таблица за дозиране на Дабигатран етексилат Teva капсули

Комбинации тегло/възраст		Единична доза в mg	Обща дневна доза в mg
Тегло в kg	Възраст в години		
11 до под 13 kg	8 до под 9 години	75	150
13 до под 16 kg	8 до под 11 години	110	220
16 до под 21 kg	8 до под 14 години	110	220
21 до под 26 kg	8 до под 16 години	150	300
26 до под 31 kg	8 до под 18 години	150	300

31 до под 41 kg	8 до под 18 години	185	370
41 до под 51 kg	8 до под 18 години	220	440
51 до под 61 kg	8 до под 18 години	260	520
61 до под 71 kg	8 до под 18 години	300	600
71 до под 81 kg	8 до под 18 години	300	600
81 kg или повече	10 до под 18 години	300	600

Единични дози, изискващи комбинации от повече от една капсула:

300 mg: две капсули от 150 mg или

четири капсули от 75 mg

260 mg: една капсула от 110 mg плюс една капсула от 150 mg или

една капсула от 110 mg плюс две капсули от 75 mg

220 mg: две капсули от 110 mg

185 mg: една капсула от 75 mg плюс една капсула от 110 mg

150 mg: една капсула от 150 mg или

две капсули от 75 mg

Как да приемате Дабигатран етексилат Teva

Дабигатран етексилат Teva може да се приема със или без храна. Капсулата трябва да се гълта цяла с чаша вода, за да се осигури достигането до стомаха. Не чупете, не дъвчете и не вадете пелетите от капсулата, тъй като това може да увеличи риска от кървене.

Промяна на антикоагулантното лечение

Без конкретни указания от Вашия лекар не променяйте антикоагулантното си лечение.

Ако сте приели повече от необходимата доза Дабигатран етексилат Teva

Приемът на прекалено голяма доза от това лекарство увеличава риска от кървене. Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако сте приели твърде много капсули. Налице са възможности за специфично лечение.

Ако сте пропуснали да приемете Дабигатран етексилат Teva

Предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци след операция за смяна на коляното или тазобедрената става

Продължете с останалите дневни дози Дабигатран етексилат Teva по същото време на следващия ден. Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Употреба при възрастни: Профилактика на запушване на кръвоносен съд в мозъка или тялото от кръвен съсирек, образуван вследствие на нарушен сърдечен ритъм, и лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове, включително предотвратяване на повторната им поява

Употреба при деца: Лечение на кръвни съсиреци и предотвратяване на повторната им поява

Пропуснатата доза може да се приеме до 6 часа преди времето за прием на следващата доза. Пропуснатата доза не трябва да се приема, ако оставащото време до следващата доза е по-малко от 6 часа. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Дабигатран етексилат Teva

Приемайте Дабигатран етексилат Teva точно както е предписано. Не спирайте приема на това лекарство, без да сте се посъветвали с Вашия лекар, тъй като рискът от образуване на кръвен

съсирек може да бъде по-висок, ако спрете лечението твърде рано. Свържете се с Вашия лекар, ако имате лошо храносмилане след прием на Дабигатран етексилат Teva. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Дабигатран етексилат Teva влияе върху съсирването на кръвта, така че повечето нежелани реакции са свързани с признаци като синини или кървене. Възможно е да се появи голямо или тежко кървене, те представляват най-сериозните нежелани реакции и независимо от мястото на възникване могат да доведат инвалидизиране, животозастрашаващо състояние или дори до смърт. В някои случаи това кървене може да не е видимо

Ако получите кървене, което не спира само, или ако имате признаци на прекомерно кървене (изключителна слабост, умора, бледност, замаяност, главоболие или необяснимо подуване), незабавно се консултирайте с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да Ви проследява по-строго или да промени Вашето лечение.

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако получите сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замаяност.

Възможните нежелани реакции са изброени по-долу, групирани по това колко често се появяват.

Предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци след операция за смяна на колянна или тазобедрената става

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- намаляване на нивото на хемоглобина в кръвта (веществото в червените кръвни клетки)
- отклонения в резултатите от лабораторните изследвания на чернодробната функция

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- кървене може да възникне е от носа, от стомаха или червата, от пениса/вагината или пикочните пътища (включително кръв в урината, която оцветява урината в розово или червено), от хемороиди, от ректума, под кожата, в ставата, от или след нараняване или след операция.
- образуване на кръвонасядане или синини след операция
- кръв в изпражненията, установена чрез лабораторен тест
- намаляване на броя на червените кръвни клетки в кръвта
- намаляване на процента на кръвните клетки
- алергична реакция
- повръщане
- често изхождане на кашави или воднисти изпражнения
- гадене
- секрция от раната (отделяне на течност от оперативна рана)
- повишени чернодробни ензими
- пожълтяване на кожата или бялото на очите, причинено от проблеми с черния дроб или кръвта.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- кървене
- кървенето може да възникне в мозъка, от хирургичен разрез, от мястото на въвеждане на поставяне или от мястото на въвеждане на катетър във вена.
- отделяне на кръвениста течност от мястото на поставяне на венозен катетър
- кашлица с кръв или оцветена с кръв храчка

- намаляване на броя на тромбоцитите в кръвта
- намаляване на броя на червените кръвни клетки в кръвта след операция
- сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замайване
- сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето или гърлото
- кожен обрив с тъмночервени, надигнати, сърбящи пъпки, в резултат на алергична реакция
- внезапна промяна в цвета и вида на кожата
- сърбеж
- язва на стомаха или червата (включително язва на хранопровода)
- възпаление на хранопровода и стомаха
- връщане на стомашни сокове в хранопровода
- коремна болка или болка в стомаха
- лошо храносмилане
- затруднено преглъщане
- отделяне на течност от раната
- отделяне на течност от раната след операция

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- затруднено дишане или хрипове
- намаляване на броя или дори липса на бели кръвни клетки (които помагат в борбата с инфекциите)
- косопад

Предотвратяване на запушването на кръвоносен съд в мозъка или тялото от кръвен съсирек, образуван вследствие на нарушен сърдечен ритъм

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- кървене може да възникне от носа, в стомаха или червата, от пениса/ влагалището или пикочните пътища (включително кръв в урината, която оцветява урината в розово или червено), или под кожата.
- намаляване на броя на червените кръвни клетки в кръвта
- коремна болка или болка в стомаха
- нарушено храносмилане
- често изхождане на кашави или воднисти изпражнения
- гадене

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- кървене
- кървене може да възникне от хемороиди, от ректума или в мозъка.
- образуване на кръвонасядане
- кашлица с кръв или оцветена с кръв храчка
- намаляване на броя на тромбоцитите в кръвта
- намаляване на нивото на хемоглобина в кръвта (веществото в червените кръвни клетки).
- алергична реакция
- внезапна промяна в цвета и вида на кожата
- сърбеж
- язва на стомаха или червата (включително язва на хранопровода)
- възпаление на хранопровода и стомаха
- връщане на стомашни сокове в хранопровода
- повръщане
- затруднено преглъщане
- отклонения в резултатите от лабораторните изследвания на чернодробната функция

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- кървене може да възникне в става, от хирургичен разрез, от нараняване, от мястото на поставяне на инжекция или от мястото на въвеждане на катетър във вена
- сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замайване
- сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето или гърлото
- кожен обрив с тъмночервени, надигнати, сърбящи пъпки, в резултат на алергична реакция
- намаляване на процента на кръвните клетки.
- повишени чернодробни ензими
- пожълтяване на кожата или бялото на очите, причинено от проблеми с черния дроб или кръвта.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- затруднено дишане или хрипове
- намаляване на броя или дори липса на бели кръвни клетки (които помагат в борбата с инфекциите)
- косопад

В клинично проучване честотата на сърдечните пристъпи с Дабигатран етексилат Тева е многократно по-висока, отколкото с варфарин. Общата честота на поява е била ниска.

Лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове, включително предотвратяване на повторната им поява

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- кървене може да възникне от носа, в стомаха или червата, от ректума, от пениса/влагалището или пикочните пътища (включително кръв в урината, която оцветява урината в розово или червено) или под кожата.
- лошо храносмилане

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- кървене
- кървене може да възникне в става или от нараняване
- кървене може да възникне от хемороиди
- намаляване на броя на червените кръвни клетки в кръвта
- образуване на кръвонасядане
- кашлица с кръв или оцветена с кръв храчка
- алергична реакция
- внезапна промяна в цвета и вида на кожата
- сърбеж
- язва на стомаха или червата (включително язва на хранопровода)
- възпаление на хранопровода и стомаха
- връщане на стомашни сокове в хранопровода
- гадене
- повръщане
- коремна болка или болка в стомаха
- често изхождане на кашави или воднисти изпражнения
- отклонения в резултатите от лабораторните изследвания на чернодробната функция
- повишени чернодробни ензими

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- кървене може да възникне от хирургичен разрез, от мястото на въвеждане на инжекция, от мястото на въвеждане на катетър във вена или от мозъка
- намаляване на броя на тромбоцитите в кръвта
- сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замайване
- сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето или гърлото
- кожен обрив с тъмночервени, надигнати, сърбящи пъпки, в резултат на алергична реакция
- затруднено преглъщане

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- затруднено дишане или хрипове
- намаляване на нивото на хемоглобина в кръвта (веществото в червените кръвни клетки)
- намаляване на процента на кръвните клетки
- намаляване на броя или дори липса на бели кръвни клетки (които помагат в борбата с инфекциите)
- пожълтяване на кожата или бялото на очите, причинено от проблеми с черния дроб или кръвта
- косопад

В проучване честотата на възникване на инфаркт на миокарда при приложение на Дабигатран етексилат Тева е по-висока, отколкото при приложение на варфарин. Общата честота на поява е била ниска. Не е наблюдаван дисбаланс в честотата на възникване на инфаркт на миокарда при пациенти, лекувани с дабигатран, в сравнение с пациенти, лекувани с плацебо.

Лечение на кръвни съсиреци и предотвратяване на повторната им поява при деца

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- спад в броя на червените кръвни клетки
- спад в броя на тромбоцитите в кръвта
- кожен обрив, който се отличава с тъмночервени, надигнати, сърбящи пъпки, причинени от алергична реакция
- внезапна промяна на кожата, която засяга нейния цвят и външен вид
- образуване на кръвонасядане
- кървене от носа
- връщане на стомашен сок в хранопровода
- повръщане
- гадене
- често изхождане на кашави или воднисти изпражнения
- лошо храносмилане
- косопад
- повишени чернодробни ензими

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- намаляване на броя на белите кръвни клетки (които помагат в борбата с инфекциите)
- кървене може да възникне в стомаха или червата, от мозъка, от ректума, от пениса/вагината или пикочните пътища (вкл. кръв в урината, която оцветява урината в розово или червено), или под кожата
- намаляване на нивото на хемоглобина в кръвта (веществото в червените кръвни клетки).
- намаляване на процента на кръвните клетки
- сърбеж
- кашлица с кръв или оцветена с кръв храчка
- болки в корема или стомаха
- възпаление на хранопровода и стомаха

- алергична реакция
- затруднено преглъщане
- пожълтяване на кожата или бялото на очите, причинено от проблеми с черния дроб или кръвта

С неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни):

- недостиг на бели кръвни клетки (които помагат в борбата с инфекциите)
- сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замайване
- сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето или гърлото
- затруднено дишане или хрипове
- кървене
- кървене може да възникне в ставата или от нараняване, от хирургичен разрез или от мястото на въвеждане на инжекция или от мястото на въвеждане на катетър във вена
- кървене може да възникне от хемороиди
- язва на стомаха или червата (включително язва на хранопровода)
- отклонения в резултатите от лабораторните изследвания на чернодробната функция

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също така да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в **Приложение V***. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Дабигатран етексилат Teva

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка или блистера след „Годен до:“ или „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец .

За блистерите: Да не се съхранява над 30° C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Дабигатран етексилат Teva

- Активно вещество: дабигатран етексилат. Всяка твърда капсула съдържа 110 mg дабигатран етексилат (като мезилат).
- Други съставки: винена киселина, хидроксипропилцелулоза, талк и хипромелоза.
- Състав на капсулата: индиго кармин (E132), калиев хлорид, карагенан, титанов диоксид (E171) и хипромелоза.

Как изглежда Дабигатран етексилат Teva и какво съдържа опаковката

Дабигатран етексилат Teva 110 mg са капсули (приблизително 19 mm) със светлосиньо непрозрачно капаче и светлосиньо непрозрачно тяло, пълни с бели до жълтеникави пелети.

Дабигатран етексилат Teva се предлага в опаковки, съдържащи 10, 30, 60 или 180 твърди капсули в алуминиево-алуминиеви блистери.

Дабигатран етексилат Тева се предлага в опаковки, съдържащи 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 или 180 x 1 твърди капсули в алуминиеви перфорирани блистери с единични дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, Nº 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
ИСПАНИЯ

За всякаква информация относно това лекарство, моля, свържете се с местния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A. /AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 2 489 95 85

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Tél: +49 731 402 02

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: (+36) 1 288 6400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 (0) 207 540 7117

Deutschland

ratiopharm GmbH
+49 (0) 731 402 02

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel.: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Hellas A.E.
Τηλ: +30 211 880 5000

Österreich

Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel.: + 34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 (0) 207 540 7117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: + 354 550 3300

Italia

Teva Italia S.r.l
Tel.: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 211 880 5000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666
LVRA@teva.lt

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o
Telephone: +421257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 (0)42 12 11 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 (0) 207 540 7117

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

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

Листовка: информация за пациента

Дабигатран етексилат Teva 150 mg твърди капсули дабигатран етексилат (dabigatran etexilate)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да ви се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Дабигатран етексилат Teva и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Дабигатран етексилат Teva
3. Как да приемате Дабигатран етексилат Teva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Дабигатран етексилат Teva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Дабигатран етексилат Teva и за какво се използва

Дабигатран етексилат Teva съдържа активното вещество дабигатран етексилат и принадлежи към група лекарства, наречени антикоагуланти. То действа, като блокира вещество в организма, което участва в образуването на кръвни съсиреци.

Дабигатран етексилат Teva се използва при възрастни за:

- предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци в мозъка (инсулт) и други кръвоносни съдове в тялото, ако имате форма на неправилен сърдечен ритъм, наречена неклапно предсърдно мъждене, и поне един допълнителен рисков фактор.
- лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове, и за предотвратяване на повторната им поява.

Дабигатран етексилат Teva се използва при деца за:

- разтваряне на вече образували се кръвни съсиреци и за предотвратяване на повторното им образуване.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Дабигатран етексилат Teva

Не приемайте Дабигатран етексилат Teva

- ако сте алергични към дабигатран етексилат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате силно намалена бъбречна функция.
- ако в момента имате кървене..
- ако имате заболяване на орган в тялото, което увеличава риска от сериозно кървене (напр. язва на стомаха, нараняване или кървене в мозъка, скорошна операция на мозъка или очите).

- ако имате повишена склонност към кървене. Това може да е вродено, с неизвестна причина или да се дължи на други лекарства.
- ако приемате лекарства за предотвратяване на съсирването на кръвта (напр. варфарин, ривароксабан, апиксабан или хепарин), освен при смяна на антикоагулантното лечение, докато Ви е поставен катетър във вена или артерия, който се промива с хепарин, за да го поддържа отворен, или в случай когато, за да се възстанови сърдечният Ви ритъм до нормален, се прилага една процедура, наречена катетърна аблация на предсърдно мъждене.
- ако имате силно намалена чернодробна функция или чернодробно заболяване, което може да доведе до смърт.
- ако приемате перорално кетоконазол или итраконазол - лекарства за лечение на гъбични инфекции.
- ако приемате перорално циклоспорин, лекарство за предотвратяване на отхвърлянето на органи след трансплантация.
- ако приемате дронедарон, лекарство, което се използва за лечение на неправилен сърдечен ритъм.
- ако приемате комбиниран продукт от глекапревир и пибрентасвир, противовирусно лекарство, използвано за лечение на хепатит С.
- ако Ви е поставена изкуствена сърдечна клапа, при което се налага непрекъснато разреждане на кръвта.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Дабигатран етексилат Teva. Може да се наложи да говорите с Вашия лекар и по време на лечението с това лекарство, ако имате симптоми или ако Ви предстои хирургична операция.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате или сте имали някакви болестни състояния или заболявания, по-специално някое от тези, включени в следния списък:

- ако имате повишен риск от кървене, като например:
 - ако наскоро сте имали кървене.
 - ако през последния месец хирургично Ви е взета проба от телесна тъкан за изследване (биопсия).
 - ако сте имали сериозно нараняване (напр. счупване на кост, нараняване на главата или друго нараняване, изискващо хирургично лечение).
 - ако страдате от възпаление на хранопровода или стомаха.
 - ако имате проблеми с рефлукс на стомашен сок в хранопровода.
 - ако приемате лекарства, които могат да увеличат риска от кървене. Вижте "Други лекарства и Дабигатран етексилат Teva" по-долу.
 - ако приемате противовъзпалителни лекарства като диклофенак, ибупрофен, пироксикам.
 - ако имате инфекция на сърцето (бактериален ендокардит).
 - ако знаете, че имате намалена бъбречна функция или страдате от дехидратация (симптомите включват чувство на жажда и отделяне на намалено количество тъмно оцветена (концентрирана)/урина, в която има пяна).
 - ако сте на възраст над 75 години.
 - ако сте възрастен пациент и тежите 50 kg или по-малко.
 - само ако се използва при деца: ако детето има инфекция около или в мозъка.
- ако сте имали инфаркт или ако сте диагностицирани със състояния, които увеличават риска от инфаркт.
- ако имате чернодробно заболяване, което е свързано с промени в кръвните изследвания. Употребата на това лекарство не се препоръчва в този случай.

Внимавайте особено много при употребата на Дабигатран етексилат Тева

- ако Ви предстои операция:

В този случай Дабигатран етексилат Тева ще трябва да бъде спрян временно поради повишен риск от кървене по време на и малко след операцията. Много е важно да приемате Дабигатран етексилат Тева преди и след операцията точно по времето, което Ви е казал Вашият лекар.

- ако операцията включва поставяне на катетър или инжекция в гръбначния стълб (напр. за епидурална или спинална анестезия или за облекчаване на болката):

- много е важно да приемате Дабигатран етексилат Тева преди и след операцията точно по времето, което Ви е казал Вашият лекар.
- незабавно уведомете Вашия лекар, ако получите изтръпване или слабост на краката или проблеми с червата или пикочния мехур след края на анестезията, тъй като е необходима спешна помощ.

- ако паднете или се нараните по време на лечението, особено ако си ударите главата. Моля, потърсете спешно медицинска помощ. Може да се наложи да бъдете прегледани от лекар, тъй като може да сте повишен риск от кървене.

- ако знаете, че страдате от заболяване, наречено антифосфолипиден синдром (нарушение на имунната система, което води до повишен риск от образуване на кръвни съсиреци), кажете на Вашия лекар, който ще вземе решение дали е необходима промяна в лечението.

Други лекарства и Дабигатран етексилат Тева

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. По-специално **трябва да уведомите Вашия лекар преди да приемете Дабигатран етексилат Тева, ако приемате някое от изброените по-долу лекарства:**

- Лекарства за намаляване на съсирването на кръвта (напр. варфарин, фенпрокумон, аценокумарол, хепарин, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор, ривароксабан, ацетилсалицилова киселина)
- Лекарства за лечение на гъбични инфекции (напр. кетоконазол, итраконазол), освен ако не се прилагат само върху кожата.
- Лекарства за лечение на нарушен сърдечен ритъм (напр. амиодарон, дронедарон, хинидин, верапамил). Ако приемате лекарства, съдържащи верапамил, Вашият лекар може да Ви каже да използвате намалена доза Дабигатран етексилат Тева в зависимост от състоянието, за което Ви е предписан. Вижте точка 3.
- Лекарства за предотвратяване на отхвърлянето на органа след трансплантация (напр. такролимус, циклоспорин)
- Комбиниран продукт от глекапревир и пибрентасвир (антивирусно лекарство, използвано за лечение на хепатит С)
- Противовъзпалителни и болкоуспокояващи лекарства (напр. ацетилсалицилова киселина, ибупрофен, диклофенак)
- Жълт кантарион, растително лекарство за депресия
- Антидепресанти, наречени селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина или инхибитори на обратното захващане на серотонин и нореpineфрин
- Рифампицин или кларитромицин (два антибиотика)
- Антивирусни лекарства за СПИН (напр. ритонавир)
- Някои лекарства за лечение на епилепсия (напр. карбамазепин, фенитоин)

Бременност и кърмене

Не са известни ефектите на Дабигатран етексилат Teva върху бременността и нероденото дете. Не трябва да приемате това лекарство, ако сте бременна, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва, че това е безопасно. Ако сте жена в детеродна възраст, трябва да избягвате забременяване, докато приемате Дабигатран етексилат Teva.

Не трябва да кърмите, докато приемате Дабигатран етексилат Teva.

Шофиране и работа с машини

Не са известни ефекти на Дабигатран етексилат Teva върху способността за шофиране или работа с машини.

3. Как да приемате Дабигатран етексилат Teva

Капсулите дабигатран етексилат Teva могат да се използват при възрастни и деца на възраст 8 години или повече, които могат да гълтат капсулите цели.

- Други лекарствени форми могат да бъдат по-подходящи за приложение при тази популация, като например обвити гранули, които могат да се използват при деца на възраст под 12 години, веднага щом детето е в състояние да поглъща мека храна.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Консултирайте се с Вашия лекар, ако не сте сигурни.

Приемайте Дабигатран етексилат Teva, както е препоръчано при следните заболявания:

Предотвратяване на запушването на кръвоносен съд в мозъка или тялото от кръвен съсирек, образуван вследствие на нарушен сърдечен ритъм и лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове, включително предотвратяване на повторната им поява

Препоръчителната доза е 300 mg, приемана като една капсула от 150 mg два пъти дневно.

Ако сте **на 80 или повече години**, препоръчителната доза е 220 mg, приета като една капсула от 110 mg два пъти дневно.

Ако приемате **лекарства, съдържащи верапамил**, трябва да се лекувате с намалена доза от 220 mg Дабигатран етексилат Teva, приемана като **една капсула от 110 mg два пъти дневно**, тъй като рискът от кръвене може да се повиши.

Ако имате **потенциално по-висок риск от кръвене**, Вашият лекар може да реши да Ви предпише доза от 220 mg, приемана като **една капсула от 110 mg два пъти дневно**.

Можете да продължите да приемате това лекарство, ако сърдечният Ви ритъм трябва да се възстанови до нормално състояние чрез процедура, наречена кардиоверсия, или чрез процедура, наречена катетърна аблация при предсърдно мъждене. Приемайте Дабигатран етексилат Teva, както Ви е казал Вашият лекар.

Ако в кръвоносен съд е поставено медицинско изделие (стент), за да го поддържа отворен при процедура, наречена перкутанна коронарна интервенция със стентирание, можете да бъдете лекувани с Дабигатран етексилат Teva, след като Вашият лекар прецени, че е постигнат нормален контрол на кръвосъсирването. Приемайте Дабигатран етексилат Teva, както Ви е казал Вашият лекар.

Лечение на кръвни съсиреци и предотвратяване на повторната им поява при деца

Дабигатран етексилат Тева трябва да се приема два пъти дневно, една доза сутрин и една доза вечер, приблизително по едно и също време всеки ден. Интервалът между дозите трябва да бъде възможно най-близък до 12 часа.

Препоръчителната доза зависи от теглото и възрастта. Вашият лекар ще определи правилната доза. Вашият лекар може да коригира дозата с напредване на лечението. Продължавайте да използвате всички други лекарства, освен ако Вашият лекар не Ви каже да спрете употребата на някои от тях.

Таблица 1 показва единичните и общите дневни дози на Дабигатран етексилат Тева в милиграми (mg). Дозите зависят от теглото в килограми (kg) и възрастта в години на пациента.

Таблица 1: Таблица за дозиране на Дабигатран етексилат Тева капсули

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

Единични дози, изискващи комбинации от повече от една капсула:

300 mg: две капсули от 150 mg или

четири капсули от 75 mg

260 mg: една капсула от 110 mg плюс една капсула от 150 mg или

една капсула от 110 mg плюс две капсули от 75 mg

220 mg: две капсули от 110 mg

185 mg: една капсула от 75 mg плюс една капсула от 110 mg

150 mg: една капсула от 150 mg или

две капсули от 75 mg

Как да приемате Дабигатран етексилат Тева

Дабигатран етексилат Тева може да се приема със или без храна. Капсулата трябва да се гълта цяла с чаша вода, за да се осигури достигането до стомаха. Не чупете, не дъвчете и не вадете пелетите точкаот капсулата, тъй като това може да увеличи риска от кървене.

Промяна на антикоагулантното лечение

Без конкретни указания от Вашия лекар не променяйте антикоагулантното си лечение.

Ако сте приели повече от необходимата доза Дабигатран етексилат Тева

Приемът на прекалено голяма доза от това лекарство увеличава риска от кървене. Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако сте приели твърде много капсули. Налице са възможности за специфично лечение.

Ако сте пропуснали да приемете Дабигатран етексилат Teva

Пропуснатата доза може да се приеме до 6 часа преди времето за прием на следващата доза. Пропуснатата доза не трябва да се приема, ако оставащото време до следващата доза по-малко от 6 часа. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Дабигатран етексилат Teva

Приемайте Дабигатран етексилат Teva точно както е предписано. Не спирайте приема на това лекарство, без да сте се посъветвали с Вашия лекар, тъй като рискът от образуване на кръвен съсирек може да бъде по-висок, ако спрете лечението твърде рано. Свържете се с Вашия лекар, ако имате лошо храносмилане след прием на Дабигатран етексилат Teva.

Ако имате някакви допълнителни въпроси свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Дабигатран етексилат Teva влияе върху съсирването на кръвта, така че повечето нежелани реакции са свързани с признаци като синини или кръвене. Възможно е да се появи голямо или тежко кръвене, те представляват най-сериозните нежелани реакции и независимо от мястото на възникване могат да доведат инвалидизиране, животозастрашаващо състояние или дори до смърт. В някои случаи това кръвене може да не е видимо.

Ако получите кръвене, което не спира само, или ако имате признаци на прекомерно кръвене (изключителна слабост, умора, бледност, замаяност, главоболие или необяснимо подуване), незабавно се консултирайте с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да Ви проследява по-строго или да промени Вашето лечение.

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако получите сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замаяност.

Възможните нежелани реакции са изброени по-долу, групирани по това колко често се появяват.

Предотвратяване на запушването на кръвоносен съд в мозъка или тялото от кръвен съсирек, образуван вследствие на нарушен сърдечен ритъм

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- кръвене може да възникне от носа, в стомаха или червата, от пениса/влагалището или пикочните пътища (включително кръв в урината, която оцветява урината в розово или червено), или под кожата
- намаляване на броя на червените кръвни клетки в кръвта
- коремна болка или болка в стомаха
- нарушено храносмилане
- често изхождане на кашави или воднисти изпражнения
- гадене

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- кръвене
- кръвене може да възникне от хемороиди, от ректума или в мозъка.
- образуване на кръвонасядане
- кашлица с кръв или оцветена с кръв храчка

- намаляване на броя на тромбоцитите в кръвта
- намаляване на нивото на хемоглобина в кръвта (веществото в червените кръвни клетки).
- алергична реакция
- внезапна промяна в цвета и вида на кожата
- сърбеж
- язва на стомаха или червата (включително язва на хранопровода)
- възпаление на хранопровода и стомаха
- връщане на стомашни сокове в хранопровода
- повръщане
- затруднено преглъщане
- отклонения в резултатите от лабораторните изследвания на чернодробната функция

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- кръвене може да възникне в става, от хирургичен разрез, от нараняване, от мястото на поставяне на инжекция или от мястото на въвеждане на катетър във вена
- сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замайване
- сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето или гърлото
- кожен обрив с тъмночервени, надигнати, сърбящи пъпки, в резултат на алергична реакция
- намаляване на процента на кръвните клетки.
- повишени чернодробни ензими
- пожълтяване на кожата или бялото на очите, причинено от проблеми с черния дроб или кръвта.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- затруднено дишане или хрипове
- намаляване на броя или дори липса на бели кръвни клетки (които помагат в борбата с инфекциите).
- косопад

В клинично проучване честотата на сърдечните пристъпи с Дабигатран етексилат Teva е многократно по-висока, отколкото с варфарин. Общата честота на поява е била ниска.

Лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове, включително предотвратяване на повторната им поява

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- кръвене може да възникне от носа, в стомаха или червата, от ректума, от пениса/влагалището или пикочните пътища (включително кръв в урината, която оцветява урината в розово или червено) или под кожата.
- лошо храносмилане

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- кръвене
- кръвене може да възникне в става или от нараняване
- кръвене може да възникне от хемороиди
- намаляване на броя на червените кръвни клетки в кръвта
- образуване на кръвонасядане
- кашлица с кръв или оцветена с кръв храчка
- алергична реакция
- внезапна промяна в цвета и вида на кожата
- сърбеж
- язва на стомаха или червата (включително язва на хранопровода)

- възпаление на хранопровода и стомаха
- връщане на стомашни сокове в хранопровода
- гадене
- повръщане
- коремна болка или болка в стомаха
- често изхождане на кашави или воднисти изпражнения
- отклонения в резултатите от лабораторните изследвания на чернодробната функция
- повишени чернодробни ензими

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- кървене може да възникне от хирургичен разрез, от мястото на въвеждане на инжекция, от мястото на въвеждане на катетър във вена или от мозъка
- намаляване на броя на тромбоцитите в кръвта
- сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замайване
- сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето или гърлото
- кожен обрив с тъмночервени, надигнати, сърбящи пъпки, в резултат на алергична реакция
- затруднено преглъщане

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- затруднено дишане или хрипове
- намаляване на нивото на хемоглобина в кръвта (веществото в червените кръвни клетки)
- намаляване на процента на кръвните клетки
- намаляване на броя или дори липса на бели кръвни клетки (които помагат в борбата с инфекциите)
- пожълтяване на кожата или бялото на очите, причинено от проблеми с черния дроб или кръвта
- косопад

В проучване честотата на възникване на инфаркт на миокарда при приложение на Дабигатран етексилат Тева е по-висока, отколкото при приложение на варфарин. Общата честота на поява е била ниска. Не е наблюдаван дисбаланс в честотата на възникване на инфаркт на миокарда при пациенти, лекувани с дабигатран, в сравнение с пациенти, лекувани с плацебо.

Лечение на кръвни съсиреци и предотвратяване на повторната им поява при деца

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- спад в броя на червените кръвни клетки
- спад в броя на тромбоцитите в кръвта
- кожен обрив, който се отличава с тъмночервени, надигнати, сърбящи пъпки, причинени от алергична реакция
- внезапна промяна на кожата, която засяга нейния цвят и външен вид
- образуване на кръвонасядане
- кървене от носа
- връщане на стомашен сок в хранопровода
- повръщане
- гадене
- често изхождане на кашави или воднисти изпражнения
- лошо храносмилане
- косопад
- повишени чернодробни ензими

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- намаляване на броя на белите кръвни клетки (които помагат в борбата с инфекциите)
- кървене може да възникне в стомаха или червата, от мозъка, от ректума, от пениса/вагината или пикочните пътища (вкл. кръв в урината, която оцветява урината в розово или червено), или под кожата
- намаляване на нивото на хемоглобина в кръвта (веществото в червените кръвни клетки).
- намаляване на процента на кръвните клетки
- сърбеж
- кашлица с кръв или оцветена с кръв храчка
- болки в корема или стомаха
- възпаление на хранопровода и стомаха
- алергична реакция
- затруднено преглъщане
- пожълтяване на кожата или бялото на очите, причинено от проблеми с черния дроб или кръвта

С неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни):

- недостиг на бели кръвни клетки (които помагат в борбата с инфекциите)
- сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замайване
- сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето или гърлото
- затруднено дишане или хрипове
- кървене
- кървене може да възникне в ставата или от нараняване, от хирургичен разрез или от мястото на въвеждане на инжекция или от мястото на въвеждане на катетър във вена
- кървене може да възникне от хемороиди
- язва на стомаха или червата (включително язва на хранопровода)
- отклонения в резултатите от лабораторните изследвания на чернодробната функция

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също така да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в **Приложение V***. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Дабигатран етексилат Teva

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка или блистера след „Годен до:“ или „EXP“.. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

За блистерите: Да не се съхранява над 30° C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Дабигатран етексилат Teva

- Активно вещество: е дабигатран етексилат. Всяка твърда капсула съдържа 150 mg дабигатран етексилат (като мезилат).

- Други съставки: винена киселина, хидроксипропилцелулоза, талк и хипромелоза.
- Състав на капсулата: индиго кармин (E132), калиев хлорид, карагенан, титанов диоксид (E171) и хипромелоза.

Как изглежда Дабигатран етексилат Тева и какво съдържа опаковката

Дабигатран етексилат Teva 150 mg са капсули (приблизително 22 mm) със светлосиньо непрозрачно капаче и бяло непрозрачно тяло, пълни с бели до жълтеникави пелети.

Дабигатран етексилат Teva се предлага в опаковки, съдържащи 30, 60 или 180 твърди капсули в алуминиево-алуминиеви блистери.

Дабигатран етексилат Teva се предлага в опаковки, съдържащи 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 или 180 x 1 твърди капсули в алуминиеви перфорирани блистери с единични дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A. /AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 2 489 95 85

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Tél: +49 731 402 02

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: (+36) 1 288 6400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 (0) 207 540 7117

Deutschland

ratiopharm GmbH
+49 (0) 731 402 02

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel.: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Hellas A.E.
Τηλ: +30 211 880 5000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel.: + 34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 (0) 207 540 7117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: + 354 550 3300

Italia

Teva Italia S.r.l
Tel.: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 211 880 5000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666
LVRA@teva.lt

Österreich

Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o
Telephone: +421257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 (0)42 12 11 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 (0) 207 540 7117

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

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

СИГНАЛНА КАРТА НА ПАЦИЕНТА

Дабигатран етексилат Teva 75 mg твърди капсули
Дабигатран етексилат Teva 110 mg твърди капсули
Дабигатран етексилат Teva 150 mg твърди капсули

- Тази карта трябва да бъде винаги с Вас/лицето, полагащо грижи
- Уверете се, че използвате актуалната версия

Уважаеми пациенти/лица, полагащи грижи за педиатрични пациенти,

Вашият лекар/лекарят на Вашето дете е започнал лечение с Дабигатран етексилат Teva. За да използвате безопасно Дабигатран етексилат Teva, моля, обърнете внимание на важната информация в листовката.

Тъй като тази сигнална карта на пациента съдържа важна информация за Вашето лечение/лечението на Вашето дете, тази карта трябва винаги да бъде у Вас/детето Ви, за да информира медицинските специалисти, че Вие/Вашето дете приемате/приема Дабигатран етексилат Teva.

Информация за пациентите/лицата, полагащи грижи за педиатрични пациенти относно Дабигатран етексилат Teva

За Вашето лечение/лечението на Вашето дете

- Дабигатран етексилат Teva разрежда кръвта. Използва се за лечение на съществуващи кръвни съсиреци или за предотвратяване на образуването на опасни кръвни съсиреци.
- Спазвайте инструкциите на Вашия лекар/лекарят на Вашето дете, когато приемате Дабигатран етексилат Teva. Никога не пропускайте доза и не спирайте приема на Дабигатран етексилат Teva, без да сте се посъветвали с Вашия лекар /лекарят на Вашето дете.
- Информирайте Вашия лекар/лекарят на Вашето дете за всички лекарства, които Вие/Вашето дете приемате/приема в момента.
- Информирайте Вашия/на Вашето дете лекар за приема на Дабигатран етексилат Teva преди всяка хирургическа операция/инвазивна процедура.
- Дабигатран етексилат Teva капсули може да се приема със или без храна. Капсулата трябва да се гълта цяла с чаша вода. Капсулата не трябва да се чупи или дъвче и пелетите не трябва да се изваждат от капсулата.

Кога трябва да потърсите медицинска помощ

- Приемът на Дабигатран етексилат Teva може да увеличи риска от кървене. Говорете с Вашия лекар/лекарят на детето Ви незабавно, ако получите/детето Ви получи признаци и симптоми на кървене, като: подуване, дискомфорт, необичайна болка или главоболие, замаяване, бледност, слабост, необичайна синина, кървене от носа, кървящи венци, необичайно продължително кървящи порязвания, нарушена менструация или вагинално кървене, кръв в урината, която може да бъде розова или кафява, червени/черни изпражнения, изкашляне на кръв, повръщане на кръв или подобна на смляно кафе материя.
- В случай на падане или нараняване, особено ако се удари главата, спешно потърсете лекарска помощ.
- Не спирайте приема на Дабигатран етексилат Teva, без да сте се консултирали с Вашия лекар/лекарят на детето Ви, ако получите/детето Ви получи киселини в стомаха, гадене, повръщане, стомашен дискомфорт, подуване на корема или болка в горната част на корема.

Информация за медицинските специалисти относно Дабигатран етексилат Teva

- Дабигатран етексилат Teva е антикоагулант за перорално приложение (директен инхибитор на тромбина).
- Може да се наложи спиране на приема на Дабигатран етексилат Teva преди хирургични или други инвазивни процедури.
- В случай на голямо кървене Дабигатран етексилат Teva трябва да се спре незабавно.

- За възрастни пациенти е налично специфично неутрализиращо средство (идаруцизумаб). Ефикасността и безопасността на специфичното неутрализиращо средство идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти.
- За подробности и допълнителни съвети как да неутрализирате антикоагулантния ефект на Дабигатран етексилат Teva, моля, вижте Кратката характеристика на продукта Дабигатран етексилат Teva и идаруцизумаб.
- Дабигатран етексилат Teva се елиминира главно чрез бъбреците; трябва да се поддържа адекватна диуреза. Дабигатран етексилат Teva може да се диализира.

Моля, попълнете този раздел или помолете Вашия лекар/лекаря на Вашето дете да го направи.

Информация за пациента

Име на пациента

Дата на раждане

Показания за приложение на антикоагулантна терапия

Доза на Дабигатран етексилат Teva