

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dabigatran etexilate +pharma, 110 mg, kapsułki, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Kapsułki z różowym, nieprzezroczystym wieczkiem i korpusem rozmiaru „0”, wypełnione peletkami kwasu winowego i granulatu zawierającego dabigatran eteksylan i substancje pomocnicze. Na kapsułce znajduje się nadrukowany napis „DA110”.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży od urodzenia do wieku poniżej 18 lat.

Postaci farmaceutyczne odpowiednie dla wieku, patrz punkt 4.2.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Produkt leczniczy Dabigatran etexilate +pharma w postaci kapsułek może być stosowany u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 8 lat lub starszych, którzy potrafią połykać kapsułki w całości.

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

### **Prewencja pierwotna ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych**

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

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

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

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

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

### **Ocena czynności nerek przed i w trakcie leczenia dabigatranem eteksylanem**

U wszystkich pacjentów, a szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku (>75 lat), ponieważ w tej grupie wiekowej zaburzenia czynności nerek mogą być częste:

- Przed rozpoczęciem leczenia dabigatranem eteksylanem należy ocenić czynność nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny (CrCL) w celu wykluczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (np. CrCL<30 ml/min) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).
- Czynność nerek należy również ocenić, gdy podejrzewa się pogorszenie czynności nerek podczas leczenia (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania wybranych produktów leczniczych).

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

### Pominięcie dawki

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

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełniania pominiętej dawki.

### Przerwanie stosowania dabigatranu eteksylanu

Nie należy przerywać leczenia dabigatranem eteksylanem bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

Należy pouczyć pacjentów, aby skontaktowali się z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów ze strony układu pokarmowego, takich jak niestrawność (patrz punkt 4.8).

### Zmiana leczenia

Z dabigatranu eteksylanu na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo:

Po podaniu ostatniej dawki dabigatranu eteksylanu zaleca się odczekać 24 godziny przed zmianą na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo (patrz punkt 4.5).

Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na dabigatran eteksylan:

Należy przerwać podawanie pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego i rozpocząć podawanie dabigatranu eteksylanu od 0 do 2 godzin przed zaplanowanym terminem podania następnego dawki pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego, lub w czasie przerwania stosowania w przypadku leczenia ciągłego (np. dożylnego podawania niefrakcjonowanej heparyny (ang. UFH – Unfractionated Heparin)) (patrz punkt 4.5).

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

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

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

Dawkę produktu leczniczego należy zmniejszyć w sposób wskazany w tabeli 1 (patrz również punkty 4.4 i 4.5). W takim przypadku dabigatran eteksylan oraz inne produkty lecznicze powinny być przyjmowane jednocześnie.

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

#### Pacjenci w podeszłym wieku

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

#### Masa ciała

Istnieje bardzo ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 50 kg lub większej niż 110 kg w zalecanej dawce.

Na podstawie dostępnych danych klinicznych i właściwości farmakokinetycznych nie jest konieczna modyfikacja dawkowania (patrz punkt 5.2), jednak zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna pacjenta (patrz punkt 4.4).

### Płeć

Nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2).

### Dzieci i młodzież

Stosowanie dabigatranu eteksylanu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu w prewencji pierwotnej ŻChZZ u pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego.

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

Zalecane dawki dabigatranu eteksylanu we wskazaniach zapobiegania udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZŻG i ZP przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 2: Zalecenia dotyczące dawkowania w zapobieganiu udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZŻG i ZP**

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

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

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

#### Ocena czynności nerek przed i w trakcie leczenia dabigatranem eteksylanem

U wszystkich pacjentów, a szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku (>75 lat), ponieważ w tej grupie wiekowej zaburzenia czynności nerek mogą być częste:

- Przed rozpoczęciem leczenia dabigatranem eteksylanem należy ocenić czynność nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny (CrCL) w celu wykluczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (np. CrCL<30 ml/min) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).
- Czynność nerek należy również ocenić, gdy podejrzewa się pogorszenie czynności nerek podczas leczenia (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania wybranych produktów leczniczych).

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

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

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

#### Czas stosowania

Czas stosowania dabigatranu eteksylanu we wskazaniach zapobiegania udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZZG i ZP przedstawiono w tabeli 3.

**Tabela 3: Czas stosowania w przypadku zapobiegania udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZZG/ZP**

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

#### Pominięcie dawki

Pominiętą dawkę dabigatranu eteksylanu można przyjąć do 6 godzin przed kolejną zaplanowaną dawką. Jeśli do kolejnej zaplanowanej dawki pozostało mniej niż 6 godzin, należy pominąć pominiętą dawkę.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełniania pominiętej dawki.

### Przerwanie stosowania dabigatranu eteksylanu

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

### Zmiana leczenia

Z dabigatranu eteksylanu na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo:

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

Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na dabigatran eteksylan:

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

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

- CrCL  $\geq 50$  ml/min, rozpocząć stosowanie VKA 3 dni przed przerwaniem stosowania dabigatranu eteksylanu,
- CrCL  $\geq 30$ - $< 50$  ml/min, rozpocząć stosowanie VKA 2 dni przed przerwaniem stosowania dabigatranu eteksylanu.

Dabigatran eteksylan może mieć wpływ na wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR), dlatego pomiar INR lepiej odzwierciedli działanie VKA wyłącznie wówczas, gdy zostanie wykonany po przerwaniu terapii dabigatranem eteksylanem na przynajmniej 2 dni. Do tego czasu wartości pomiaru INR powinny być interpretowane z ostrożnością.

Z leczenia VKA na dabigatran eteksylan:

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

### Kardiowersja (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Pacjenci mogą kontynuować stosowanie eteksylanu dabigatranu podczas kardiowersji.

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

Brak dostępnych danych dla leczenia dabigatranem eteksylanem 110 mg dwa razy na dobę.

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

Dabigatran eteksylan można stosować w skojarzeniu z leczeniem przeciwplatekcyjnym u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków poddawanych przeszkórnej interwencji wieńcowej z implantacją stentów po osiągnięciu hemostazy (patrz punkt 5.1).

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Modyfikacja dawki w tej populacji, patrz tabela 2 powyżej.

#### *Pacjenci z ryzykiem krwawienia*

Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (patrz punkty 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2) należy ściśle monitorować (w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości). Dostosowanie dawki zależy od decyzji lekarza po ocenie potencjalnych korzyści i zagrożeń u danego pacjenta (patrz tabela 2 powyżej). Test krzepliwości (patrz punkt 4.4) może być pomocny w określeniu pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, spowodowanym nadmierną ekspozycją na dabigatran. W przypadku nadmiernej ekspozycji na dabigatran u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia zaleca się stosowanie zmniejszonej dawki 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę. W przypadku wystąpienia klinicznie znaczącego krwawienia należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (CrCL 50-≤80 ml/min). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCL 30-50 ml/min) zalecana dawka dabigatranu eteksylanu również wynosi 300 mg w postaci jednej kapsułki 150 mg dwa razy na dobę. Jednakże u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka krwawień należy rozważyć zmniejszenie dawki dabigatranu eteksylanu do 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne.

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

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

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

#### *Masa ciała*

Nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2), jednak zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna pacjentów o masie ciała < 50 kg (patrz punkt 4.4).

#### *Płeć*

Nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Stosowanie dabigatranu eteksylanu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu w prewencji udarów i zatorowości systemowej u pacjentów z NVAF.

### Leczenie ŻChZZ i prewencja nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży


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

Dabigatran eteksylan w postaci kapsułek należy przyjmować dwa razy na dobę, jedną dawkę rano i jedną dawkę wieczorem, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Odstęp między dawkami powinien wynosić w miarę możliwości 12 godzin.

Zalecana dawka dabigatranu eteksylanu w postaci kapsułek zależy od wieku i masy ciała pacjenta zgodnie z tabelą 4. W tabeli podano pojedyncze dawki, które należy podawać dwa razy na dobę. W trakcie leczenia dawkę należy dostosowywać do wieku i masy ciała.

**Tabela 4: Pojedyncza dawka dabigatranu eteksylanu w miligramach (mg) w zależności od masy ciała pacjenta w kilogramach (kg) i wieku w latach, podawana dwa razy na dobę**

|                 | Wiek w latach |   |           |           |           |           |           |           |           |           |
|-----------------|---------------|---|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                 | 8 do <9       | 9 do <10  | 10 do <11 | 11 do <12 | 12 do <13 | 13 do <14 | 14 do <15 | 15 do <16 | 16 do <17 | 17 do <18 |
| Masa ciała [kg] | >81           | 300 mg<br>jako dwie kapsułki 150 mg<br><i>lub</i><br>cztery kapsułki 75 mg  |           |           |           |           |           |           |           |           |
|                 | 71 do <81     |   |           |           |           |           |           |           |           |           |
|                 | 61 do <71     |   |           |           |           |           |           |           |           |           |
|                 | 51 do <61     | 260 mg<br>jako jedna kapsułka 110 mg plus jedna kapsułka 150 mg<br><i>lub</i><br>jedna kapsułka 110 mg plus dwie kapsułki 75 mg |           |           |           |           |           |           |           |           |
|                 | 41 do <51     | 220 mg<br>jako dwie kapsułki 110 mg   |           |           |           |           |           |           |           |           |
|                 | 31 do <41     | 185 mg<br>jako jedna kapsułka 75 mg plus jedna kapsułka 110 mg  |           |           |           |           |           |           |           |           |
|                 | 26 do <31     | 150 mg<br>jako jedna kapsułka 150 mg<br><i>lub</i><br>dwie kapsułki 75 mg   |           |           |           |           |           |           |           |           |
|                 | 21 do <26     | Jedna kapsułka 110 mg   |           |           |           |           |           |           |           |           |
|                 | 16 do <21     |   |           |           |           |           |           |           |           |           |
|                 | 13 do <16     | Jedna kapsułka 75 mg  |           |           |           |           |           |           |           |           |
|                 | 11 do <13     |   |           |           |           |           |           |           |           |           |

 Oznacza, że nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

### Ocena czynności nerek przed i w trakcie leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia należy wyliczyć szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) na podstawie wzoru Schwartz.

Stosowanie dabigatranu eteksylanu u dzieci i młodzieży z eGFR <50 ml/min/1,73m<sup>2</sup> jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjentów z eGFR ≥50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> należy leczyć dawką zgodnie z tabelą 4.



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

#### Czas stosowania

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

#### Pominięcie dawki

Pominiętą dawkę dabigatranu eteksylanu można przyjąć do 6 godzin przed kolejną zaplanowaną dawką. Jeśli do kolejnej zaplanowanej dawki pozostało mniej niż 6 godzin, należy pominąć ominiętą dawkę.

Nigdy nie stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

#### Przerwanie stosowania dabigatranu eteksylanu

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

#### Zmiana leczenia

Z dabigatranu eteksylanu na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo:

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

Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na dabigatran eteksylan:

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

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

Z leczenia VKA na dabigatran eteksylan:

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

#### Sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania doustnego.

Kapsułki mogą być przyjmowane z posiłkiem lub bez posiłku. Kapsułki należy połykać w całości, popijając szklanką wody w celu ułatwienia przedostania się do żołądka.

Należy pouczyć pacjentów, aby nie otwierali kapsułek, ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia (patrz punkty 5.2 i 6.6).

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (CrCL <30 ml/min) u dorosłych pacjentów
- eGFR <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u dzieci i młodzieży
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie
- Zmiana lub schorzenie uważane za istotny czynnik ryzyka poważnego krwawienia, w tym owrzodzenie w obrębie przewodu pokarmowego obecnie lub w przeszłości, nowotwory złośliwe obarczone wysokim ryzykiem krwawienia, niedawny uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, niedawny zabieg chirurgiczny mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistyczny, niedawny krwotok śródczaszkowy, stwierdzone lub podejrzewane żylaki przełyku, malformacje tętniczo-żylnie, tętniaki naczyniowe lub istotne nieprawidłowości naczyniowe w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu
- Leczenie skojarzone z jakimikolwiek produktami przeciwzakrzepowymi np. niefrakcjonowana heparyna (UHF), heparyny drobnocząsteczkowe (enoksaparyna, dalteparyna, itp.) pochodne heparyny (fondaparynuks itp.) doustne antykoagulanty (warfaryna, rywaroksaban, apiksaban itp.) z wyjątkiem szczególnych okoliczności. Należą do nich zamiana terapii przeciwzakrzepowej (patrz punkt 4.2), kiedy UHF jest podawana w dawkach niezbędnych do podtrzymania drożności cewników w naczyniach centralnych żylnych lub naczyniach tętnicznych lub kiedy UHF jest podawana podczas ablacji cewnikowej w migotaniu przedsionków (patrz punkt 4.5)
- Zaburzenia czynności wątroby lub choroba wątroby o potencjalnym niekorzystnym wpływie na przeżycie
- Leczenie skojarzone z następującymi silnymi inhibitorami P-gp: stosowanymi układowo ketokonazolem, cyklosporyną, itrakonazolem, dronedaronem oraz lekiem złożonym o ustalonej dawce zawierającym glekaprewir i pibrentaswir (patrz punkt 4.5).
- Stan po wszczepieniu sztucznej zastawki serca wymagający leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 5.1).

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Ryzyko krwotoku

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

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

W badaniach klinicznych stosowanie dabigatranu eteksyłanu wiązało się z wyższym odsetkiem dużych krwawień z przewodu pokarmowego. Zwiększone ryzyko obserwowano u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 75$  lat) leczonych dawką 150 mg dwa razy na dobę. Inne czynniki ryzyka (patrz również tabela 5) obejmują leczenie skojarzone z lekami hamującymi agregację płytek krwi, takimi jak kłopidogrel i kwas acetylosalicylowy (ASA) lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), jak również występowanie zapalenia przełyku, żołądka lub refluksu żołądkowo-przełykowego.

### Czynniki ryzyka

W tabeli 5 podsumowano czynniki mogące zwiększać ryzyko krwotoku.

**Tabela 5: Czynniki mogące zwiększać ryzyko krwotoku.**

|   | Czynnik ryzyka   |
|---|--|
| Czynniki farmakodynamiczne i farmakokinetyczne      | Wiek $\geq 75$ lat   |
| Czynniki zwiększające stężenia osoczowe dabigatranu | <u>Główne:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Umiarkowane zaburzenia czynności nerek u dorosłych pacjentów (30-50 ml/min CrCL)</li><li>• Silne inhibitory P-gp (patrz punkt 4.3 i 4.5)</li><li>• Jednoczesne stosowanie słabo do umiarkowanie działającego inhibitora P-gp (np. amiodaron, werapamil, chinidyna i tikagrelor; patrz punkt 4.5)</li></ul> <u>Dodatkowe:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Niska masa ciała (&lt;50 kg) u dorosłych pacjentów</li></ul> |
| Interakcje farmakodynamiczne (patrz punkt 4.5)      | <ul style="list-style-type: none"><li>• ASA i inne leki hamujące agregację płytek krwi, takie jak klopidoogrel</li><li>• NLPZ</li><li>• SSRI lub SNRI</li><li>• Inne produkty lecznicze, które mogą zaburzać hemostazę</li></ul>   |
| Choroby/zabiegi o szczególnym ryzyku krwotoku       | <ul style="list-style-type: none"><li>• Wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepliwości</li><li>• Małopłytkowość lub zaburzenia czynności płytek krwi</li><li>• Niedawna biopsja lub duży uraz</li><li>• Bakteryjne zapalenie wsierdzia</li><li>• Zapalenie błony śluzowej przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka lub refluks żołądkowo-przełykowy</li></ul>   |

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

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

### Środki ostrożności i postępowanie w przypadku ryzyka krwotoku

Postępowanie w przypadku powikłań krwawienia, patrz również punkt 4.9.

### *Ocena stosunku korzyści do ryzyka*

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

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

#### *Ścisłe monitorowanie kliniczne*

Ścisła obserwacja w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości jest zalecana przez cały okres leczenia, szczególnie w przypadku występujących jednocześnie czynników ryzyka (patrz tabela 5 powyżej). Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku podawania dabigatranu eteksylanu jednocześnie z werapamilem, amiodaronem, chinidyną lub klarytromycyną (inhibitorami P-gp) oraz szczególnie w przypadku wystąpienia krwawienia, zwłaszcza u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek (patrz punkt 4.5).

Ścisłe monitorowanie w kierunku objawów krwawienia jest zalecane u pacjentów jednocześnie leczonych NLPZ (patrz punkt 4.5).

#### *Przerwanie stosowania dabigatranu eteksylanu*

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

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

#### *Stosowanie inhibitorów pompy protonowej*

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

#### *Parametry krzepnięcia w badaniach laboratoryjnych*

Mimo że stosowanie tego produktu leczniczego nie wiąże się na ogół z koniecznością rutynowego monitorowania działania przeciwzakrzepowego, oznaczenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu może być pomocne w wykryciu nadmiernej ekspozycji na dabigatran w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka.

Czas trombinowego krzepnięcia w rozcieńczonym osoczu (dTT), ekarynowy czas krzepnięcia (ECT) i czas kaolinowo-kefalinowy (aPTT) mogą dostarczyć przydatnych informacji, jednak uzyskane wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności ze względu na zmienność wyników między badaniami (patrz punkt 5.1).

U pacjentów stosujących dabigatran eteksylan badanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) nie daje wiarygodnych wyników i zgłaszano przypadki uzyskania wyników fałszywie podwyższonych. Dlatego nie należy wykonywać badania INR.

Tabela 6 przedstawia najniższe progowe wartości badań krzepnięcia, które mogą wskazywać na zwiększone ryzyko krwawienia. Odpowiednie wartości progowe u dzieci i młodzieży nie są znane (patrz punkt 5.1).

**Tabela 6: Najniższe progowe wartości badań krzepnięcia, które mogą wskazywać na zwiększone ryzyko krwawienia.**

| Badanie (najniższa wartość)               | Wskazanie   |  |
|---|---|--|
|   | Prewencja pierwotna<br>ŻChZZ po zabiegach<br>ortopedycznych | Prewencja udarów mózgu w<br>migotaniu przedsionków i<br>ZZG/ZP |
| dTT [ng/ml]                               | >67   | >200   |
| ECT [x-krotność górnego limitu<br>normy]  | Brak danych   | >3   |
| aPTT [x-krotność górnego limitu<br>normy] | >1,3  | >2   |
| INR                                       | Nie należy wykonywać  | Nie należy wykonywać   |

#### Stosowanie produktów leczniczych fibrynolitycznych w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu

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

#### Zabiegi chirurgiczne i procedury inwazyjne

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

Pacjenci mogą kontynuować stosowanie dabigatranu eteksylanu podczas kardiowersji. Brak dostępnych danych dla leczenia dabigatranem eteksylanem 110 mg dwa razy na dobę u pacjentów poddawanych ablacji cewnikowej w migotaniu przedsionków (patrz punkt 4.2).

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

#### Zabieg chirurgiczny w trybie nagłym lub zabiegi pilne

Należy doraźnie przerwać stosowanie dabigatranu eteksylanu. W przypadku, gdy konieczne jest szybkie odwrócenie działania przeciwzakrzepowego dla dorosłych pacjenów dostępny jest swoisty czynnik odwracający działanie dabigatranu (idarucyzumab). Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania idarucyzumabu u dzieci i młodzieży. Dabigatran można usunąć na drodze hemodializy.

Odwrócenie terapii dabigatranem naraża pacjenta na ryzyko powstania zakrzepu spowodowanego chorobą podstawową. Leczenie dabigatranem eteksylanem może być wznowione 24 godziny po podaniu idarucyzumabu, pod warunkiem, że pacjent jest stabilny klinicznie i osiągnięto odpowiednią hemostazę.

#### Zabiegi chirurgiczne/procedury inwazyjne w stanach podostrych

Należy doraźnie przerwać stosowanie dabigatranu eteksylanu. Zabieg chirurgiczny lub interwencję należy w miarę możliwości opóźnić co najmniej 12 godzin po podaniu ostatniej dawki. Jeśli zabiegu

chirurgicznego nie można opóźnić, ryzyko krwawienia może być zwiększone. Należy rozważyć ryzyko krwawienia w stosunku do stopnia pilności zabiegu.

#### Planowe zabiegi chirurgiczne

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

W Tabeli 7 podsumowano zasady dotyczące przerywania leczenia przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dorosłych pacjentów.

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

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

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

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

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

#### Znieczulenie rdzeniowe/znieczulenie zewnątrzoponowe/nakłucie lędźwiowe

Zabiegi takie jak znieczulenie rdzeniowe wymagają pełnej czynności hemostatycznej.

Ryzyko krwiaków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych może być zwiększone w przypadku urazowego lub wielokrotnego nakłucia oraz przez długotrwałe stosowanie cewnika zewnątrzoponowego. Po usunięciu cewnika należy odczekać co najmniej 2 godziny przed podaniem pierwszej dawki dabigatranu eteksylanu. Pacjenci tacy wymagają częstej obserwacji w kierunku neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych występowania krwiaków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych.

#### Faza pooperacyjna

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

Należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.1) podczas leczenia pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia krwawienia lub pacjentów narażonych na nadmierną ekspozycję na lek, a zwłaszcza pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (patrz również tabela 5).

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

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

#### Zabieg chirurgiczny z powodu złamania szyjki kości udowej

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

#### Zaburzenia czynności wątroby

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

#### Interakcja z induktorami P-gp

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

#### Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

Nie zaleca się stosowania doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim, takich jak dabigatran eteksyłan, u pacjentów z zakrzepicą ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczeniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko  $\beta_2$  glikoproteinie-I) leczenie z zastosowaniem doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim może być związane z większą liczbą nawrotów incydentów zakrzepowych niż podczas terapii antagonistami witaminy K.

#### Zawał mięśnia sercowego (ang. Myocardial Infarction - MI)

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

W trzech badaniach fazy III dotyczących ZZG/ZP kontrolowanych czynnym leczeniem wyższy wskaźnik zawału mięśnia sercowego obserwowano u pacjentów, którzy otrzymywali dabigatran eteksyłan niż u chorych otrzymujących warfarynę: odpowiednio 0,4% i 0,2% w krótkoterminowych

badaniach RE-COVER i RE-COVER II oraz 0,8% i 0,1% w długoterminowym badaniu RE-MEDY. W tym badaniu wzrost był statystycznie istotny ( $p=0,022$ ).

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

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

Nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z ZŻG/ZP i czynną chorobą nowotworową. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży z czynną chorobą nowotworową są ograniczone.

#### *Sód*

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na kapsułkę, co oznacza, że zasadniczo jest „wolny od sodu”.

#### Dzieci i młodzież

W przypadku niektórych bardzo specyficznych grup dzieci i młodzieży, np. pacjentów z chorobą jelita cienkiego, w przebiegu której wchłanianie może być zaburzone, należy rozważyć stosowanie leku przeciwwązkowego podawanego pozajelitowo.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Interakcje za pośrednictwem białek transportowych

Dabigatran eteksyłan jest substratem transportera błonowego P-gp. Oczekuje się, że jednoczesne podawanie inhibitorów P-gp (patrz tabela 9) spowoduje zwiększone stężenie osoczowe dabigatranu.

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

**Tabela 9: Interakcje za pośrednictwem białek transportowych**

| <i>Inhibitory P-gp</i>  |  |
|---|--|
| <i>Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</i> |  |
| Ketokonazol   | Ketokonazol zwiększał całkowite wartości $AUC_{0-\infty}$ i $C_{max}$ dabigatranu odpowiednio o 2,38 razy i 2,35 razy po podaniu doustnej jednorazowej dawki 400 mg oraz odpowiednio o 2,53 razy i 2,49 razy po doustnym podaniu wielokrotnym 400 mg ketokonazolu raz na dobę.   |
| Dronedaron  | Jednoczesne podawanie dabigatranu eteksyłanu i dronedaronu spowodowało odpowiednio około 2,4-krotny i 2,3-krotny wzrost wartości $AUC_{0-\infty}$ i $C_{max}$ dabigatranu w przypadku wielokrotnego podania 400 mg dronedaronu dwa razy na dobę oraz odpowiednio około 2,1-krotny i 1,9-krotny w przypadku podania pojedynczej dawki 400 mg. |
| Itrakonazol, cyklosporyna   | Na podstawie wyników badań <i>in vitro</i> można spodziewać się podobnego efektu jak w przypadku stosowania ketokonazolu.  |
| Glekaprewir i pibrentaswir  | Wykazano, że jednoczesne stosowanie dabigatranu eteksyłanu w skojarzeniu z inhibitorami P-gp glekaprewirem i pibrentaswirem w ustalonej dawce zwiększa ekspozycję na dabigatran i może zwiększać ryzyko krwawienia.  |



|  |  |
|--|--|
| <i>Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane.</i>   |  |
| Takrolimus   | W badaniach <i>in vitro</i> stwierdzono, że hamujący wpływ takrolimusu na P-gp jest zbliżony do obserwowanego dla itrakonazolu i cyklosporyny. Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących podawania dabigatranu eteksylanu z takrolimusem. Jednakże ograniczone dane kliniczne dotyczące innego substratu P-gp (ewerolimusu) wskazują, że takrolimus hamuje P-gp słabiej niż silne inhibitory P-gp.  |
| <i>Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania (patrz punkty 4.2 i 4.4).</i> |  |
| Werapamil  | <p>W trakcie jednoczesnego podawania dabigatranu eteksylanu (150 mg) z doustnym werapamilem <math>C_{max}</math> i AUC dabigatranu uległy zwiększeniu, lecz zakres tych zmian różni się w zależności od momentu podawania werapamilu i jego postaci farmaceutycznej (patrz punkty 4.2 i 4.4).</p> <p>Największy wzrost ekspozycji na dabigatran obserwowano po pierwszej dawce werapamilu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu podanej godzinę przed podaniem dabigatranu eteksylanu (zwiększenie <math>C_{max}</math> o około 2,8 razy i AUC o około 2,5 razy). Wynik ten ulegał stopniowemu zmniejszaniu po podawaniu postaci o przedłużonym uwalnianiu (zwiększenie <math>C_{max}</math> o około 1,9 razy i AUC o około 1,7 razy) i po podawaniu dawek wielokrotnych werapamilu (zwiększenie <math>C_{max}</math> o około 1,6 razy i AUC około 1,5 razy).</p> <p>Nie stwierdzono żadnych istotnych interakcji podczas podawania werapamilu 2 godziny po dabigatranie eteksylanie (wzrost <math>C_{max}</math> o około 1,1 razy i AUC o około 1,2 razy). Tłumaczy się to pełnym wchłonięciem dabigatranu po 2 godzinach.</p> |
| Amiodaron  | W trakcie jednoczesnego podawania dabigatranu eteksylanu z amiodaronem w dawce pojedynczej wynoszącej 600 mg zasadniczo nie stwierdzano zmian stopnia i szybkości wchłaniania amiodaronu i jego czynnego metabolitu DEA. Stwierdzono zwiększenie wartości AUC i $C_{max}$ dabigatranu odpowiednio o około 1,6 razy i 1,5 razy. Ze względu na długi okres półtrwania amiodaronu możliwość wystąpienia interakcji istnieje przez kilka tygodni po odstawieniu amiodaronu (patrz punkty 4.2 i 4.4).   |
| Chinidyna  | Chinidynę podawano w dawce 200 mg co 2 godziny do całkowitej dawki wynoszącej 1 000 mg. Dabigatran eteksylan podawano dwa razy na dobę przez 3 kolejne dni, trzeciego dnia z chinidyną lub bez. $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatranu były zwiększone średnio, odpowiednio, o około 1,53 razy i 1,56 razy w przypadku jednoczesnego podawania chinidyny (patrz punkty 4.2 i 4.4).   |
| Klarytromycyna   | W trakcie jednoczesnego podawania zdrowym ochotnikom klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) z dabigatranem eteksylanem stwierdzono około 1,19-krotny wzrost AUC i około 1,15-krotny wzrost $C_{max}$ .   |

|  |  |
|--|--|
| Tikagrelor   | <p>Po jednoczesnym podaniu pojedynczej dawki 75 mg dabigatranu eteksylanu i dawki nasycającej 180 mg tikagreloru wartości AUC i <math>C_{max}</math> dla dabigatranu wzrastały odpowiednio 1,73 razy i 1,95 razy. Po wielokrotnym podawaniu tikagreloru w dawce 90 mg dwa razy na dobę ekspozycja na dabigatran wyrażona wartościami <math>C_{max}</math> i AUC wzrastała odpowiednio 1,56 i 1,46 razy.</p> <p>Jednoczesne podawanie dawki nasycającej 180 mg tikagreloru i 110 mg dabigatranu eteksylanu (w stanie stacjonarnym) zwiększało wartość <math>AUC_{\tau,ss}</math> i <math>C_{max,ss}</math> dla dabigatranu o 1,49 razy i 1,65 razy odpowiednio w porównaniu z dabigatranem eteksylanem w monoterapii. Kiedy dawka nasycająca 180 mg tikagreloru była podana 2 godziny po dawce 110 mg dabigatranu eteksylanu (w stanie stacjonarnym), wzrost wartości <math>AUC_{\tau,ss}</math> i <math>C_{max,ss}</math> dla dabigatranu został obniżony do 1,27 razy i 1,23 razy odpowiednio w porównaniu z dabigatranem eteksylanem w monoterapii. To naprzemienne podawanie jest zalecaną metodą rozpoczęcia leczenia tikagrelorem w dawce nasycającej.</p> <p>Jednoczesne podawanie 90 mg tikagreloru dwa razy na dobę (dawka podtrzymująca) z 110 mg dabigatranu eteksylanu zwiększało skorygowaną wartość <math>AUC_{\tau,ss}</math> i <math>C_{max,ss}</math> dla dabigatranu odpowiednio o 1,26 razy i 1,29 razy w porównaniu z dabigatranem eteksylanem w monoterapii.</p> |
| Pozakonazol  | Pozakonazol również wykazuje w pewnym stopniu działanie hamujące P-gp, lecz nie został on przebadany klinicznie. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania dabigatranu eteksylanu z pozakonazolem.   |
| <i>Induktory P-gp</i>  |  |
| <i>Należy unikać jednoczesnego stosowania.</i>   |  |
| np. ryfampicyna lub ziele dziurawca ( <i>Hypericum perforatum</i> ), karbamazepina lub fenytoina | <p>Jednoczesne podawanie tych leków może zmniejszać stężenia dabigatranu.</p> <p>Wcześniejsze podanie induktora ryfampicyny w dawce 600 mg raz na dobę przez 7 dni zmniejszyło całkowite największe stężenie dabigatranu i całkowitą ekspozycję, odpowiednio, o 65,5% i 67%. Efekt indukcyjny został zmniejszony, co przełożyło się na ekspozycję bliską wartościom referencyjnym 7. dnia po zakończeniu leczenia ryfampicyną. Po kolejnych 7 dniach nie zaobserwowano kolejnego zwiększenia biodostępności.</p>   |
| <i>Inhibitory proteazy, takie jak rytonawir</i>  |  |
| <i>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania.</i>  |  |
| np. rytonawir i jego połączenie z innymi inhibitorami proteazy                                   | Wywierają wpływ na P-gp (jako inhibitor lub jako induktor). Ich jednoczesne stosowanie nie było badane, dlatego nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania z dabigatranem eteksylanem.  |
| <i>Substrat P-gp</i>   |  |
| Digoksyna  | Gdy dabigatran eteksylan podawano jednocześnie z digoksyną w badaniu z udziałem 24 zdrowych uczestników, nie obserwowano zmian ekspozycji na digoksynę ani istotnych klinicznie zmian ekspozycji na dabigatran.  |

#### Produkty lecznicze przeciwzakrzepowe i produkty lecznicze hamujące agregację płytek

Brak lub istnieje jedynie ograniczone doświadczenie z następującymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia w przypadku jednoczesnego stosowania z dabigatranem eteksylanem: produkty lecznicze przeciwzakrzepowe takie jak niefrakcjonowane heparyny (ang. UFH - Unfractionated Heparin), heparyny niskocząsteczkowe (ang. LMWH - Low Molecular Weight

Heparins) i pochodne heparyny (fondaparynuks, desyrudyna), produkty lecznicze trombolityczne i antagoniści witaminy K, rywaroksaban lub inne doustne antykoagulanty (patrz punkt 4.3) i produkty lecznicze hamujące agregację płytek krwi takie jak antagoniści receptora GPIIb/IIIa, tyklopidyna, prasugrel, tikagrelor, dekstran i sulfpirazon (patrz punkt 4.4).

Z danych uzyskanych z badania III fazy RE-LY (patrz punkt 5.1) obserwowano, że jednoczesne stosowanie innych doustnych lub pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych zarówno z dabigatranem eteksylanem, jak i warfaryną powoduje wzrost częstości występowania poważnych krwawień średnio o 2,5 raza, głównie związanych ze zmianą leczenia lekami przeciwzakrzepowymi na inne (patrz punkt 4.3). Ponadto zaobserwowano, że jednoczesne stosowanie leków przeciwplatek, ASA lub klopidogrelu zarówno z dabigatranem eteksylanem, jak i warfaryną średnio podwajało ryzyko poważnych krwawień (patrz punkt 4.4).

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

**Tabela 10 Interakcje z produktami leczniczymi przeciwzakrzepowymi i produktami leczniczymi hamującymi agregację płytek**

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| NLPZ                              | W trakcie jednoczesnego podawania NLPZ w krótkotrwałym leczeniu bólu z dabigatranem eteksylanem nie obserwowano zwiększonego ryzyka krwawienia. Podczas długotrwałego stosowania w badaniu RE-LY leki z grupy NLPZ zwiększały ryzyko krwawienia o około 50% zarówno w przypadku dabigatranu eteksylanu, jak i warfaryny.  |
| Klopidogrel                       | U zdrowych ochotników płci męskiej skojarzone podawanie dabigatranu eteksylanu i klopidogrelu nie powodowało dalszego wydłużania czasu krzepnięcia krwi metodą kapilarową w porównaniu do monoterapii klopidogrelem. Ponadto wartości $AUC_{\tau,ss}$ oraz $C_{max,ss}$ dla dabigatranu i pomiary krzepliwości jako oddziaływania dabigatranu lub hamowania agregacji płytek jako oddziaływania klopidogrelu pozostawały zasadniczo niezmienione porównując leczenie skojarzone do odpowiadających mu monoterapii. Po użyciu dawki nasycającej 300 mg lub 600 mg klopidogrelu $AUC_{\tau,ss}$ oraz $C_{max,ss}$ dabigatranu wzrastały o około 30-40% (patrz punkt 4.4).   |
| Kwas acetylosalicylowy            | Skojarzone podawanie kwasu acetylosalicylowego oraz dabigatranu eteksylanu 150 mg dwa razy na dobę może zwiększać ryzyko każdego krwawienia od 12% do 18% oraz do 24% w przypadku dawki kwasu acetylosalicylowego wynoszącej odpowiednio 81 mg i 325 mg (patrz punkt 4.4).  |
| Heparyny niskocząsteczkowe (LMWH) | Nie badano skojarzonego stosowania LMWH, takich jak enoksaparyna i dabigatran eteksylan. Po zmianie trzydniowego leczenia, w trakcie którego podawano podskórnym 40 mg enoksaparyny raz na dobę, 24 godziny po ostatniej dawce enoksaparyny, ekspozycja na dabigatran była nieco niższa niż po podaniu samej dawki dabigatranu eteksylanu (pojedyncza dawka 220 mg). Wyższą aktywność anty-FXa/FIIa obserwowano po podaniu dabigatranu eteksylanu po wstępnym leczeniu enoksaparyną w porównaniu do aktywności po leczeniu tylko dabigatranem eteksylanem. Uważa się, że jest to spowodowane efektem przeniesienia leczenia enoksaparyną i nie jest uznawane za znaczące klinicznie. Wyniki pozostałych testów działania przeciwzakrzepowego związanego z dabigatranem nie były znamienne różnie w przypadku leczenia wstępnego enoksaparyną. |

## Inne interakcje

**Tabela 11: Inne interakcje**

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

### Interakcje związane z właściwościami metabolicznymi dabigatranu eteksylanu i dabigatranu

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

### Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w wieku rozrodczym

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

### Ciąża

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

Produktu leczniczego Dabigatran etexilate +pharma nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

### Karmienie piersią

Nie ma danych klinicznych dotyczących wpływu dabigatranu na dzieci podczas karmienia piersią. Podczas leczenia produktem leczniczym Dabigatran etexilate +pharma należy przerwać karmienie piersią.

### Płodność

Brak danych dotyczących ludzi.

W badaniach na zwierzętach obserwowano wpływ produktu leczniczego na płodność samic w postaci zmniejszenia liczby zagnieżdżeń zapłodnionego jaja i zwiększenia częstości utraty zapłodnionego jaja przed zagnieżdżeniem po dawce 70 mg/kg (5-krotnie większej od całkowitego wpływu produktu leczniczego zawartego w osoczu na organizm u pacjentów). Nie obserwowano innego wpływu na płodność u samic. Nie obserwowano wpływu na płodność u samców. Po dawkach toksycznych dla matek (od 5- do 10-krotnie większych od całkowitego wpływu produktu leczniczego zawartego w osoczu na organizm u pacjentów) u szczurów i królików stwierdzono zmniejszenie masy ciała i przeżywalności płodów, łącznie ze zwiększeniem liczby wad rozwojowych płodów. W badaniach pre- i postnatalnych zaobserwowano zwiększenie umieralności płodów po dawkach toksycznych dla samic (4-krotnie większych od całkowitego wpływu produktu leczniczego zawartego w osoczu na organizm u pacjentów).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

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

Ogółem działania niepożądane występowały u około 9% pacjentów leczonych po planowym zabiegu chirurgicznym wymiany stawu biodrowego lub kolanowego (leczenie krótkotrwałe przez okres do 42 dni), 22% pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych w zapobieganiu udarom i zatorowości systemowej (leczenie długotrwałe przez okres do 3 lat), 14% pacjentów poddanych leczeniu z powodu ZZG/ZP i 15% pacjentów leczonych w ramach prewencji ZZG/ZP.

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

Ze względu na niemożność porównania populacji pacjentów leczonych z powodu trzech wskazań oraz uwzględnienie przypadków krwawień w kilku klasach klasyfikacji układów i narządów (ang. SOC - System Organ Classes) podsumowanie przypadków dużych i jakichkolwiek krwawień z podziałem na wskazania zostało zamieszczone poniżej w tabelach 13-17.

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

##### Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 12 przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowane podczas badań i wynikające z danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu we wskazaniach prewencji żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej po zabiegu chirurgicznym wymiany stawu biodrowego lub kolanowego, badania w prewencji udaru związanego z incydentami zatorowymi i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków oraz badań w leczeniu ZZG/ZP i prewencji

ZŻG/ZP według klasyfikacji układów i narządów (SOC) oraz częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 12: Działania niepożądane**

| Klasyfikacja układów i narządów / Zalecany termin                     | Częstość   |   |                                     |
|---|--|---|-------------------------------------|
|   | Pierwotna profilaktyka ŻChZZ po alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego | Profilaktyka udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków | Leczenie ZŻG/ZP i prewencja ZŻG//ZP |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                             |  |   |                                     |
| Niedokrwistość  | Niezbyt często   | Często  | Niezbyt często                      |
| Spadek stężenia hemoglobiny   | Często   | Niezbyt często  | Nieznana                            |
| Małopłytkowość  | Rzadko   | Niezbyt często  | Rzadko                              |
| Spadek hematokrytu  | Niezbyt często   | Rzadko  | Nieznana                            |
| Neutropenia   | Nieznana   | Nieznana  | Nieznana                            |
| Agranulocytoza  | Nieznana   | Nieznana  | Nieznana                            |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                             |  |   |                                     |
| Nadwrażliwość na lek  | Niezbyt często   | Niezbyt często  | Niezbyt często                      |
| Wysypka   | Rzadko   | Niezbyt często  | Niezbyt często                      |
| Świąd   | Rzadko   | Niezbyt często  | Niezbyt często                      |
| Reakcja anafilaktyczna  | Rzadko   | Rzadko  | Rzadko                              |
| Obrzęk naczynioruchowy  | Rzadko   | Rzadko  | Rzadko                              |
| Pokrzywka   | Rzadko   | Rzadko  | Rzadko                              |
| Skurcz oskrzeli   | Nieznana   | Nieznana  | Nieznana                            |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    |  |   |                                     |
| Krwotok wewnątrzczaszkowy   | Rzadko   | Niezbyt często  | Rzadko                              |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>  |  |   |                                     |
| Krwiak  | Niezbyt często   | Niezbyt często  | Niezbyt często                      |
| Krwotok   | Rzadko   | Niezbyt często  | Niezbyt często                      |
| Krwotok z rany  | Niezbyt często   | -   |                                     |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |  |   |                                     |
| Krwawienie z nosa   | Niezbyt często   | Często  | Często                              |
| Krwioplucie   | Rzadko   | Niezbyt często  | Niezbyt często                      |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |  |   |                                     |
| Krwotok do przewodu pokarmowego                                       | Niezbyt często   | Często  | Często                              |
| Ból brzucha   | Rzadko   | Często  | Niezbyt często                      |
| Biegunka  | Niezbyt często   | Często  | Niezbyt często                      |
| Niestrawność  | Rzadko   | Często  | Często                              |
| Nudności  | Niezbyt często   | Często  | Niezbyt często                      |
| Krwotok z odbytnicy   | Niezbyt często   | Niezbyt często  | Często                              |
| Krwotok z żyłaków odbytu  | Niezbyt często   | Niezbyt często  | Niezbyt często                      |
| Wrzód żołądka lub jelit, w tym owrzodzenie przelyku                   | Rzadko   | Niezbyt często  | Niezbyt często                      |

|   |                |                |                |
|---|----------------|----------------|----------------|
| Zapalenie żołądka i przełyku  | Rzadko         | Niezbyt często | Niezbyt często |
| Refluks żołądkowo-przełykowy  | Rzadko         | Niezbyt często | Niezbyt często |
| Wymioty   | Niezbyt często | Niezbyt często | Niezbyt często |
| Dysfagia  | Rzadko         | Niezbyt często | Rzadko         |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych  |                |                |                |
| Nieprawidłowa czynność wątroby / Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby | Często         | Niezbyt często | Niezbyt często |
| Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej                                 | Niezbyt często | Niezbyt często | Niezbyt często |
| Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej                           | Niezbyt często | Niezbyt często | Niezbyt często |
| Wzrost aktywności enzymów wątrobowych   | Niezbyt często | Rzadko         | Niezbyt często |
| Hiperbilirubinemia  | Niezbyt często | Rzadko         | Nieznana       |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej  |                |                |                |
| Krwotok do skóry  | Niezbyt często | Często         | Często         |
| Łysienie  | Nieznana       | Nieznana       | Nieznana       |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej                             |                |                |                |
| Krwiak wewnątrzstawowy  | Niezbyt często | Rzadko         | Niezbyt często |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych   |                |                |                |
| Krwotok w obrębie układu moczowo-płciowego, w tym krwimocz                    | Niezbyt często | Często         | Często         |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                                   |                |                |                |
| Krwotok w miejscu wstrzyknięcia   | Rzadko         | Rzadko         | Rzadko         |
| Krwotok w miejscu cewnikowania  | Rzadko         | Rzadko         | Rzadko         |
| Krwisty wyciek  | Rzadko         | -              |                |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach                                     |                |                |                |
| Krwotok urazowy   | Niezbyt często | Rzadko         | Niezbyt często |
| Krwotok w miejscu nacięcia  | Rzadko         | Rzadko         | Rzadko         |
| Krwiak po zabiegu   | Niezbyt często | -              | -              |
| Krwotok po zabiegu  | Niezbyt często | -              | -              |
| Niedokrwistość pooperacyjna   | Rzadko         | -              | -              |
| Wyciek po zabiegu   | Niezbyt często | -              | -              |
| Wydzielina z rany   | Niezbyt często | -              | -              |
| Procedury medyczne i chirurgiczne   |                |                |                |
| Drenaż rany   | Rzadko         | -              | -              |
| Drenaż po zabiegu   | Rzadko         | -              | -              |

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Reakcje w postaci krwawień*

Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania stosowanie dabigatranu eteksylanu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia z dowolnej tkanki lub narządu. Objawy przedmiotowe, objawy podmiotowe i nasilenie (w tym możliwość zgonu) różnią się

w zależności od miejsca i stopnia lub rozległości krwawienia i (lub) niedokrwistości. W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia dabigatranem eteksylanem w porównaniu z leczeniem VKA częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. układu pokarmowego, układu moczowo-płciowego). Dlatego też, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogą być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia. W niektórych grupach pacjentów ryzyko krwawienia może być większe, np. u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i (lub) jednocześnie przyjmujących leki wpływające na hemostazę lub silne inhibitory P-gp (patrz punkt 4.4 Ryzyko krwotoku). Objawami powikłań krwotocznych mogą być osłabienie, błądność, zawroty głowy, ból głowy lub niewyjaśniony obrzęk, duszność i niewyjaśniony wstrząs.

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

#### *Prewencja pierwotna ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych*

W tabeli 13 przedstawiono liczbę pacjentów (%), u których wystąpiło działanie niepożądane w postaci krwawienia w okresie leczenia mającego na celu zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej w dwóch kluczowych badaniach klinicznych, zgodnie z dawką.

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

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

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

W tabeli 14 przedstawiono epizody krwawienia w podziale na duże i wszystkie krwawienia w kluczowym badaniu w zapobieganiu udarom zakrzepowo-zatorowym oraz zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków.

**Tabela 14: Epizody krwawienia w badaniu w zapobieganiu udarom zakrzepowo-zatorowym oraz zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków**

|                                      | Dabigatran<br>eteksylan 110 mg<br>dwa razy na dobę | Dabigatran<br>eteksylan 150 mg<br>dwa razy na dobę | Warfaryna   |
|--------------------------------------|--|--|-------------|
| Pacjenci randomizowani               | 6 015  | 6 076  | 6 022       |
| Duże krwawienie                      | 347 (2,92%)  | 409 (3,40%)  | 426 (3,61%) |
| Krwawienie<br>Wewnętrzne             | 27 (0,23%)   | 39 (0,32%)   | 91 (0,77%)  |
| Krwawienie z przewodu<br>pokarmowego | 134 (1,13%)  | 192 (1,60%)  | 128 (1,09%) |



|                                    |                |                |                |
|------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| Krwawienie ze skutkiem śmiertelnym | 26 (0,22%)     | 30 (0,25%)     | 42 (0,36%)     |
| Małe krwawienie                    | 1 566 (13,16%) | 1 787 (14,85%) | 1 931 (16,37%) |
| Każde krwawienie                   | 1 759 (14,78%) | 1 997 (16,60%) | 2 169 (18,39%) |

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

Działanie to obserwowano głównie u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat.

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

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

Tabela 15 przedstawia łącznie przypadki krwawień w kluczowych badaniach RE-COVER i RE-COVER II, których przedmiotem było leczenie ZZG i ZP. Łącznie w obu badaniach pierwszorzędowe punkty końcowe bezpieczeństwa, tj. duże krwawienie, duże lub klinicznie istotne krwawienie oraz jakiegokolwiek krwawienie, występowały istotnie rzadziej niż w przypadku warfaryny na nominalnym poziomie alfa wynoszącym 5%.

**Tabela 15: Przypadki krwawień w badaniach RE-COVER i RE-COVER II, których przedmiotem było leczenie ZZG i ZP**

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

|  |           |           |                   |
|--|-----------|-----------|-------------------|
| Jakiegokolwiek krwawienia w obrębie układu pokarmowego | 70 (2,9%) | 55 (2,2%) | 1,27 (0,90; 1,82) |
|--|-----------|-----------|-------------------|

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

Tabela 16 przedstawia przypadki krwawień w kluczowym badaniu RE-MEDY dotyczącym prewencji ZŻG i ZP. Niektóre przypadki krwawień (MBEs/CRBEs; jakiegokolwiek krwawienia) były znacząco niższe na poziomie istotności równym 5% u pacjentów otrzymujących dabigatran eteksylan w porównaniu z tymi otrzymującymi warfarynę.

**Tabela 16: Przypadki krwawień w badaniu RE-MEDY dotyczącym prewencji ZŻG i ZP**

|  | Dabigatran eteksylan<br>150 mg dwa razy na<br>dobę | Warfaryna   | Współczynnik<br>ryzyka względem<br>warfaryny<br>(95% przedział<br>ufności) |
|--|--|-------------|--|
| Pacjenci poddani leczeniu                                    | 1 430  | 1 426       |  |
| Duże krwawienia  | 13 (0,9%)  | 25 (1,8%)   | 0,54 (0,25; 1,16)  |
| Krwawienie<br>śródczaszkowe                                  | 2 (0,1%)   | 4 (0,3%)    | Nieemożliwe do<br>obliczenia*  |
| Duże krwawienie<br>w obrębie układu<br>pokarmowego           | 4 (0,3%)   | 8 (0,5%)    | Nieemożliwe do<br>obliczenia*  |
| Krwawienie<br>zagrożające życiu                              | 1 (0,1%)   | 3 (0,2%)    | Nieemożliwe do<br>obliczenia*  |
| Duże krwawienia/klinicznie<br>istotne krwawienia             | 80 (5,6%)  | 145 (10,2%) | 0,55 (0,41; 0,72)  |
| Jakiegokolwiek krwawienia                                    | 278 (19,4%)  | 373 (26,2%) | 0,71 (0,61; 0,83)  |
| Jakiegokolwiek<br>krwawienia w obrębie<br>układu pokarmowego | 45 (3,1%)  | 32 (2,2%)   | 1,39 (0,87; 2,20)  |

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

Tabela 17 przedstawia przypadki krwawień w kluczowym badaniu RE-SONATE dotyczącym prewencji ZŻG i ZP. Odsetek krwawień MBEs/CRBEs łącznie i odsetek jakiegokolwiek krwawień był znacząco niższy na nominalnym poziomie alfa wynoszącym 5% u pacjentów otrzymujących placebo w porównaniu z tymi otrzymującymi dabigatran eteksylan.

**Tabela 17: Przypadki krwawień w badaniu RE-SONATE dotyczącym prewencji ŻŻG i ŻP**

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

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

#### Agranulocytoza i neutropenia

W okresie po wprowadzeniu dabigatranu eteksylanu do obrotu bardzo rzadko zgłaszano agranulocytozę i neutropenię. Ponieważ działania niepożądane są zgłaszane w ramach systemu kontroli po wprowadzeniu do obrotu w populacji o nieokreślonej wielkości, dokładne określenie częstości ich występowania nie jest możliwe. Częstość zgłaszania oszacowano na 7 zdarzeń na 1 milion pacjento-lat w przypadku agranulocytozy oraz 5 zdarzeń na 1 milion pacjento-lat w przypadku neutropenii.

#### Dzieci i młodzież

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

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 18 przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowane podczas badań w leczeniu ŻChZZ i prewencji nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży według klasyfikacji układów i narządów (SOC) oraz częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 18: Działania niepożądane**

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

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

### Reakcje w postaci krwawień

W dwóch badaniach fazy III we wskazaniu leczenia ŻChZZ i prewencji nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży łącznie u 7 pacjentów (2,1%) wystąpił incydent dużego krwawienia, u 5 pacjentów (1,5%) klinicznie istotne inny niż duży incydent krwawienia, a u 75 pacjentów (22,9%) incydent małego krwawienia. Częstość występowania incydentów krwawień była ogółem większa w starszej grupie wiekowej (od 12 do <18 lat: 28,6%) niż w młodszych grupach wiekowych (od urodzenia do <2 lat: 23,3%; od 2 do <12 lat: 16,2%). Duże lub ciężkie krwawienie, niezależnie od lokalizacji, może zagrażać życiu pacjenta lub prowadzić do kalectwa, a nawet zgonu.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

## **4.9 Przedawkowanie**

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

W przypadku podejrzenia przedawkowania testy krzepliwości mogą pomóc w określeniu ryzyka krwawienia (patrz punkty 4.4 i 5.1). Kalibrowany test ilościowy dTT lub powtarzane pomiary dTT umożliwiają określenie czasu osiągnięcia określonego stężenia dabigatranu (patrz punkt 5.1), również w przypadku podjęcia innych środków, np. dializy.

Nadmierne działanie przeciwzakrzepowe może wymagać przerwania leczenia dabigatranem eteksyłanem. Ponieważ dabigatran wydala się przede wszystkim przez nerki, należy utrzymać wystarczającą diurezę. Ze względu na niski stopień wiązania z białkami dabigatran może być usuwany z organizmu za pomocą dializy, istnieją ograniczone dane kliniczne uzasadniające przydatność tej metody w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.2).

## Postępowanie w przypadku powikłań krwawienia

W przypadku powikłań krwotocznych konieczne jest przerwanie leczenia dabigatranem eteksylanem i zbadanie źródła krwawienia. W zależności od sytuacji klinicznej należy wdrożyć właściwe leczenie podtrzymujące, takie jak hemostaza chirurgiczna i przetoczenie objętości krwi, w zależności od decyzji lekarza.

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

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

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### Mechanizm działania

Dabigatran eteksylan jest niskocząsteczkowym prolekiem pozbawionym działania farmakologicznego. Po podaniu doustnym dabigatranu eteksylanu szybko się wchłania i ulega przemianom do dabigatranu w drodze katalizowanej przez esterazę hydrolizy w osoczu i w wątrobie. Dabigatran jest silnie działającym, kompetycyjnym, odwracalnym, bezpośrednim inhibitorem trombiny i główną substancją czynną znajdującą się w osoczu.

Zahamowanie trombiny (proteazy serynowej) zapobiega powstawaniu zakrzepu, ponieważ umożliwia ona przemianę fibrynogenu w fibrynę w trakcie kaskady krzepnięcia. Dabigatran hamuje wolną trombinę, trombinę związaną z fibryną i agregację płytek indukowaną trombiną.

#### Działanie farmakodynamiczne

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

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

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

ECT umożliwia bezpośredni pomiar aktywności bezpośrednich inhibitorów trombiny.

Badanie APTT jest powszechnie dostępne i stanowi przybliżony wskaźnik nasilenia działania przeciwzakrzepowego dabigatranu. Badanie to ma jednak ograniczoną czułość i nie nadaje się do dokładnego ilościowego określania działania przeciwzakrzepowego, szczególnie w dużym stężeniu dabigatranu w osoczu. Wysokie wartości APTT należy interpretować ostrożnie, jednakże wysoki wynik APTT oznacza, że pacjent jest antykoagulowany.

Można założyć, że powyższe badania działania przeciwzakrzepowego odzwierciedlają stężenie dabigatranu i dają wskazówki dotyczące oceny ryzyka krwawienia. Wskaźnikiem podwyższonego ryzyka krwawienia jest m.in. przekroczenie 90 percentyla minimalnego stężenia dabigatranu lub badanie krzepnięcia (np. APTT) (wartości graniczne APTT podano w punkcie 4.4, w tabeli 6) mierzonego w stężeniu minimalnym.

#### Prewencja pierwotna ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych

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

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

U pacjentów, którym w ramach profilaktyki żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych po operacji alloplastyki stawu biodrowego lub alloplastyki stawu kolanowego podawano 220 mg dabigatranu eteksydanu raz na dobę,

- wartość 90 percentyla stężenia dabigatranu w osoczu wynosiła 67 ng/ml (pomiar w stężeniu minimalnym, 20-28 godzin po przyjęciu wcześniejszej dawki) (patrz punkt 4.4 i 4.9),
- wartość 90 percentyla APTT (pomiar w stężeniu minimalnym, 20-28 godzin po przyjęciu wcześniejszej dawki) wynosił 51 sekund, co odpowiada 1,3-krotności górnego limitu normy.

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

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

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

wieczornej 150 mg dabigatranu), wynosiła średnio 91,0 ng/ml, w zakresie 61,0-143 ng/ml (25-75 percentyl).

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

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

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

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

- wartość 90 percentyla stężenia dabigatranu w osoczu mierzona przy stężeniu minimalnym (10-16 godzin po przyjęciu wcześniejszej dawki) wynosiła około 146 ng/ml,
- wartość ECT przy stężeniu minimalnym (10-16 godzin po podaniu dawki), zwiększony około 2,3-krotnie względem wartości wyjściowej, odnosi się do zaobserwowanego 90 percentyla wzrostu ECT wynoszącego 74 sekundy,
- 90 percentyl APTT przy stężeniu minimalnym (10-16 godzin po podaniu dawki) wyniósł 62 sekundy, tj. 1,8-krotnie więcej w porównaniu do wartości wyjściowej.

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Pochodzenie etniczne*

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

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

W dwóch dużych, randomizowanych badaniach prowadzonych w grupach równoległych metodą podwójnie ślepej próby, potwierdzających wielkość dawek, pacjenci poddawani planowej rozległej operacji ortopedycznej (w pierwszym badaniu - wszczepienia endoprotezy stawu kolanowego, w drugim badaniu - wszczepienia endoprotezy stawu biodrowego) otrzymywali dabigatran eteksylan w dawce 75 mg lub 110 mg w ciągu od 1 do 4 godzin od zakończenia operacji, a następnie 150 mg lub 220 mg raz na dobę, o ile zapewniono hemostazę, lub enoksaparynę w dawce 40 mg w dniu przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie codziennie.

W badaniu RE-MODEL (alloplastyka stawu kolanowego) leczenie prowadzono przez 6 do 10 dni, a w badaniu RE-NOVATE (alloplastyka stawu biodrowego) przez 28 do 35 dni. Leczenie otrzymywało łącznie odpowiednio 2 076 pacjentów (kolano) i 3 494 pacjentów (biodro).



W obu badaniach złożony pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował wszystkie epizody żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ) [w tym zatorowość płucna (ZP), proksymalna i dystalna zakrzepica żył głębokich (ZŻG), zarówno objawowa i bezobjawowa wykrywana za pomocą rutynowej flebografii] oraz zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Drugorzędowy punkt końcowy składał się z dużego epizodu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (w tym zatorowość płucna, proksymalna i dystalna zakrzepica żył głębokich, zarówno objawowa i bezobjawowa wykrywana za pomocą rutynowej flebografii) oraz zgonów związanych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową i był uznawany za bardziej znaczący klinicznie.

Wyniki obu badań wykazały, że działanie przeciwzakrzepowe dabigatranu eteksydanu 220 mg i 150 mg było statystycznie nie gorsze niż działanie enoksaparyny pod względem całkowitych epizodów ŻChZZ i umieralności całkowitej. Estymacja punktowa częstości występowania dużych epizodów ŻChZZ i umieralności z powodu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ) w przypadku stosowania dawki 150 mg była nieco gorsza od tej dla enoksaparyny (tabela 19). Lepsze wyniki obserwowano dla dawki 220 mg, w przypadku której estymacja punktowa występowania dużych epizodów ŻChZZ była nieco lepsza niż ta dla enoksaparyny (tabela 19).

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

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

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

Dane dotyczące punktu końcowego dużego epizodu ŻChZZ i zgonów związanych z ŻChZZ były jednorodne pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności i zostały przedstawione w tabeli 19.

Dane dla punktów końcowych ogólnej liczby epizodów ŻChZZ i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny przedstawiono w tabeli 20.

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

**Tabela 19: Analiza dużego epizodu ŻChZZ i śmiertelności związanej z ŻChZZ w trakcie leczenia w ramach badań RE-MODEL i RE-NOVATE dotyczących zabiegów ortopedycznych.**

| Badanie  | Dabigatran eteksydan<br>220 mg raz na dobę | Dabigatran eteksydan<br>150 mg raz na dobę | Enoksaparyna<br>40 mg |
|--|--|--|-----------------------|
| <b>RE-NOVATE (biodro)</b>                              |  |  |                       |
| N  | 909  | 888  | 917                   |
| Zdarzenia (%)  | 28 (3,1)                                   | 38 (4,3)                                   | 36 (3,9)              |
| Współczynnik ryzyka<br>w porównaniu do<br>enoksaparyny | 0,78                                       | 1,09                                       |                       |
| 95% CI   | 0,48; 1,27                                 | 0,70; 1,70                                 |                       |
| <b>RE-MODEL (kolano)</b>                               |  |  |                       |
| N  | 506  | 527  | 511                   |
| Zdarzenia (%)  | 13 (2,6)                                   | 20 (3,8)                                   | 18 (3,5)              |

|  |            |            |  |
|--|------------|------------|--|
| Współczynnik ryzyka w porównaniu do enoksaparyny | 0,73       | 1,08       |  |
| 95% CI   | 0,36; 1,47 | 0,58; 2,01 |  |

**Tabela 20: Analiza łącznych epizodów ŻChZZ i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny w okresie leczenia w ramach badań dotyczących zabiegów ortopedycznych RE-NOVATE i RE-MODEL**

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

**Tabela 21: Incydenty dużych krwawień w zależności od rodzaju leczenia w badaniach RE-MODEL i RE-NOVATE**

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

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

Dane kliniczne dotyczące skuteczności dabigatranu eteksylanu pochodzą z badania RE-LY (Randomizowana Ocena Długotrwałego Leczenia Przeciwwzakrzepowego), wielośrodkowego, wielonarodowego, badania z randomizacją w grupach równoległych dwóch zaślepionych dawek dabigatranu eteksylanu (110 mg i 150 mg dwa razy na dobę) w porównaniu do warfaryny podawanej metodą otwartej próby u pacjentów z migotaniem przedsionków z grupy umiarkowanego do

wysokiego ryzyka udaru i zatorowości systemowej. Celem pierwszorzędowym badania było określenie, czy dabigatran eteksylan był nie gorszy niż warfaryna w zmniejszaniu częstości występowania złożonego punktu końcowego w postaci udaru i zatorowości systemowej. Analizowano również przewagę statystyczną.

W badaniu RE-LY randomizowano ogółem 18 113 pacjentów, których średni wiek wynosił 71,5 lat, a średnia ocena punktowa w skali CHADS<sub>2</sub> wynosiła 2,1. Populacja pacjentów składała się w 64% z mężczyzn, 70% rasy białej i 16% rasy azjatyckiej. U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej warfarynę średni odsetek czasu w zakresie terapeutycznym (TTR) (INR 2-3) wynosił 64,4% (mediana TTR 67%).

Badanie RE-LY wykazało, że dabigatran eteksylan w dawce 110 mg dwa razy na dobę jest nie gorszy od warfaryny w zapobieganiu udarom i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków, zmniejszając ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego, całkowitego krwawienia oraz dużego krwawienia. Dawka 150 mg dwa razy na dobę powodowała znaczne zmniejszenie ryzyka udaru niedokrwiennego i krwotocznego, zgonu z przyczyn naczyniowych, krwotoku wewnątrzczaszkowego oraz krwawienia całkowitego w porównaniu do warfaryny. Częstość dużych krwawień była porównywalna z warfaryną. Odsetek zawałów mięśnia sercowego był nieznacznie podwyższony w przypadku stosowania dabigatranu eteksylanu w dawce 110 mg dwa razy na dobę oraz 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny (odpowiednio współczynnik ryzyka 1,29; p = 0,0929 i współczynnik ryzyka 1,27; p = 0,1240). W przypadku poprawy monitorowania INR obserwowane korzyści dabigatranu eteksylanu w porównaniu do warfaryny maleją.

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

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

|  | Dabigatran eteksylan<br>110 mg dwa razy na dobę | Dabigatran eteksylan<br>150 mg dwa razy na dobę | Warfaryna  |
|--|---|---|------------|
| Pacjenci randomizowani                                 | 6 015   | 6 076   | 6 022      |
| Udar i (lub) zatorowość systemowa                      |   |   |            |
| Częstość występowania (%)                              | 183 (1,54)                                      | 135 (1,12)                                      | 203 (1,72) |
| Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI) | 0,89 (0,73; 1,09)                               | 0,65 (0,52; 0,81)                               |            |
| Wartość p przewagi                                     | p = 0,2721                                      | p = 0,0001                                      |            |

% dotyczy rocznego odsetka zdarzeń

**Tabela 23: Analiza pierwszego wystąpienia udaru niedokrwiennego lub krwotocznego podczas badania RE-LY.**

|                        | Dabigatran eteksylan<br>110 mg dwa razy na dobę | Dabigatran eteksylan<br>150 mg dwa razy na dobę | Warfaryna |
|------------------------|---|---|-----------|
| Pacjenci randomizowani | 6 015   | 6 076   | 6 022     |
| Udar                   |   |   |           |

|  |                   |                   |            |
|--|-------------------|-------------------|------------|
| Częstość występowania (%)                              | 171 (1,44)        | 123 (1,02)        | 187 (1,59) |
| Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI) | 0,91 (0,74; 1,12) | 0,64 (0,51; 0,81) |            |
| Wartość p  | 0,3553            | 0,0001            |            |
| Zatorowość systemowa                                   |                   |                   |            |
| Częstość występowania (%)                              | 15 (0,13)         | 13 (0,11)         | 21 (0,18)  |
| Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI) | 0,71 (0,37; 1,38) | 0,61 (0,30; 1,21) |            |
| Wartość p  | 0,3099            | 0,1582            |            |
| Udar niedokrwienny                                     |                   |                   |            |
| Częstość występowania (%)                              | 152 (1,28)        | 104 (0,86)        | 134 (1,14) |
| Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI) | 1,13 (0,89; 1,42) | 0,76 (0,59; 0,98) |            |
| Wartość p  | 0,3138            | 0,0351            |            |
| Udar krwotoczny  |                   |                   |            |
| Częstość występowania (%)                              | 14 (0,12)         | 12 (0,10)         | 45 (0,38)  |
| Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI) | 0,31 (0,17; 0,56) | 0,26 (0,14; 0,49) |            |
| Wartość p  | 0,0001            | <0,0001           |            |

% dotyczy rocznego odsetka zdarzeń

**Tabela 24: Analiza umieralności całkowitej i z przyczyn sercowo-naczyniowych w badaniu RE-LY.**

|  | Dabigatran eteksylan<br>110 mg dwa razy na<br>dobę | Dabigatran eteksylan<br>150 mg dwa razy na<br>dobę | Warfaryna  |
|--|--|--|------------|
| Pacjenci randomizowani                                 | 6 015  | 6 076  | 6 022      |
| Umieralność całkowita                                  |  |  |            |
| Częstość występowania (%)                              | 446 (3,75)   | 438 (3,64)   | 487 (4,13) |
| Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI) | 0,91 (0,80; 1,03)                                  | 0,88 (0,77; 1,00)                                  |            |
| Wartość p  | 0,1308   | 0,0517   |            |

|  |                   |                   |            |
|--|-------------------|-------------------|------------|
| Umieralność z przyczyn naczyniowych                    |                   |                   |            |
| Częstość występowania (%)                              | 289 (2,43)        | 274 (2,28)        | 317 (2,69) |
| Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI) | 0,90 (0,77; 1,06) | 0,85 (0,72; 0,99) |            |
| Wartość p  | 0,2081            | 0,0430            |            |

% dotyczy rocznego odsetka zdarzeń

Tabele 25-26 przedstawiają wyniki pierwszorzędowego punktu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w odpowiednich subpopulacjach.

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

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

| Punkt końcowy | Dabigatran eteksylan<br>110 mg dwa razy na dobę w<br>porównaniu do warfaryny | Dabigatran eteksylan<br>150 mg dwa razy na dobę w<br>porównaniu do warfaryny |
|---------------|--|--|
| Wiek (lata)   |  |  |
| <65           | 1,10 (0,64; 1,87)  | 0,51 (0,26; 0,98)  |
| 65 ≤ i <75    | 0,86 (0,62; 1,19)  | 0,67 (0,47; 0,95)  |
| ≥75           | 0,88 (0,66; 1,17)  | 0,68 (0,50; 0,92)  |
| ≥80           | 0,68 (0,44; 1,05)  | 0,67 (0,44; 1,02)  |
| CrCL (ml/min) |  |  |
| 30 ≤ i <50    | 0,89 (0,61; 1,31)  | 0,48 (0,31; 0,76)  |
| 50 ≤ i <80    | 0,91 (0,68; 1,20)  | 0,65 (0,47; 0,88)  |
| ≥80           | 0,81 (0,51; 1,28)  | 0,69 (0,43; 1,12)  |

W przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego bezpieczeństwa stosowania dla dużych krwawień obserwowano interakcje pomiędzy wpływem leczenia a wiekiem. Ryzyko względne krwawienia u pacjentów otrzymujących dabigatran w porównaniu do warfaryny zwiększało się z wiekiem. Ryzyko względne było największe u pacjentów w wieku ≥75 lat. Jednoczesne stosowanie leków hamujących agregację płytek ASA lub kłopidogrel z warfaryną w przybliżeniu podwaja odsetek poważnych krwawień zarówno w przypadku dabigatranu eteksylanu, jak i warfaryny. Nie obserwowano istotnych interakcji wpływu leczenia w podgrupach według czynności nerek oraz oceny punktowej w skali CHADS<sub>2</sub>.

**Tabela 26: Współczynnik ryzyka oraz 95% CI dla dużych krwawień według podgrup**

| Punkt końcowy | Dabigatran eteksylan<br>110 mg dwa razy na dobę<br>w porównaniu do warfaryny | Dabigatran eteksylan<br>150 mg dwa razy na dobę<br>w porównaniu do warfaryny |
|---------------|--|--|
| Wiek (lata)   |  |  |
| <65           | 0,32 (0,18; 0,57)  | 0,35 (0,20; 0,61)  |
| 65 ≤ i <75    | 0,71 (0,56; 0,89)  | 0,82 (0,66; 1,03)  |
| ≥75           | 1,01 (0,84; 1,23)  | 1,19 (0,99; 1,43)  |
| ≥80           | 1,14 (0,86; 1,51)  | 1,35 (1,03; 1,76)  |

|                          |                   |                   |
|--------------------------|-------------------|-------------------|
| CrCL (ml/min)            |                   |                   |
| 30 ≤ i < 50              | 1,02 (0,79; 1,32) | 0,94 (0,73; 1,22) |
| 50 ≤ i < 80              | 0,75 (0,61; 0,92) | 0,90 (0,74; 1,09) |
| ≥ 80                     | 0,59 (0,43; 0,82) | 0,87 (0,65; 1,17) |
| Stosowanie ASA           | 0,84 (0,69; 1,03) | 0,97 (0,79; 1,18) |
| Stosowanie klopidoogrelu | 0,89 (0,55; 1,45) | 0,92 (0,57; 1,48) |

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

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

Podczas dodatkowych 2,5 roku leczenia w RELY-ABLE, z maksymalną ekspozycją trwającą ponad 6 lat (całkowita ekspozycja w RELY + RELY-ABLE), potwierdzono długoterminowy profil bezpieczeństwa dabigatranu eteksylanu dla obydwu badanych dawek 110 mg oraz 150 mg podawanych dwa razy na dobę. Nie odnotowano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu.

Zaobserwowana częstość występowania zdarzeń, takich jak duże krwawienie lub inne krwawienia, była spójna z odnotowaną podczas badania RE-LY.

*Dane z badań nieinterwencyjnych*

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

Ponadto w nieinterwencyjnym badaniu [Graham DJ i wsp., Circulation. 2015;131:157-164] u ponad 134 000 pacjentów w podeszłym wieku z NVAF w Stanach Zjednoczonych (okres obserwacji pacjentów przyjmujących leczenie wynoszący ponad 37 500 pacjento-lat) dabigatran eteksylan (84% pacjentów leczonych dawką 150 mg dwa razy na dobę, 16% pacjentów leczonych dawką 75 mg dwa razy na dobę) wiązał się ze zmniejszonym ryzykiem udaru niedokrwiennego (współczynnik ryzyka 0,80; 95% przedział ufności [ang. CI - confidence interval] 0,67-0,96), krwotoku wewnątrzczaszkowego (współczynnik ryzyka 0,34; CI 0,26-0,46) i śmiertelności (współczynnik ryzyka 0,86; CI 0,77-0,96) oraz zwiększonym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego (współczynnik ryzyka 1,28; CI 1,14-1,44) w porównaniu z warfaryną. Nie zaobserwowano różnicy w zakresie dużych krwawień (współczynnik ryzyka 0,97; CI 0,88-1,07).

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

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

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

Częstość występowania pierwszorzędownego punktu końcowego w grupie terapii skojarzonej dwoma lekami dabigatranem eteksylanem 110 mg wynosiła 15,4% (151 pacjentów) w porównaniu do 26,9% (264 pacjentów) w grupie leczenia skojarzonego trzema lekami, w tym warfaryną (HR 0,52; 95% CI 0,42; 0,63;  $p < 0,0001$  przy analizie non-inferiority i  $p < 0,0001$  przy analizie superiority) oraz 20,2% (154 pacjentów) w grupie terapii skojarzonej dwoma lekami dabigatranem eteksylanem 150 mg w porównaniu do 25,7% (196 pacjentów) w porównaniu do grupy leczonej trzema lekami, w tym warfaryną (HR 0,72; 95% CI 0,58; 0,88;  $p < 0,0001$  przy analizie non-inferiority i  $p = 0,002$  przy analizie superiority). W ramach analizy opisowej częstość występowania zdarzeń, związanych z poważnymi krwawieniami wg klasyfikacji TIMI (ang. Thrombolysis In Myocardial Infarction) była mniejsza w obu grupach terapii skojarzonej dwoma lekami, w tym dabigatranem eteksylanem niż w grupie leczenia skojarzonego trzema lekami, w tym warfaryną: 14 zdarzeń (1,4%) w grupie terapii skojarzonej dwoma lekami, w tym dabigatranem eteksylanem 110 mg w porównaniu do 37 zdarzeń (3,8%) w grupie leczenia skojarzonego trzema lekami, w tym warfaryną (HR 0,37; 95% CI 0,20; 0,68;  $p = 0,002$ ) oraz 16 zdarzeń (2,1%) w grupie leczenia skojarzonego dwoma lekami, w tym dabigatranem eteksylanem 150 mg w porównaniu do 30 zdarzeń (3,9%) w odpowiadającej grupie terapii skojarzonej trzema lekami, w tym warfaryną (HR 0,51; 95% CI 0,28; 0,93;  $p = 0,03$ ). W obu grupach leczenia skojarzonego dwoma lekami, w tym dabigatranem eteksylanem odsetek krwotoku śródczaszkowego był mniejszy w porównaniu do odpowiadającej grupy leczenia skojarzonego trzema lekami, w tym warfaryną: 3 zdarzenia (0,3%) w grupie leczenia skojarzonego dwoma lekami, w tym dabigatranem eteksylanem 110 mg w porównaniu do 10 zdarzeń (1,0%) w grupie leczenia skojarzonego trzema lekami, w tym warfaryną (HR 0,30; 95% CI 0,08; 1,07;  $p = 0,06$ ) i 1 zdarzenie (0,1%) w grupie leczenia skojarzonego dwoma lekami, w tym dabigatranem eteksylanem 150 mg w porównaniu do 8 zdarzeń (1,0%) w odpowiadającej grupie leczenia skojarzonego trzema lekami, w tym warfaryną (HR 0,12; 95% CI 0,02; 0,98;  $p = 0,047$ ). Częstość występowania złożonego punktu końcowego wyrażonego jako zgon, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (zawał mięśnia sercowego, udar lub zatorowość systemowa) lub nieplanowana rewaskularyzacja w obu grupach leczenia skojarzonego dwoma lekami, w tym dabigatranem eteksylanem była łącznie nie gorsza (ang. non-inferiority) w porównaniu do grupy leczenia skojarzonego trzema lekami, w tym warfaryną (odpowiednio 13,7% w porównaniu do 13,4%; HR 1,04; 95% CI: 0,84; 1,29;  $p = 0,0047$  dla analizy non-inferiority). Nie zaobserwowano żadnych istotnych statystycznie różnic dla poszczególnych elementów punktu końcowego między grupami leczenia skojarzonego z dwóch leków, w tym dabigatranem eteksylanem i grupą leczenia złożonego z trzech leków, w tym warfaryny.

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

#### *Leczenie ZŻG i ZP u dorosłych (leczenie ZŻG/ZP)*

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

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

Czas trwania terapii stałą dawką dabigatranu wynosił 174,0 bez obserwacji krzepnięcia. U pacjentów z grupy przyjmującej warfarynę mediana czasu w zakresie terapeutycznym (INR 2,0 do 3,0) wynosiła 60,6%. Badania wykazały, że leczenie dabigatranem eteksylanem w dawce 150 mg dwa razy na dobę było nie mniej skuteczne (non-inferior) od terapii warfaryną (zakres non-inferiority: RE-COVER i RE-COVER II: 3,6 dla różnicy ryzyka i 2,75 dla współczynnika ryzyka).

**Tabela 27: Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności (ZŻG i (lub) ZP są składowymi ŻChZZ) do końca okresu obserwacji dla badań RE-COVER i RE-COVER II**

|   | Dabigatran eteksylan 150 mg<br>dwa razy na dobę | Warfaryna  |
|---|---|------------|
| Pacjenci poddani leczeniu   | 2 553   | 2 554      |
| Nawrót objawowej ŻChZZ i zgon<br>w wyniku ŻChZZ                             | 68 (2,7 %)                                      | 62 (2,4 %) |
| Współczynnik ryzyka<br>w porównaniu do warfaryny<br>(95% przedział ufności) | 1,09<br>(0,77; 1,54)                            |            |
| Drugorzędowe punkty końcowe<br>skuteczności                                 |   |            |
| Nawrót objawowej ŻChZZ i zgon<br>z jakichkolwiek przyczyn                   | 109 (4,3%)                                      | 104 (4,1%) |
| 95% przedział ufności   | 3,52; 5,13                                      | 3,34; 4,91 |
| Objawowa ZŻG  | 45 (1,8%)                                       | 39 (1,5%)  |
| 95% przedział ufności   | 1,29; 2,35                                      | 1,09; 2,08 |
| Objawowa ZP   | 27 (1,1%)                                       | 26 (1,0%)  |
| 95% przedział ufności   | 0,70; 1,54                                      | 0,67; 1,49 |
| Zgony związane z ŻChZZ  | 4 (0,2%)  | 3 (0,1%)   |



|                                  |            |            |
|----------------------------------|------------|------------|
| 95% przedział ufności            | 0,04; 0,40 | 0,02; 0,34 |
| Zgony z jakiegokolwiek przyczyny | 51 (2,0%)  | 52 (2,0%)  |
| 95% przedział ufności            | 1,49; 2,62 | 1,52; 2,66 |

*Prewencja nawrotów ZZG i ZP u dorosłych (prewencja ZZG/ZP)*

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

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

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

**Tabela 28: Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności (ZZG i (lub) ZP są składowymi ŻChZZ) do końca okresu obserwacji dla badania RE- MEDY**

|   | Dabigatran eteksydan<br>150 mg dwa razy na dobę | Warfaryna  |
|---|---|------------|
| Pacjenci poddani leczeniu   | 1 430   | 1 426      |
| Nawrót objawowej ŻChZZ i zgon w wyniku ŻChZZ                          | 26 (1,8%)                                       | 18 (1,3%)  |
| Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% przedział ufności) | 1,44<br>(0,78; 2,64)                            |            |
| Nie mniejsza skuteczność (non-inferiority)                            | 2,85  |            |
| Pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie po 18 miesiącach              | 22  | 17         |
| Skumulowane ryzyko po 18 miesiącach (%)                               | 1,7   | 1,4        |
| Różnica ryzyka względem warfaryny (%)                                 | 0,4   |            |
| 95% przedział ufności   |   |            |
| Nie mniejsza skuteczność (non-inferiority)                            | 2,8   |            |
| Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności                              |   |            |
| Nawrót objawowej ŻChZZ i zgony z jakiegokolwiek przyczyny             | 42 (2,9%)                                       | 36 (2,5%)  |
| 95% przedział ufności   | 2,12; 3,95                                      | 1,77; 3,48 |
| Objawowa ZZG  | 17 (1,2%)                                       | 13 (0,9%)  |

|                                  |            |            |
|----------------------------------|------------|------------|
| 95% przedział ufności            | 0,69; 1,90 | 0,49; 1,55 |
| Objawowa ZP                      | 10 (0,7%)  | 5 (0,4%)   |
| 95% przedział ufności            | 0,34; 1,28 | 0,11; 0,82 |
| Zgony związane z ŻChZZ           | 1 (0,1%)   | 1 (0,1%)   |
| 95% przedział ufności            | 0,00; 0,39 | 0,00; 0,39 |
| Zgony z jakiegokolwiek przyczyny | 17 (1,2%)  | 19 (1,3%)  |
| 95% przedział ufności            | 0,69; 1,90 | 0,80; 2,07 |

Celem badania RE-SONATE była ocena wyższej skuteczności dabigatranu eteksylanu względem placebo w prewencji nawrotów objawowej ZŻG i (lub) ZP u pacjentów, którzy ukończyli trwającą od 6 do 18 miesięcy terapię VKA. Planowana terapia polegała na podawaniu dabigatranu eteksylanu w dawce 150 mg dwa razy na dobę przez 6 miesięcy bez konieczności monitorowania.

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

Badanie obejmowało 12-miesięczny okres obserwacji po zakończeniu leczenia. Po zaprzestaniu przyjmowania badanego leku jego działanie utrzymywało się aż do końca okresu obserwacji, co wskazuje, że utrzymano początkowy efekt leczenia dabigatranem eteksylanem. Nie stwierdzono efektu z odbicia. Pod koniec okresu obserwacji wskaźnik występowania przypadków ŻChZZ u pacjentów przyjmujących dabigatran eteksylan wynosił 6,9% względem 10,7% w grupie placebo (współczynnik ryzyka 0,61 (95% CI 0,42; 0,88),  $p = 0,0082$ ).

**Tabela 29: Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności (ZŻG i (lub) ZP są składowymi ŻChZZ) do końca okresu obserwacji dla badania RE- MEDY**

|  | Dabigatran eteksylan<br>150 mg dwa razy na dobę | Placebo    |
|--|---|------------|
| Pacjenci poddani leczeniu                                    | 681   | 662        |
| Nawrót objawowej ŻChZZ i zgon w wyniku ŻChZZ                 | 3 (0,4%)  | 37 (5,6%)  |
| Współczynnik ryzyka względem placebo (95% przedział ufności) | 0,08<br>(0,02; 0,25)                            |            |
| Wartość p dla wyższej skuteczności (superiority)             | <0,0001   |            |
| Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności                     |   |            |
| Nawrót objawowej ŻChZZ i zgony z jakiegokolwiek przyczyny    | 3 (0,4%)  | 37 (5,6%)  |
| 95% przedział ufności  | 0,09; 1,28                                      | 3,97; 7,62 |
| Objawowa ZŻG   | 2 (0,3%)  | 23 (3,5%)  |
| 95% przedział ufności  | 0,04; 1,06                                      | 2,21; 5,17 |
| Objawowa ZP  | 1 (0,1%)  | 14 (2,1%)  |
| 95% przedział ufności  | 0,00; 0,82                                      | 1,16; 3,52 |

|                                  |            |            |
|----------------------------------|------------|------------|
| Zgony związane z ŻChZZ           | 0 (0)      | 0 (0)      |
| 95% przedział ufności            | 0,00; 0,54 | 0,00; 0,56 |
| Zgony niewyjaśnione              | 0 (0)      | 2 (0,3%)   |
| 95% przedział ufności            | 0,00; 0,54 | 0,04; 1,09 |
| Zgony z jakiegokolwiek przyczyny | 0 (0)      | 2 (0,3%)   |
| 95% przedział ufności            | 0,00; 0,54 | 0,04; 1,09 |

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

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

#### Dzieci i młodzież

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

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

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu prewencji pierwotnej ŻChZZ u pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego oraz we wskazaniu prewencji udarów i zatorowości systemowej u pacjentów z NVAF (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

##### Leczenie ŻChZZ i prewencja nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży

Badanie DIVERSITY przeprowadzono w celu wykazania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabigatranu eteksylanu w porównaniu ze standardowym leczeniem w zakresie leczenia ŻChZZ u dzieci i młodzieży od urodzenia do wieku poniżej 18 lat. Badanie zaplanowano jako otwarte, randomizowane, prowadzone w grupach równoległych mające na celu potwierdzenie nie mniejszej skuteczności (ang. „non-inferiority”). Pacjentów włączonych do badania przydzielono losowo zgodnie ze schematem 2:1 do grupy przyjmującej dabigatran eteksylan w postaci farmaceutycznej odpowiedniej dla wieku (kapsułki, granulat powlekany lub roztwór doustny) (dawki dostosowane do wieku i masy ciała) lub standardowe leczenie obejmujące heparyny niskocząsteczkowe (ang. LMWH – low molecular weight heparins) lub antagonistów witaminy K (ang. VKA – vitamin K antagonists) lub fondaparynuks (1 pacjent w wieku 12 lat). Pierwszorzędnym punktem końcowym był złożony punkt końcowy obejmujący pacjentów, u których nastąpiło całkowite rozpuszczenie się skrzepliny i nie występowały nawroty ŻChZZ oraz u których nie obserwowano zgonów związanych z ŻChZZ. Kryteria wykluczenia obejmowały czynne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu i ropień śródczaszkowy.

Randomizacji poddano łącznie 267 pacjentów. Spośród nich 176 pacjentów leczono dabigatranem eteksylanem, a 90 pacjentów zgodnie ze standardowym leczeniem (1 poddany randomizacji pacjent

nie był leczony). 168 pacjentów było w wieku od 12 do poniżej 18 lat, 64 pacjentów było w wieku od 2 do poniżej 12 lat, a 35 pacjentów było w wieku poniżej 2 lat.

Spośród 267 poddanych randomizacji pacjentów, 81 pacjentów (45,8%) w grupie przyjmującej dabigatran eteksylan i 38 pacjentów (42,2%) w grupie leczonej w ramach standardowego leczenia spełniało kryteria złożonego pierwszorzędnego punktu końcowego (całkowite rozpuszczenie się skrzepliny, brak nawrotów ŻChZZ oraz brak zgonów związanych z ŻChZZ). Odpowiednia różnica w zakresie częstości występowania wykazała nie mniejszą skuteczność dabigatranu eteksylanu względem standardowego leczenia. Spójne wyniki były również obserwowane ogółem w podgrupach: nie było żadnych znaczących różnic w efekcie leczenia w podgrupach w zależności od wieku, płci, regionu i obecności niektórych czynników ryzyka. W zakresie 3 różnych grup wiekowych odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności w grupie przyjmującej dabigatran eteksylan oraz w grupie otrzymującej standardowe leczenie, wynosił odpowiednio 13/22 (59,1%) i 7/13 (53,8%) dla pacjentów w wieku od urodzenia do <2 lat, 21/43 (48,8%) i 12/21 (57,1%) u pacjentów w wieku od 2 do <12 lat oraz 47/112 (42,0%) i 19/56 (33,9%) u pacjentów w wieku od 12 do <18 lat.

Potwierdzone duże krwawienie zgłoszono u 4 pacjentów (2,3%) w grupie przyjmującej dabigatran eteksylan i u 2 pacjentów (2,2%) w grupie otrzymującej standardowe leczenie. Nie było statystycznie istotnej różnicy dotyczącej czasu do wystąpienia pierwszego incydentu dużego krwawienia.

U trzydziestu ośmiu pacjentów (21,6%) w grupie przyjmującej dabigatran eteksylan oraz 22 pacjentów (24,4%) w grupie otrzymującej standardowe leczenie wystąpił potwierdzony incydent krwawienia, przy czym większość z nich została sklasyfikowana jako małe krwawienia. Złożony punkt końcowy obejmujący potwierdzony incydent dużego krwawienia lub krwawienia klinicznie istotnego innego niż duże (występujące w trakcie leczenia) zgłoszono u 6 (3,4%) pacjentów z grupy przyjmującej dabigatran eteksylan oraz 3 (3,3%) pacjentów w grupie otrzymującej standardowe leczenie.

Przeprowadzono otwarte, prowadzone na jednej grupie, prospektywne kohortowe, wieloośrodkowe badanie fazy III (1160,108) w celu oceny bezpieczeństwa stosowania dabigatranu eteksylanu w zapobieganiu nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży od urodzenia do wieku poniżej 18 lat. Do tego badania mogli zostać włączeni pacjenci, którzy wymagali dalszego leczenia przeciwzakrzepowego z powodu występowania klinicznego czynnika ryzyka po zakończeniu wstępnego leczenia potwierdzonego ŻChZZ (przez co najmniej 3 miesiące) lub po zakończeniu badania DIVERSITY. Kwalifikujący się pacjenci otrzymywali dostosowane do wieku i masy ciała dawki produktu leczniczego w postaci farmaceutycznej odpowiedniej dla wieku (kapsułki, granulat powlekany lub roztwór doustny) dabigatranu eteksylanu do momentu ustąpienia klinicznego czynnika ryzyka lub przez maksymalnie 12 miesięcy. Pierwszorzędowe punkty końcowe badania obejmowały nawrót ŻChZZ, incydenty dużych i małych krwawień oraz śmiertelność (całkowitą i związaną z incydentami zakrzepowymi lub zakrzepowo-zatorowymi) w 6. i 12 miesiącu. Zdarzenia te były oceniane przez niezależną komisję rozstrzygającą, która nie wiedziała, jaki lek badany otrzymywał pacjent.

Ogółem do badania włączono 214 pacjentów; spośród nich 162 pacjentów było w grupie wiekowej 1 (od 12 do poniżej 18 lat), 43 pacjentów w grupie wiekowej 2 (od 2 do poniżej 12 lat), a 9 pacjentów w grupie wiekowej 3 (od urodzenia do wieku poniżej 2 lat). W okresie leczenia u 3 pacjentów (1,4%) wystąpił potwierdzony nawrót ŻChZZ w ciągu pierwszych 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

Potwierdzone incydenty krwawień w okresie leczenia zgłaszano u 48 pacjentów (22,5%) w ciągu pierwszych 12 miesięcy. Większość incydentów krwawień stanowiły małe krwawienia. U 3 pacjentów (1,4%) potwierdzony incydent dużego krwawienia wystąpił w ciągu pierwszych 12 miesięcy.

U 3 pacjentów (1,4%) potwierdzone klinicznie istotne inne niż duże krwawienie zgłaszano w ciągu pierwszych 12 miesięcy. W trakcie leczenia nie wystąpił żaden zgon. W okresie leczenia u 3 pacjentów (1,4%) wystąpił zespół pozakrzepowy lub nasilenie zespołu pozakrzepowego w ciągu pierwszych 12 miesięcy.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym dabigatranu eteksylanu ulega szybkiej i całkowitej przemianie do dabigatranu, który stanowi czynną postać leku w osoczu. Główną reakcją metaboliczną jest rozszczepienie proleku dabigatranu eteksylanu w drodze hydrolizy katalizowanej przez esterazę do substancji czynnej,

dabigatranu. Bezwzględna dostępność biologiczna dabigatranu po podaniu doustnym produktu leczniczego Dabigatran etexilate +pharma wynosiła około 6,5%.

Po doustnym podaniu produktu leczniczego Dabigatran etexilate +pharma u zdrowych ochotników profil farmakokinetyczny dabigatranu w osoczu charakteryzuje się szybkim zwiększeniem jego stężenia osoczowego z uzyskaniem  $C_{max}$  w ciągu 0,5 do 2,0 godzin po podaniu.

### Wchłanianie

W badaniu oceniającym pooperacyjne wchłanianie dabigatranu eteksylanu po upływie 1-3 godzin od zabiegu chirurgicznego wykazano względnie powolne wchłanianie produktu w porównaniu do zdrowych ochotników, z jednostajnym przebiegiem zmian stężenia w osoczu w czasie, bez dużych wartości maksymalnego stężenia w osoczu. Produkt leczniczy osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 6 godzin od podania w okresie pooperacyjnym ze względu na oddziaływanie takich czynników, jak znieczulenie ogólne, porażenie mięśniówki przewodu pokarmowego i skutki zabiegu chirurgicznego, niezależnie od postaci, w jakiej występuje doustnie podawany produkt leczniczy. W innym badaniu wykazano, że spowolnienie i opóźnienie wchłaniania ma miejsce na ogół wyłącznie w dniu operacji. W późniejszych dniach dabigatran szybko się wchłania, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 2 godzin po podaniu produktu leczniczego.

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

$C_{max}$  i AUC były proporcjonalne do dawki.

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

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

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

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

## Eliminacja

Wartości stężenia dabigatranu w osoczu zmniejszały się dwuwrotnie, przy czym średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił u zdrowych ochotników w podeszłym wieku 11 godzin. Po podaniu wielokrotnym okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił od około 12 do 14 godzin. Okres półtrwania nie zależał od dawki. Okres półtrwania jest wydłużony u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zgodnie z tabelą 30.

### Szczególne grupy pacjentów

#### Niewydolność nerek

W badaniach fazy I całkowity wpływ dabigatranu na organizm (AUC) po doustnym podaniu dabigatranu eteksylanu jest około 2,7 razy większy u dorosłych ochotników z umiarkowaną niewydolnością nerek (CrCL pomiędzy 30 a 50 ml/min) niż u osób bez niewydolności nerek.

U małej liczby dorosłych ochotników z ciężką niewydolnością nerek (CrCL 10-30 ml/min) całkowity wpływ dabigatranu na organizm (AUC) był około 6 razy większy, a okres półtrwania około 2 razy dłuższy niż w populacji bez niewydolności nerek (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

**Tabela 30: Okres półtrwania całkowitego dabigatranu u zdrowych pacjentów oraz pacjentów z niewydolnością nerek.**

| Wskaźnik przesączania kłębuszkowego (CrCL) [ml/min] | gMean (gCV%; zakres) okres półtrwania [h] |
|---|---|
| ≥80   | 13,4 (25,7%; 11,0-21,6)                   |
| ≥50-<80   | 15,3 (42,7%; 11,7-34,1)                   |
| ≥30-<50   | 18,4 (18,5 %; 13,3-23,0)                  |
| <30   | 27,2 (15,3%; 21,6-35,0)                   |

Ponadto oceniono ekspozycję na dabigatran (w stężeniu minimalnym i maksymalnym) w prospektywnym, otwartym, randomizowanym badaniu farmakokinetycznym u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (zdefiniowanymi jako klirens kreatyniny [CrCL] 15-30 ml/min), którzy otrzymywali dabigatran eteksylan w dawce 75 mg dwa razy na dobę.

Wynikiem tego schematu była średnia geometryczna minimalnego stężenia, mierzonego bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki, wynosząca 155 ng/ml (gCV 76,9%) oraz średnia geometryczna maksymalnego stężenia, mierzonego dwie godziny po podaniu ostatniej dawki, wynosząca 202 ng/ml (gCV 70,6%).

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

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

Mediana CrCL w badaniu RE-COVER wynosiła 100,4 ml/min. U 21,7 % pacjentów występowało łagodne zaburzenie czynności nerek (CrCL > 50 – < 80 ml/min), a u 4,5% pacjentów występowało umiarkowane zaburzenie czynności nerek (CrCL od 30 do 50 ml/min). U pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek stężenie dabigatranu w osoczu w stanie stacjonarnym przed podaniem dawki było odpowiednio około 1,8-krotnie i 3,6-krotnie wyższe niż u pacjentów z CrCL > 80 ml/min. Zbliżone wartości CrCL uzyskano w badaniu RE-COVER II.

Mediana CrCL w badaniach RE-MEDY i RE-SONATE wynosiła odpowiednio 99,0 ml/min i 99,7 ml/min.

W badaniach RE-MEDY and RE-SONATE 22,9 % i 22,5 % pacjentów miało CrCL > 50 – < 80 ml/min, a 4,1 % i 4,8 % pacjentów miało CrCL od 30 do 50 ml/min.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

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

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

#### Niewydolność wątroby

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

#### Masa ciała

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

#### Płeć

U pacjentek płci żeńskiej w badaniach prewencji pierwotnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej całkowity wpływ substancji czynnej na organizm był około 40% do 50% większy, w związku z czym nie zaleca się modyfikacji dawkowania. U pacjentek płci żeńskiej z migotaniem przedsionków stężenie minimalne w trakcie po podaniu dawki było średnio 30% wyższe. Nie jest wymagana modyfikacja dawkowania (patrz punkt 4.2).

#### Pochodzenie etniczne

Nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic pomiędzy pacjentami rasy białej, czarnej, pochodzenia latynoamerykańskiego, rasy żółtej pod względem właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych dabigatranu.

#### Dzieci i młodzież

Doustne podawanie dabigatranu eteksylanu zgodnie ze zdefiniowanym w protokole algorytmem dawkowania prowadziło do ekspozycji w zakresie obserwowanym u dorosłych z ZZG/ZP. W oparciu o zbiorczą analizę danych farmakokinetycznych z badań DIVERSITY i 1160,108 obserwowana średnia geometryczna najmniejszej ekspozycji wynosiła 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml i 99,1 ng/ml odpowiednio u dzieci i młodzieży z ŻChZZ w wieku od 0 do <2 lat, od 2 do <12 lat oraz od 12 do <18 lat.

### Interakcje farmakokinetyczne

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

Obserwowano wpływ produktu leczniczego na płodność samic w postaci zmniejszenia liczby zagnieżdżeń zapłodnionego jaja i zwiększenia częstości utraty zapłodnionego jaja przed zagnieżdżeniem po dawce 70 mg/kg (5-krotnie większej od całkowitego wpływu produktu leczniczego zawartego w osoczu na organizm u pacjentów). Po dawkach toksycznych dla matek (od 5- do 10-krotnie większych od całkowitego wpływu produktu leczniczego zawartego w osoczu na organizm u pacjentów) u szczurów i królików stwierdzono zmniejszenie masy ciała i przeżywalności płodów, łącznie ze zwiększeniem liczby wad rozwojowych płodów. W badaniach pre- i postnatalnych zaobserwowano zwiększenie umieralności płodów po dawkach toksycznych dla samic (4-krotnie większych od całkowitego wpływu produktu leczniczego zawartego w osoczu na organizm u pacjentów).

W badaniu toksyczności u młodych szczurów Han Wistar umieralność była związana z incydentami krwawienia przy ekspozycji podobnej do tej, przy której krwawienie obserwowano u dorosłych zwierząt. Uważa się, że zarówno u dorosłych, jak i młodych szczurów śmiertelność jest związana z nadmierną aktywnością farmakologiczną dabigatranu w połączeniu z siłą mechaniczną wywieraną podczas podawania produktu leczniczego. Dane z badania toksyczności u młodych nie wykazały zwiększonej wrażliwości na toksyczność ani specyficznej dla młodych zwierząt toksyczności.

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

Dabigatran, czynna cząstka dabigatranu eteksyłanu (w postaci mezyłanu) nie ulega rozpadowi w środowisku.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Krospowidon

Kwas winowy, granulata

Hydroksypropyloceluloza

Mannitol

Magnezu stearynian

Talk



#### Otoczka kapsułki

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Hypromeloza

#### Czarny tusz do nadruków

Szelak

Glikol propylenowy

Amonowy wodorotlenek stężony

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Potasu wodorotlenek

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

Butelka: okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 4 miesiące

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

#### Blister

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

#### Butelka

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister:

Tekturowe pudełko zawierające 10, 30 lub 60 kapsułek twardych, opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania po 60 kapsułek twardych (180 kapsułek twardych) oraz opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania po 50 kapsułek twardych (100 kapsułek twardych) w perforowanych aluminiowych blistrach, w tekturowym pudełku. Opakowanie zawiera także środek pochłaniający wilgoć.

Butelka:

Biała, nieprzezroczysta butelka polietylenowa z białą zakrętką polipropylenową ze środkiem pochłaniającym wilgoć zawierająca 60 kapsułek twardych, całość w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

+pharma arzneimittel gmbh  
Hafnerstrasse 211  
8054 Graz  
Austria

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

27443

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.11.2022 r.

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

19.06.2023 r.