

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20250004
Разрешение №	68512 / 14-04-2025
BG/MA/MP -	
Собрание №	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Гладиус 110 mg твърди капсули
Gladius 110 mg hard capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Сини твърди капсули размер 1, съдържащи почти бели до светло жълти пелети.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

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

Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробен емболизъм (БЕ), както и превенция на рецидиви на ДВТ и БЕ при възрастни пациенти.

Лечение на ВТС и превенция на рецидивиращи ВТС при педиатрични пациенти от раждането до по-малко от 18-годишна възраст.

За съобразени с възрастта дозови форми вижте точка 4.2.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Гладиускапсули може да се използва при възрастни и педиатрични пациенти на 8-годишна възраст или по-големи, които са способни да поглъщат капсулите цели.

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



Първична превенция на венозен тромбоемболизъм при ортопедична хирургия

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

Таблица 1: Препоръки за дозировката и продължителност на терапията за първична превенция на венозен тромбоемболизъм при ортопедична хирургия

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

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

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

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

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

- Преди започване на лечение с дабигатран етексилат бъбречната функция трябва да бъде оценена чрез изчисляване на креатининовия клирънс (CrCL), за да се изключат пациенти с тежко бъбречно увреждане (т.е. CrCL < 30 ml/min) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).



- Бъбречната функция трябва да бъде оценена също и при съмнения за влошаване на бъбречната функция по време на лечението (напр. хиповолемия, дехидратация, и при съпътстваща употреба на някои лекарствени продукти).

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

Пропусната доза

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

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

Прекратяване на приема на дабигатран етексилат

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

Промяна на лечението

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

Преминаване от лечение с парентерален антикоагулант към дабигатран етексилат:

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

Специални популации

Бъбречно увреждане

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

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

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

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

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

Старческа възраст

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

Телесно тегло

Има много ограничен клиничен опит с препоръчителната дозировка при пациенти с телесно тегло < 50 kg или > 110 kg. Като се имат предвид наличните клинични и кинетични данни, корекция на



дозата не е необходима (вж. точка 5.2), но се препоръчва внимателно клинично наблюдение (вж. точка 4.4).

Пол

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

Педиатрична популация

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

Превенция на мозъчен инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с НКПМ с един или повече рискови фактори (SPAF)

Лечение на ДВТ и БЕ, както и превенция на рецидиви на ДВТ и БЕ при възрастни пациенти (ДВТ/БЕ)

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

Таблица 2: Препоръки за дозировката при SPAF, ДВТ и БЕ

Таблица 2: Препоръки за дозировката при СГМ, ДВТ и БЕ	
	Препоръка за дозировката
Превенция на мозъчен инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с НКПМ с един или повече рискови фактори (SPAF)	300 mg дабигатран етексилат, приемани като една капсула от 150 mg два пъти дневно
Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробен емболизъм (БЕ), както и превенция на рецидиви на ДВТ и БЕ при възрастни пациенти (ДВТ/БЕ)	300 mg дабигатран етексилат, приемани като една капсула от 150 mg два пъти дневно, след лечение с парентерален антикоагулант в продължение на най-малко 5 дни.
<u>Препоръчва се намаляване на дозата</u>	
Пациенти на възраст ≥ 80 години	Дневна доза 220 mg дабигатран етексилат, приемана като една капсула от 110 mg два пъти дневно
Пациенти, които приемат съпътстващо верапамил	
<u>Трябва да се обсъди намаляване на дозата</u>	
Пациенти на възраст между 75-80 години	Трябва да се избере дневна доза 300 mg или 220 mg дабигатран етексилат, базирайки се на индивидуалната оценка на тромбоемболичния риск и риска от кървене
Пациенти с умерено бъбречно увреждане (CrCL 30-50 ml/min)	
Пациенти с гастрит, езофагит или гастроезофагеален рефлукс	
Други пациенти с повишен риск от кървене	



За ДВТ/БЕ препоръката за прилагане на 220 mg дабигатран етексилат, приемани като една капсула от 110 mg два пъти дневно, се основава на фармакокинетични и фармакодинамични анализи и не е проучвана в клинични условия. Вижте по-долу и точки 4.4, 4.5, 5.1 и 5.2.

В случай на непоносимост към дабигатран етексилат пациентите трябва да бъдат инструктирани да се консултират веднага с лекуващия си лекар, за да бъде предприето приемливо алтернативно лечение за превенция на мозъчен инсулт и системен емболизъм, асоциирани с предсърдно мъждене, или за ДВТ/БЕ.

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

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

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

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

- По време на лечение с дабигатран етексилат бъбречната функция трябва да бъде оценявана най-малко един път годишно или по-често, при необходимост, в определени клинични ситуации, когато има съмнения, че бъбречната функция може да се понижи или да се влоши (напр. хиповолемия, дехидратация, както и при съпътстваща употреба на някои лекарствени продукти).

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

Продължителност на употреба

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

Таблица 3: Продължителност на употреба при SPAF и ДВТ/БЕ

Показание	Продължителност на употреба
SPAF	Лечението трябва да е дългосрочно.
ДВТ/БЕ	Продължителността на лечението трябва да се определя индивидуално след внимателна оценка на ползата от лечението спрямо риска от кървене (вж. точка 4.4). Краткосрочно лечение (най-малко 3 месеца) трябва да се провежда при наличие на преходни рискови фактори (напр. скорошна хирургична операция, травма, обездвижване), а по-продължително лечение – при трайни рискови фактори или идиопатична ДВТ или РЕ.



Пропуснатата доза

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

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

Прекратяване на приема на дабигатран етексилат

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

Промяна на лечението

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

Преминаване от лечение с парентерален антикоагулант към дабигатран етексилат:

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

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

Моментът на започване на ABK трябва да се коригира спрямо CrCL както следва:

- CrCL ≥ 50 ml/min, приемът на ABK трябва да започне 3 дни преди прекъсването на дабигатран етексилат
- CrCL ≥ 30 -< 50 ml/min, приемът на ABK трябва да започне 2 дни преди прекъсването на дабигатран етексилат

Тъй като дабигатран етексилат може да повлияе на Международното нормализирано съотношение (International Normalized Ratio, INR), INR ще отрази по-добре ефекта на ABK едва след спирането на дабигатран етексилат за най-малко 2 дни. Дотогава, INR стойностите трябва да се тълкуват с внимание.

Преминаване от лечение с ABK към дабигатран етексилат:

Приемът на ABK трябва да се преустанови. Дабигатран етексилат може да се прилага веднага щом INR е < 2,0.

Кардиоверзио (SPAF)

Пациентите могат да продължат приема на дабигатран етексилат по време на кардиоверзио.

Катетърна аблация на предсърдно мъждене (SPAF)

Липсват данни за лечението с дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно.

Перкутанна коронарна интервенция (ПКИ) със стентирание (SPAF)

Пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които са подложени на ПКИ със стентирание, могат да бъдат лекувани с дабигатран етексилат в комбинация с тромбоцитни антиагреганти, след като се постигне хемостаза (вж. точка 5.1).

Специални популации



Старческа възраст

За промени в дозата при тази популация вижте таблица 2 по-горе.

Пациенти с риск от кървене

Пациенти с повишен риск от кървене (вж. точки 4.4, 4.5, 5.1 и 5.2) трябва да бъдат строго клинично мониторираны (следене за признаци на кървене и анемия). Коригиране на дозата трябва да бъде решено по усмотрение на лекуващия лекар, след оценка на съотношението полза/риск за конкретния пациент (вж. таблица 2 по-горе). Коагулационен тест (вж. точка 4.4) може да помогне за идентифициране на пациентите с повишен риск от кървене, причинен от прекомерна експозиция на дабигатран. Когато се установи прекомерна експозиция на дабигатран, при пациенти с висок риск от кървене, се препоръчва прилагане на намалена доза 220 mg, приемана като една капсула 110 mg два пъти дневно. При поява на клинично значимо кървене лечението трябва да се прекъсне.

Поради повишения риск от стомашно-чревно кървене при пациенти с гастрит, езофагит или гастроэзофагиален рефлукс може да се обмисли намаляване на дозата (вж. таблица 2 по-горе и точка 4.4).

Бъбречно увреждане

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

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане ($\text{CrCL} 50 \leq 80 \text{ ml/min}$). При пациенти с умерена бъбречна недостатъчност ($\text{CrCL} 30\text{--}50 \text{ ml/min}$), препоръчителната доза дабигатран етексилат е също 300 mg, приемани като 1 капсула 150 mg два пъти дневно. Въпреки това, при пациенти с висок риск от кървене трябва да се обмисли намаляване на дозата дабигатран етексилат до 220 mg, приемани като една капсула 110 mg два пъти дневно (вж. точки 4.4 и 5.2). Внимателно клинично наблюдение се препоръчва при пациенти с бъбречно увреждане.

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

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

Препоръчва се намаляване на дозата при пациенти, които приемат съпътстващо верапамил (вж. таблица 2 по-горе и точки 4.4 и 4.5). В такъв случай дабигатран етексилат и верапамил трябва да се приемат по едно и също време.

Телесно тегло

Не се налага коригиране на дозата (вж. точка 5.2), но се препоръчва внимателно клинично наблюдение при пациенти с телесно тегло $< 50 \text{ kg}$ (вж. точка 4.4).

Пол

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

Педиатрична популация

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



Лечение на ВТС и превенция на рецидивиращи ВТС при педиатрични пациенти

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

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

Препоръчителната доза дабигатран етексилат капсули се определя въз основа на възрастта и телесното тегло на пациента, както е показано в таблица 4. В таблицата са показани единичните дози, които трябва да се прилагат два пъти дневно. Дозата трябва да се коригира според възрастта и телесното тегло с напредването на лечението.

Таблица 4: Единична доза дабигатран етексилат, в милиграми (mg), според телесното тегло в килограми (kg) и възрастта на пациента в години, която трябва да се прилага два пъти дневно

Възраст в години											
	8 до < 9	9 до < 10	10 до < 11	11 до < 12	12 до < 13	13 до < 14	14 до < 15	15 до < 16	16 до < 17	17 до < 18	
Телесно тегло (кг)	> 81	300 mg като две капсули 150 mg <i>или</i> четири капсули 75 mg									
	71 до < 81										
	61 до < 71										
	51 до < 61	260 mg като една капсула 110 mg плюс една капсула 150 mg <i>или</i> една капсула 110 mg плюс две капсули 75 mg									
	41 до < 51										
	31 до < 41	220 mg като две капсули 110 mg									
	26 до < 31	185 mg като една капсула 75 mg плюс една капсула 110 mg									
	21 до < 26										
	16 до < 21	150 mg като една капсула 150 mg или две капсули 75 mg									
	13 до < 16										
	11 до < 13	Една капсула 110 mg	Една капсула 75 mg								
		Една капсула 75 mg									

Означава, че препоръка за дозировката не може да бъде дадена.

Оценка на бъбречната функция преди и по време на лечението

Преди започване на лечението трябва да се определи изчислената скорост на гломерулна филтрация (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) по формулата Schwartz.

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

Пациенти с eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m² трябва да бъдат лекувани с доза съгласно таблица 4.

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



Продължителност на употреба

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

Пропуснатата доза

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

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

Прекъсване на лечението с дабигатран етексилат

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

Промяна на лечението

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

Преминаване от лечение с парентерален антикоагулант към дабигатран етексилат:

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

Преминаване от лечение с дабигатран етексилат към антагонисти на витамин К (ABK): Пациентите трябва да започнат прием на ABK 3 дни преди прекъсването на дабигатран етексилат.

Тъй като дабигатран етексилат може да повлияе на Международното нормализирано съотношение (INR), INR ще отрази по-добре ефекта на ABK едва след спирането на дабигатран етексилат за най-малко 2 дни. Дотогава, INR стойностите трябва да се тълкуват с внимание.

Преминаване от лечение с ABK към дабигатран етексилат:

Приемът на ABK трябва да се преустанови. Дабигатран етексилат може да се прилага веднага щом INR е < 2,0.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт е за перорално приложение.

Капсулите могат да се приемат със или без храна. Капсулите трябва да се поглъщат цели с чаша вода, за да се улесни достигането им до стомаха.

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

За педиатрични пациенти под 8-годишна възраст или по-възрастни пациенти, които имат затруднения при преглъщане или не знаят как да преглъщат, се предлагат други, подходящи за възрастта дозирани форми за лечение като:



- Дабигатран етексилат обвити гранули, които могат да се използват при деца на възраст под 12 години веднага щом детето може да преглъща мека храна.
- Дабигатран етексилат прах и разтворител за перорален разтвор трябва да се използва само при деца на възраст по-малко от 1 година.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Тежко бъбречно увреждане ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) при възрастни пациенти;
- $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ при педиатрични пациенти;
- Активно клинично значимо кървене;
- Лезия или състояние, което се определя като значим рисков фактор за голямо кървене. Това може да включва настоящи или скорошни стомашно-чревни разязвявания, наличие на злокачествени новообразувания с висок риск от кървене, скорошно мозъчно или гръбначно нараняване, скорошна мозъчна, гръбначна или очна хирургична интервенция, скорошна вътречерепна хеморагия, известни или вероятни варици на хранопровода, артериовенозни малформации, съдови аневризми или големи вътрегръбначни или вътремозъчни съдови аномалии;
- Съпътстващо лечение с някои други антикоагуланти, напр. нефракциониран хепарин (НФХ), хепарини с ниско молекулно тегло (еноксапарин, далтепарин и др.), производни на хепарина (фондапаринукс и др.), антикоагуланти за перорално приложение (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), освен в специфични условия. Това са случаите на промяна на антикоагулантното лечение (вж. точка 4.2), когато НФХ се прилага в дози, необходими за поддържане на отворен централен венозен или артериален катетър, или когато НФХ се прилага по време на катетърна аблация при предсърдно мъждене (вж. точка 4.5);
- Чернодробно увреждане или чернодробно заболяване, за което се очаква да има отражение върху преживяемостта;
- Съпътстващо лечение със следните мощни Р-гр инхибитори: кетоназол, циклоспорин, итраконазол, дронедарон и комбинацията с фиксирани дози глекапревир/пибрентасвир за системно приложение (вж. точка 4.5);
- Сърдечни клапни протези, изискващи антикоагулантно лечение (вж. точка 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хеморагичен риск

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

При възрастни пациенти в случаи на животозастрашаващо или неконтролирано кървене, когато е необходимо бързо неутрализиране на антикоагулантния ефект на дабигатран, може да се използва специфичното неутрализиращо средство идаруцизумаб. Ефикасността и безопасността на идаруцизумаб не са установени при педиатрични пациенти.

Дабигатран може да бъде отстранен посредством хемодиализа. При възрастни пациенти са възможни други опции като използване на прясна цяла кръв или прясно замразена плазма, концентрат на коагулационни фактори (активиран или неактивиран), рекомбинантен фактор VIIa или тромбоцитна маса (вж. също точка 4.9).



В клинични изпитвания дабигатран етексилат се свързва с по-високи нива на голямо стомашночревно (СЧ) кървене. Повишен риск е наблюдаван при пациенти в старческа възраст (≥ 75 години) при схема на прилагане 150 mg два пъти дневно. Други рискови фактори (вж. също таблица 5) включват едновременно лечение с инхибитори на тромбоцитната агрегация, като клопидогрел и ацетилсалицилова киселина (АСК) или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), както и наличието на езофагит, гастрит или гастроезофагеален рефлукс.

Рискови фактори

Таблица 5 обобщава факторите, които могат да повишат хеморагичния риск.

Таблица 5: Фактори, които могат да повишат хеморагичния риск.

	Рискови фактори
Фармакодинамични и кинетични фактори	Възраст ≥ 75 години
Фактори, които повишават плазмените нива на дабигатран	<u>Главни:</u> - Умерено бъбречно увреждане при възрастни пациенти (30-50 ml/min CrCL) - Мощни Р-гр инхибитори (вж. точки 4.3 и 4.5) - Съвместно прилагане на слаби до умерени Р-гр инхибитори (напр. амиодарон, верапамил, хинидин и тикагрелор, вж. точка 4.5) <u>Второстепенни:</u> - Ниско телесно тегло (< 50 kg) при възрастни пациенти
Фармакодинамични взаимодействия (вж. точка 4.5)	- АСК и други инхибитори на тромбоцитната агрегация, като клопидогрел - НСПВС - SSRIs или SNRIs* - Други лекарствени продукти, които могат да нарушат хемостазата
Заболявания / процедури с особен хеморагичен риск	- Вродени или придобити нарушения на коагулацията - Тромбоцитопения или функционални тромбоцитни дефекти - Скорошна биопсия или голяма травма - Бактериален ендокардит - Езофагит, гастрит или гастроезофагеален рефлукс

* SSRIs - селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина; SNRIs инхибитори на обратното захващане на серотонина и нореpineфрина.

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

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



Предпазни мерки и овладяване на хеморагичния риск

За овладяване на усложнения с кървене вижте също точка 4.9.

Оценка на съотношението полза/риск

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

Наличните клинични данни за педиатрични пациенти с рискови фактори, включително пациенти с активен менингит, енцефалит и вътречерепен абсцес (вж. точка 5.1), са ограничени. При такива пациенти дабигатран етексилат трябва да се дава само ако очакваната полза надвишава риска от кървене.

Внимателно клинично наблюдение

Препоръчва се внимателно наблюдение за признаци на кървене или анемия през целия период на лечение, особено ако рисковите фактори са комбинирани (вж. таблица 5 по-горе). Трябва да се внимава особено много, когато дабигатран етексилат се прилага едновременно с верапамил, амиодарон, хинидин или кларитромицин (P-gp инхибитори) и особено при поява на кървене, най-вече при пациенти с намалена бъбречна функция (вж. точка 4.5).

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

Прекъсване на лечението с дабигатран етексилат

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

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

Употреба на инхибитори на протонната помпа

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

Лабораторни коагулационни параметри

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

Тромбиновото време чрез разреждане (diluted Thrombin Time, dTT), екариновото време на съсирване (Ecarin Clotting Time, ECT) и активираното парциално тромбопластиново време (activated Partial Thromboplastin Time, aPTT) могат да предоставят полезна информация, но резултатите трябва да се тълкуват с повишено внимание поради вариабилността между тестовете (вж. точка 5.1).

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



Таблица 6 показва най-ниските прагове на коагулационните тестове при възрастни пациенти, които могат да бъдат свързани с повишен риск от кървене. Съответните прагове при педиатрични пациенти не са известни (вж. точка 5.1).

Таблица 6: Най-ниски прагове на коагулационните тестове при възрастни пациенти, които могат да бъдат свързани с повишен риск от кървене.

Тест (най-ниска стойност)	Показание	
	Първична превенция на венозен тромбоемболизъм при ортопедична операция	SPAF и ДВТ/БЕ
dTT [ng/ml]	> 67	> 200
ЕСТ [х-пъти над горната граница на нормата]	Няма данни	> 3
aPTT [х-пъти над горната граница на нормата]	> 1,3	> 2
INR	Не трябва да се провежда	Не трябва да се провежда

Употреба на фибринолитични лекарствени продукти за лечение на остър исхемичен инсулт

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

Хирургични операции и интервенции

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

Пациентите могат да продължат приема на дабигатран етексилат, когато са подложени на кардиоверзио. Липсват данни за лечението с дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно при пациенти, които са подложени на катетърна аблация на предсърдно мъждене (вж. точка 4.2).

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

Спешни хирургични операции или неотложни процедури

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

Дабигатран може да бъде отстранен посредством хемодиализа.



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

Хирургични операции/интервенции при подостри състояния

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

Планова хирургична операция

При възможност, приемът на дабигатран етексилат трябва да се прекрати най-малко 24 часа преди извършването на инвазивна или хирургична процедура. Прекратяване приема на дабигатран етексилат 2-4 дни преди хирургична операция трябва да се има предвид при пациенти с повишен риск от кървене или в случай на голяма операция, при която може да е необходима пълна хемостаза.

Таблица 7 обобщава правилата за прекратяване на приема преди инвазивни или хирургични процедури при възрастни пациенти.

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

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

Правилата за прекратяване на приема преди инвазивни или хирургични процедури при педиатрични пациенти са обобщени в таблица 8.

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

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

Спинална анестезия/епидурална анестезия/лумбална пункция

Процедури като спинална анестезия изискват пълноценна хемостатична функция.

Рискът от спинален или епидурален хематом може да се повиши при случаи на травматични или многократни пункции и при продължителна употреба на епидурални катетри. След отстраняване на катетър трябва да минат най-малко 2 часа преди приложението на първата доза дабигатран.



етексилат. Тези пациенти изискват често наблюдение за неврологични признаци и симптоми на спинален или епидурален хематом.

Постоперативна фаза

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

Необходимо е повишено внимание при пациенти с риск от кървене или пациенти с риск от свръхекспозиция, особено пациенти с намалена бъбречна функция (вж. също таблица 5) (вж. точка 4.4 и 5.1).

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

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

Операция при фрактура на шийката на бедрената кост

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

Чернодробно увреждане

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

Взаимодействие с Р-гр индуктори

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

Пациенти с антифосфолипиден синдром

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

Инфаркт на миокарда (ИМ)

В проучването RE-LY фаза III (SPAF, вж. точка 5.1) общата честота на ИМ е 0,82, 0,81 и 0,64%/година съответно за дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно, дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно и варфарин – увеличение в относителния риск за дабигатран от 29% и 27% в сравнение с варфарин. Независимо от лечението, най-високият абсолютен риск от ИМ се наблюдава в следните подгрупи, с подобен относителен риск: пациенти с предишен ИМ, пациенти ≥ 65 години с диабет или коронарна артериална болест, пациенти с левокамерна фракция на изтласкване $< 40\%$ и пациенти с умерена бъбречна дисфункция. В допълнение по-висок риск от ИМ се наблюдава при пациенти, приемащи съпътстващо АСК плюс клопидогрел или крoазадол, приемателно.



В трите активно контролирани проучвания фаза III за ДВТ/БЕ се съобщава по-висока честота на случаи на ИМ при пациентите, приемащи дабигатран етексилат, в сравнение с тези, приемащи варфарин: 0,4% спрямо 0,2% в краткосрочните проучвания RE-COVER и RE-COVER II и 0,8% спрямо 0,1% в дългосрочното изпитване RE-MEDY. Увеличението е статистически значимо в това проучване ($p = 0,022$).

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

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

Не са установени ефикасността и безопасността при пациенти, страдащи от активно онкологично заболяване и ДВТ/БЕ. Има ограничени данни за ефикасността и безопасността при педиатрични пациенти с активно онкологично заболяване.

Педиатрична популация

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия с транспортери

Дабигатран етексилат е субстрат за ефлуксияния транспортер Р-гр. Съпътстващото приложение на Р-гр инхибитори (вж. таблица 9) се очаква да доведе до повишени нива на плазмената концентрация на дабигатран.

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

Таблица 9: Взаимодействия с транспортери

<u>Р-гр инхибитори</u>	
Съпътстващата употреба е противопоказна (вж. точка 4.3)	
Кетоконазол	Кетоконазол повишава тоталните $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} стойности на дабигатран съответно 2,38 пъти и 2,35 пъти след единична перорална доза 400 mg и съответно 2,53 пъти и 2,49 пъти след многократно перорално приложение на 400 mg кетоконазол веднъж дневно.
Дронедарон	При едновременно приложение на дабигатран етексилат и дронедарон тоталните $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} стойности на дабигатран се увеличават съответно около 2,4 пъти и 2,3 пъти след многократно приложение на 400 mg дронедарон два пъти дневно и съответно около 2,1 пъти и 1,9 пъти след единична доза 400 mg.
Итраконазол, циклоспорин	Въз основа на резултатите <i>in vitro</i> може да се очаква подобен ефект, както с кетоконазол.



Глекапревир / пибрентасвир	Съпътстващата употреба на дабигатран етексилат с комбинацията с фиксирани дози на P-гр инхибиторите глекапревир/пибрентасвир показва увеличаване на експозицията на дабигатран и може да повиши риска от кървене.
<i>Съпътстващата употреба не се препоръчва</i>	
Такролимус	<i>In vitro</i> е установено, че степента на инхибиторния ефект на такролимус върху P-гр е подобна на тази, наблюдавана при итраконазол и циклоспорин. Едновременното приложение на дабигатран етексилат с такролимус не е проучено клинично. Въпреки това, ограничените клинични данни от други P-гр субстрати (еверолimus) предполагат по-слабо инхибиране на P-гр от такролимус, в сравнение с наблюдаваното при силни P-гр инхибитори.
<i>Необходимо е повишено внимание при съпътстваща употреба (вж. точки 4.2 и 4.4)</i>	
Верапамил	Когато дабигатран етексилат (150 mg) се прилага едновременно с перорален верапамил, C_{max} и AUC на дабигатран се увеличават, но степента на тази промяна е различна в зависимост от времето на приемане и формата на верапамил (вж. точки 4.2 и 4.4). Най-голямото повишаване на експозицията на дабигатран се наблюдава при първата доза на верапамил с незабавно освобождаване, приета един час преди приема на дабигатран етексилат (увеличаване на C_{max} около 2,8 пъти и на AUC около 2,5 пъти). Ефектът прогресивно намалява при приложение на формата с удължено освобождаване (увеличаване на C_{max} около 1,9 пъти и на AUC около 1,7 пъти) или при приложение на многократни дози верапамил (увеличаване на C_{max} около 1,6 пъти и на AUC около 1,5 пъти). Не се наблюдава значимо взаимодействие, когато верапамил се приема 2 часа след дабигатран етексилат (увеличаване на C_{max} около 1,1 пъти и на AUC около 1,2 пъти). Това се обяснява с пълната абсорбция на дабигатран след 2 часа.
Амиодарон	Когато дабигатран етексилат се прилага едновременно с единична перорална доза 600 mg амиодарон, степента и скоростта на абсорбция на амиодарон и на активния му метаболит DEA по същество не се променят. AUC и C_{max} на дабигатран нарастват съответно около 1,6 пъти и 1,5 пъти. Поради дългия полуживот на амиодарон възможността за взаимодействие може да съществува седмици след прекратяване на лечението с амиодарон (вж. точки 4.2 и 4.4).
Хинидин	Хинидин е прилаган като доза от 200 mg на всеки 2 часа до обща доза 1 000 mg. Дабигатран етексилат е прилаган два пъти дневно в продължение на 3 последователни дни, със или без хинидин на третия ден. AUC _{t,ss} и $C_{max,ss}$ на дабигатран се увеличават средно съответно 1,53 пъти и 1,56 пъти при съпътстващо приложение на хинидин (вж. точки 4.2 и 4.4).
Кларитромицин	Когато кларитромицин (500 mg два пъти дневно) се прилага заедно с дабигатран етексилат при здрави доброволци, се наблюдава повишаване на AUC около 1,19 пъти и на C_{max} около 1,15 пъти.



Тикагрелор	Когато единична доза от 75 mg дабигатран етексилат се прилага едновременно с натоварваща доза от 180 mg тикагрелор, AUC и C_{max} на дабигатран се повишават съответно 1,73 пъти и 1,95 пъти. След многократни дози на тикагрелор 90 mg, два пъти дневно, увеличаването на експозицията на дабигатран е 1,56 пъти и 1,46 пъти, съответно за C_{max} и AUC. Съпътстващото приложение на натоварваща доза тикагрелор 180 mg и дабигатран етексилат 110 mg (в стационарно състояние) повишава AUC_{t,ss} и $C_{max,ss}$ на дабигатран съответно 1,49 пъти и 1,65 пъти в сравнение с дабигатран етексилат, прилаган самостоятелно. Когато натоварваща доза от 180 mg тикагрелор се дава 2 часа след прием на 110 mg дабигатран етексилат (в стационарно състояние), повишаването на AUC_{t,ss} и C_{max} на дабигатран намалява съответно до 1,27 пъти и 1,23 пъти в сравнение с дабигатран етексилат, прилаган самостоятелно. Такъв незастъпващ се прием се препоръчва при започване на тикагрелор с натоварваща доза. Съпътстващото приложение на 90 mg тикагрелор два пъти дневно (поддържаща доза) и 110 mg дабигатран етексилат повишава коригираните AUC_{t,ss} и $C_{max,ss}$ на дабигатран съответно 1,26 пъти и 1,29 пъти в сравнение с дабигатран етексилат, прилаган самостоятелно.
Посаконазол	Посаконазол също инхибира в някаква степен P-гр, но това не е проучено клинично. Едновременното приложение на дабигатран етексилат с посаконазол налага внимателно проследяване.
<u>P-гр индуктори</u>	
Съпътстващата употреба трябва да се избягва.	
Напр. рифампицин, жълт кантарион, (<i>Hypericum perforatum</i>), карбамазепин или фенитоин	Съпътстващото приложение се очаква да доведе до понижаване на концентрацията на дабигатран. Премедикацията с изследвания индуктор рифампицин при доза 600 mg веднъж дневно за 7 дни понижава общата пикова концентрация на дабигатран и общата експозиция със съответно 65,5% и 67%. Индуциращият ефект е понижен, което води до ниво на експозиция на дабигатран, близко до референтната стойност до ден 7 след спиране на лечението с рифампицин. Не е наблюдавано по-нататъшно повишение на бионаличността след още 7 дни.
<u>Протеазни инхибитори, като ритонавир</u>	
Съпътстващата употреба не се препоръчва	



Напр. ритонавир и комбинациите му с други протеазни инхибитори	Те повлияват P-gr (както като инхибитор, така и като индуктор). Те не са били проучвани, поради което не се препоръчват за съпътстващо лечение с дабигатран етексилат.
<u>P-gr субстрат</u>	
Дигоксин	В проучване, проведено с 24 здрави лица, при едновременното приложение на дабигатран етексилат и дигоксин не са наблюдавани промени в експозицията на дигоксин и клинично значими промени в експозицията на дабигатран.

Антикоагуланти и лекарствени продукти срещу тромбоцитна агрегация

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

От данните, събрани по време на фаза III проучване RE-LY (вж. точка 5.1), се вижда, че съпътстващата употреба на други перорални или парентерални антикоагуланти повишава честотата на голямо кървене приблизително 2,5 пъти, както при дабигатран етексилат, така и при варфарин, главно в ситуации, свързани с преминаване от единия антикоагулант към другия (вж. точка 4.3). Освен това, съпътстващата употреба на антитромботични средства, АСК или клопидогрел приблизително удвоява честотата на голямо кървене, както при дабигатран етексилат, така и при варфарин (вж. точка 4.4).

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

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

НСПВС	Прилаганите за краткосрочна аналгезия НСПВС не се свързват с повишен риск от кървене, когато се прилагат съпътстващо с дабигатран етексилат. При продължителна употреба в проучването RE-LY НСПВС увеличават риска от кървене с около 50% както при дабигатран етексилат, така и при варфарин.
-------	--



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

Други взаимодействия

Таблица 11: Други взаимодействия

<u>Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs) или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина и норепинефрина (SNRIs)</u>	
SSRIs, SNRIs	SSRIs и SNRIs повишават риска от кървене във всички групи на лечение в проучването RE-LY.
<u>Вещества, които повлияват стомашното pH</u>	
Пантопразол	При едновременно приложение на дабигатран етексилат и пантопразол се наблюдава приблизително 30% намаление на AUC на дабигатран. Пантопразол и други инхибитори на протонната помпа (ИПП) са прилагани едновременно с дабигатран етексилат в клинични проучвания и съпътстващото лечение с ИПП не изглежда да намалява ефикасността на дабигатран етексилат.
Ранитидин	Приложението на ранитидин заедно с дабигатран етексилат не оказва клинично значим ефект върху степента на абсорбция на дабигатран.



Взаимодействия, свързани с метаболитния профил на дабигатран етексилат и дабигатран

Дабигатран етексилат и дабигатран не се метаболизират от системата на цитохром Р450 и нямат *in vitro* ефекти върху човешките цитохром Р450 ензими. Следователно, с дабигатран не се очакват свързани лекарствени взаимодействия.

Педиатрична популация

Проучванията за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

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

Бременност

Има ограничени данни от употребата на дабигатран етексилат при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

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

Кърмене

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

Фертилитет

Няма данни при хора.

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Гладуисне повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

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

Общо около 9% от пациентите, лекувани за планирано протезиране на тазобедрена или колянна става (краткосрочно лечение до 42 дни), 22% от пациентите с предсърдно мъждене, лекувани за превенция на инсулт и системен емболизъм (дългосрочно лечение до 3 години), 14% от



пациентите, лекувани за ДВТ/БЕ, и 15% от пациентите, лекувани за превенция на ДВТ/БЕ, са получили нежелани реакции.

Най-често съобщаваните събития са случаи на кървене, възникващи при приблизително 14% от пациентите, лекувани краткосрочно за планирано протезиране на тазобедрена или колянна става, при 16,6% от пациентите с предсърдно мъждене, лекувани дългосрочно за превенция на инсулт и системен емболизъм, и при 14,4% от възрастните пациенти, лекувани за ДВТ/БЕ. Освен това има случаи на кървене при 19,4% от пациентите в изпитването за превенция на ДВТ/БЕ, RE-MEDY (възрастни пациенти), и при 10,5% от пациентите в изпитването за превенция на ДВТ/БЕ, RE-SONATE (възрастни пациенти).

Тъй като популациите от пациенти, лекувани за трите показания, не са сравними и събитията на кървене обхващат няколко системо-органи класа (СОК), в обобщено описание събитията на голямо и на всякакво кървене са разпределени според показаниято и са посочени в таблици 13-17 по-долу.

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

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В таблица 12 са показани нежеланите реакции, установени в проучвания и постмаркетингови данни при показанията първична превенция на ВТС след протезиране на тазобедрена или колянна става, превенция на тромбоемболичен инсулт и системен емболизъм при пациенти с предсърдно мъждене, лечение на ДВТ/БЕ и превенция на ДВТ/БЕ. Те са групирани по системо-органен клас (СОК) и по честота при използване на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 12: Нежелани реакции

СОК / Предпочитан термин	Честота		
	Първична превенция на ВТС след протезиране на тазобедрена или колянна става	Превенция на инсулт и системен емболизъм при пациенти с предсърдно мъждене	Лечение на ДВТ/БЕ и превенция на ДВТ/БЕ
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Анемия	Нечести	Чести	Нечести
Понижен хемоглобин	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Тромбоцитопения	Редки	Нечести	Редки
Понижен хематокрит	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Неутропения	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота



Агранулоцитоза	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система			
Лекарствена свръхчувствителност	Нечести	Нечести	Нечести
Обрив	Редки	Нечести	Нечести
Пруритус	Редки	Нечести	Нечести
Анафилактична реакция	Редки	Редки	Редки
Ангиедем	Редки	Редки	Редки
Уртикария	Редки	Редки	Редки
Бронхоспазм	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система			
Вътречерепна хеморагия	Редки	Нечести	Редки
Съдови нарушения			
Хематом	Нечести	Нечести	Нечести
Хеморагия	Редки	Нечести	Нечести
Кръвотечение от оперативната рана	Нечести	-	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Епистаксис	Нечести	Чести	Чести
Хемофтиза	Редки	Нечести	Нечести
Стомашно-чревни нарушения			
Стомашно-чревна хеморагия	Нечести	Чести	Чести
Абдоминална болка	Редки	Чести	Нечести
Диария	Нечести	Чести	Нечести
Диспепсия	Редки	Чести	Чести
Гадене	Нечести	Чести	Нечести
Ректална хеморагия	Нечести	Нечести	Чести
Хемороидална хеморагия	Нечести	Нечести	Нечести
Стомашно-чревна язва, включително езофагеална язва	Редки	Нечести	Нечести
Гастроезофагит	Редки	Нечести	Нечести
Гастроезофагеална рефлуксна болест	Редки	Нечести	Нечести
Повръщане	Нечести	Нечести	Нечести
Дисфагия	Редки	Нечести	Редки
Хепатобилиарни нарушения			



Нарушена чернодробна функция/Отклонения във функционалните чернодробни показатели	Чести	Нечести	Нечести
Повишение на аланин аминотрансферазата	Нечести	Нечести	Нечести
Повишение на аспартат аминотрансферазата	Нечести	Нечести	Нечести
Повишени чернодробни ензими	Нечести	Редки	Нечести
Хипербилирубинемия	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Кожни кръвоизливи	Нечести	Чести	Чести
Алоpecia	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Хемартроза	Нечести	Редки	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
Урогенитална хеморагия, включително хематурия	Нечести	Чести	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Хеморагия на мястото на инжектиране	Редки	Редки	Редки
Хеморагия на мястото на поставяне на катетъра	Редки	Редки	Редки
Кървав секрет	Редки	-	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			
Травматична хеморагия	Нечести	Редки	Нечести
Хеморагия на мястото на инцизия	Редки	Редки	Редки
Постпроцедурен хематом	Нечести	-	-
Постпроцедурна хеморагия	Нечести	-	
Постоперативна анемия	Редки	-	-
Постпроцедурна секреция	Нечести	-	-
Секреция от оперативната рана	Нечести	-	-
Хирургически и медицински интервенции			
Дренаж на оперативната рана	Редки	-	
Постпроцедурен дренаж	Редки	-	



Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на кървене

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

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

Първична превенция на венозен тромбоемболизъм при ортопедична хирургия

Таблица 13 показва броя (%) на пациентите с кървене, като нежелана лекарствена реакция по време на периода на лечение в двете основни клинични проучвания за превенция на ВТС, в зависимост от дозата.

Таблица 13: Брой (%) пациенти с кървене, като нежелана лекарствена реакция

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

Превенция на мозъчен инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с НКПМ с един или повече рискови фактори

Таблица 14 показва събитията на кървене, разпределени като събития на голямо и на всякакво кървене в основното проучване, изследващо превенцията на тромбоемболичен инсулт и системен емболизъм при пациенти с предсърдно мъждене.

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

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



Рандомизирани пациенти	6 015	6 076	6 022
Голямо кървене	347 (2,92%)	409 (3,40%)	426 (3,61%)
Вътречерепно кървене	27 (0,23%)	39 (0,32%)	91 (0,77%)
СЧ кървене	134 (1,13%)	192 (1,60%)	128 (1,09%)
Кървене с летален изход	26 (0,22%)	30 (0,25%)	42 (0,36%)
Малко кървене	1 566 (13,16%)	1 787 (14,85%)	1 931 (16,37%)
Всякакво кървене	1 759 (14,78%)	1 997 (16,60%)	2 169 (18,39%)

В рандомизирано проучване, при пациентите, приемали дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно или 150 mg два пъти дневно е установен значително по-нисък риск от животозастрашаващо кървене и вътречерепно кървене в сравнение с тези, приемали варфарин [$p < 0,05$]. И при двете концентрации на дабигатран етексилат е имало и статистически значимо по-ниска обща честота на кървене. При пациентите, рандомизирани да приемат 110 mg дабигатран етексилат два пъти дневно се наблюдава значително по-нисък риск от голямо кървене в сравнение с варфарин (коефициент на риска 0,81 [$p=0,0027$]). При пациентите, рандомизирани да приемат 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно се наблюдава значително по-голям риск от стомашно-чревно кървене в сравнение с варфарин (коефициент на риска 1,48 [$p=0,0005$]). Този ефект е наблюдаван главно при пациенти ≥ 75 години.

Клиничната полза от дабигатран по отношение на превенцията на инсулт и системен емболизъм и пониженият риск от интракраниална хеморагия (ИКХ) в сравнение с варфарин се запазват при отделните подгрупи, напр. бъбречно увреждане, възраст, съпътстваща употреба на лекарствени продукти като напр. антитромботици или Р-гр инхибитори. Докато някои подгрупи пациенти са с повишен риск от голямо кървене, когато са лекувани с антикоагулант, повишеният риск от кървене при дабигатран етексилат е свързан със стомашно-чревно кървене, обикновено наблюдавано през първите 3-6 месеца след започване на лечението с дабигатран етексилат.

Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробен емболизъм (БЕ), както и превенция на рецидиви на ДВТ и БЕ при възрастни пациенти (лечение на ДВТ/БЕ)

В таблица 15 са посочени събития на кървене от обобщените основни проучвания RE-COVER и RE-COVER II, в които се изпитва лечението на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробен емболизъм (БЕ). В сборните проучвания, събитията на първичните крайни точки за безопасност „голямо кървене, голямо или клинично значимо кървене и всякакво кървене“ са значително по-малко в сравнение с варфарин при номинално алфа ниво от 5%.

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

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин	Коефициент на риска спрямо варфарин (95% CI)
Пациенти, включени в анализа на безопасността	2 456	2 462	
Събития на голямо кървене	24 (1,0%)	40 (1,6%)	0,60 (0,36; 0,99)



Вътречерепно кървене	2 (0,1%)	4 (0,2%)	0,50 (0,09; 2,74)
Голямо стомашно-чревно кървене	10 (0,4%)	12 (0,5%)	0,83 (0,36; 1,93)
Животозастрашаващо кървене	4 (0,2%)	6 (0,2%)	0,66 (0,19; 2,36)
Събития на голямо кървене/ клинично значимо кървене	109 (4,4%)	189 (7,7%)	0,56 (0,45; 0,71)
Всякакво кървене	354 (14,4%)	503 (20,4%)	0,67 (0,59; 0,77)
Всякакво стомашно-чревно кървене	70 (2,9%)	55 (2,2%)	1,27 (0,90; 1,82)

Събитията на кървене при двете лечения са отчитани от първия прием на дабигатран етексилат или варфарин след прекратяване на парентералната терапия (период само на перорално лечение). Това включва всички събития на кървене, възникнали по време на терапията с дабигатран етексилат. Включени са всички събития на кървене, възникнали по време на терапията с варфарин, освен онези, които са възникнали по време на периода, в който се застъпват лечението с варфарин и парентералната терапия.

В таблица 16 са посочени данни за събития на кървене в основното проучване RE-MEDY, в което се изпитва превенцията на ДВТ и БЕ. Някои събития на кървене (събития на голямо кървене (СГК)/клинично значимо кървене (СКЗК); всякакво кървене) са значително по-малко при номинално алфа ниво от 5% при пациенти, приемали дабигатран етексилат, в сравнение с тези, приемали варфарин.

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

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин	Коефициент на риска спрямо варфарин (95% CI)
Лекувани пациенти	1 430	1 426	
Събития на голямо кървене	13 (0,9%)	25 (1,8%)	0,54 (0,25; 1,16)
Вътречерепно кървене	2 (0,1%)	4 (0,3%)	Не може да бъде изчислен*
Голямо стомашно-чревно кървене	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Не може да бъде изчислен*
Животозастрашаващо кървене	1 (0,1%)	3 (0,2%)	Не може да бъде изчислен*
Събития на голямо кървене/ клинично значимо кървене	80 (5,6%)	145 (10,2%)	0,55 (0,41; 0,72)
Всякакво кървене	278 (19,4%)	373 (26,2%)	0,71 (0,61; 0,83)



Всякакво стомашно-чревно кървене	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87; 2,20)
----------------------------------	-----------	-----------	-------------------

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

В таблица 17 са посочени данни за събития на кървене в основното проучване RE-SONATE, в което се изпитва превенцията на ДВТ и БЕ. Честотата на комбинацията СГК/СКЗК и на всякакво кървене е значително по-малка при номинално алфа ниво от 5% при пациенти, приемали плацебо, в сравнение с тези, приемали дабигатран етексилат.

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

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

*КР не може да бъде изчислен поради липсата на събитие при което и да е от леченията

Агранулоцитоза и неутропения

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

Педиатрична популация

Безопасността на дабигатран етексилат при лечението на ВТС и превенция на рецидивиращи ВТС при педиатрични пациенти е проучена в две изпитвания фаза III (DIVERSITY и 1 160.108). Общо 328 педиатрични пациенти са лекувани с дабигатран етексилат. Пациентите са получавали адаптирани според възрастта и телесното тегло дози от съобразена с възрастта лекарствена форма на дабигатран етексилат.

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



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

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В таблица 18 са показани нежеланите реакции, установени в проучванията при лечение на ВТС и превенция на рецидивиращи ВТС при педиатрични пациенти. Те са групирани по системо-органен клас (СОК) и по честота с използване на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 18: Нежелани реакции

	Честота
СОК / Предпочитан термин	лечение на ВТС и превенция на рецидивиращи ВТС при педиатрични пациенти
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Анемия	Чести
Понижен хемоглобин	Нечести
Тромбоцитопения	Чести
Понижен хематокрит	Нечести
Неутропения	Нечести
Агранулоцитоза	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	
Лекарствена свръхчувствителност	Нечести
Обрив	Чести
Пруритус	Нечести
Анафилактична реакция	С неизвестна честота
Ангиедем	С неизвестна честота
Уртикария	Чести
Бронхоспазъм	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	
Вътречерепна хеморагия	Нечести
Съдови нарушения	
Хематом	Чести
Хеморагия	С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Епистаксис	Чести
Хемофтиза	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	
Стомашно-чревна хеморагия	Нечести
Абдоминална болка	Нечести
Диария	Чести



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

Реакции на кървене

В две изпитвания фаза III при показанието лечение на ВТС и превенция на рецидивиращи ВТС при педиатрични пациенти общо 7 пациенти (2,1%) са имали събитие на голямо кървене, 3 пациенти (1,5%) са имали събитие на клинично значимо неголямо кървене, а 75 пациенти (22,9%) са имали събитие на незначително кървене. Като цяло честотата на събитията на кървене е по-висока при



по-възрастната група (12 до < 18 години: 28,6%), отколкото в групите с по-малка възраст (от раждането до < 2 години: 23,3%; 2 до < 12 години: 16,2%). Голямо или тежко кървене, независимо от мястото на възникване, може да доведе до инвалидизиране, животозастрашаващо състояние или дори летален изход.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция на:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

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

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

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

Овластяване на усложнения с кървене

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

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

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



антитромботични лекарствени продукти. Цялото симптоматично лечение трябва да се прилага по преценка на лекаря.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

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

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

Фармакодинамични ефекти

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

Съществува отчетлива корелация между плазмената концентрация на дабигатран и степента на антикоагулантния ефект, базирано на фаза II проучвания. Дабигатран удължава тромбиновото време (Thrombin Time, TT), ECT, както и aPTT.

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

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

Като цяло, може да се приеме, че тези показатели за антикоагулантна активност могат да отразят нивата на дабигатран, както и да предоставят насоки за оценката на риска от кървене, т.е. над 90^{та} персентил на най-ниските нива на дабигатран или коагулационен тест, като най-ниски измерени стойности на aPTT (за праговете на aPTT вж. точка 4.4, таблица 6), може да се асоциира с повишен риск от кървене.

Първична превенция на венозен тромбоемболизъм при ортопедична хирургия



Стационарната средна геометрична пикова плазмена концентрация (след ден 3) на дабигатран, измерена около 2 часа след приложение на 220 mg дабигатран етексилат, е 70,8 ng/ml, с граници 35,2-162 ng/ml (в интервала 25-ти-75-ти персентил). Средната геометрична най-ниска концентрация на дабигатран, измерена в края на дозовия интервал (т.е. 24 часа след доза дабигатран 220 mg), е средно около 22,0 ng/ml, с граници 13,0-35,7 ng/ml (в интервала 25-ти-75-ти персентил).

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

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

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

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

Превенция на мозъчен инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с НКПМ с един или повече рискови фактори (SPAF)

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

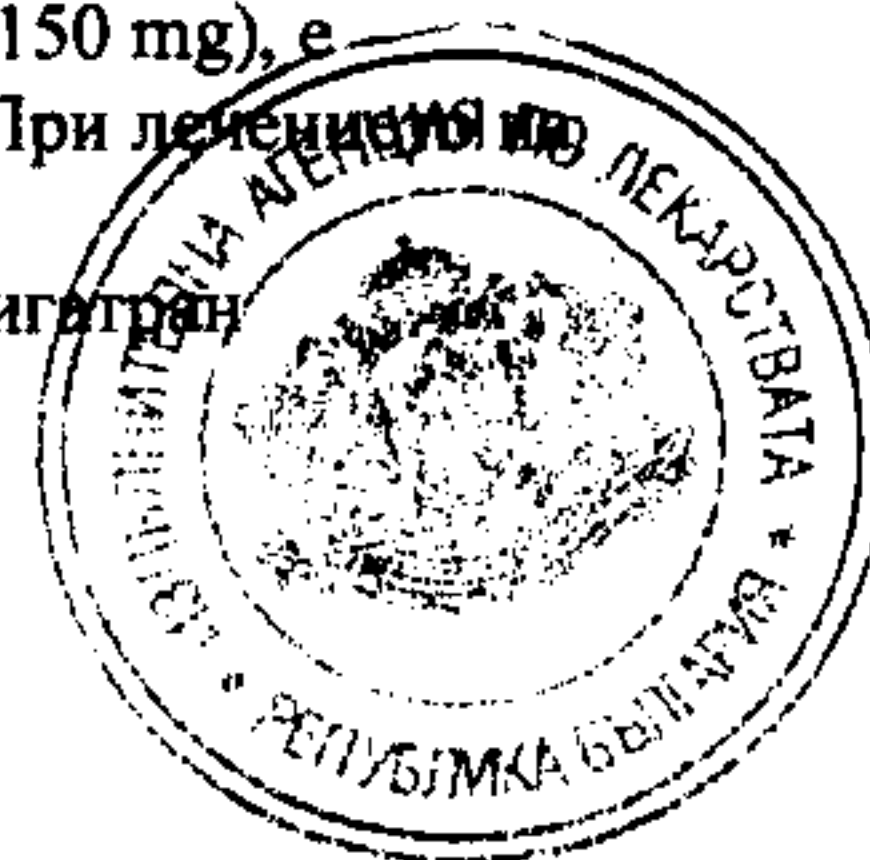
При пациенти с НКПМ, лекувани за превенция на инсулт и системен емболизъм със 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно,

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

Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробен емболизъм (БЕ), както и превенция на рецидиви на ДВТ и РЕ при възрастни пациенти (ДВТ/БЕ)

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

- 90-ият персентил на измерените най-ниски плазмени концентрации на дабигатран (10-16 часа след приема на предишната доза) е около 146 ng/ml,



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

Няма данни за фармакокинетиката при пациенти, лекувани за превенция на рецидивиреща ДВТ и БЕ със 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно.

Клинична ефикасност и безопасност

Етнически произход

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

Клинични проучвания върху превенцията на ВТС след протезиране на големи стави

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

В проучването RE-MODEL (протезиране на колянна става) лечението продължава 6-10 дни, а в проучването RE-NOVATE (протезиране на тазобедрената става) – 28-35 дни. Общият брой лекувани пациенти е съответно 2076 (колянна става) и 3494 (тазобедрена става).

Комбинацията от общата смъртност поради ВТС (включително белодробен емболизъм (БЕ), проксимална и дистална дълбока венозна тромбоза (ДВТ) – симптоматична или асимптомна, установена чрез рутинна венография) и смъртността поради всякаква причина представлява първичната крайна точка и на двете проучвания. Съчетанието от голямо ВТС (включително БЕ и проксимална ДВТ – симптоматична или асимптомна, установен чрез рутинна венография) и смъртност поради ВТС представлява вторична крайна точка и се счита, че има по-голямо клинично значение.

Резултатите от двете проучвания показват, че антитромбозният ефект на 220 mg и 150 mg дабигатран етексилат не отстъпва статистически на еноксапарин по отношение на общите ВТС и общата смъртност. Крайният резултат за случаите на голямо ВТС и смъртност поради ВТС при доза 150 mg е малко по-лош, отколкото при еноксапарин (таблица 19). Подобри резултати се наблюдават при доза 220 mg, където крайният резултат за голямо ВТС е малко по-добър, отколкото при еноксапарин (таблица 19).

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

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

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

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



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

Данните за крайните точки „установени събития на голямо кървене“ са показани в таблица 21 по-долу.

Таблица 19: Анализ на случаите на голямо ВТС и смъртност поради ВТС през терапевтичната фаза на проучванията RE-MODEL и RE-NOVATE при ортопедични операции

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

Таблица 20: Анализ на общата смъртност поради ВТС и на смъртността поради всякаква причина през терапевтичната фаза на проучванията RE-NOVATE и RE-MODEL при ортопедични операции

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



Таблица 21: Събития на голямо кървене в зависимост от лечението в проучвания RE-MODEL и RE-NOVATE, представени поотделно.

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

Превенция на мозъчен инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с НКПМ с един или повече рискови фактори

Клиничните данни за ефикасността на дабигатран етексилат са резултат от проучването RE-LY (Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy) – мултицентрово, мултинационално, рандомизирано паралелно сляпо изпитване с две дози дабигатран етексилат (110 mg и 150 mg два пъти дневно) в сравнение с открит прием на варфарин при пациенти с предсърдно мъждене с умерен до висок риск от инсулт и системен емболизъм. Първичната цел на проучването е да определи дали дабигатран етексилат е поне толкова ефективен, колкото варфарин по отношение намаляване на събитията на съставната крайна точка „инсулт и системен емболизъм“. Също така е анализирано и статистическото превъзходство.

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

Проучването RE-LY показва, че дабигатран етексилат при доза 110 mg два пъти дневно не отстъпва на ефекта на варфарин при превенция на инсулт и системен емболизъм при пациенти с предсърдно мъждене, с понижен риск от ИКХ, общо кървене и голямо кървене. Дозата 150 mg два пъти дневно понижава значимо риска от исхемичен и хеморагичен инсулт, съдова смърт, ИКХ и общо кървене в сравнение с варфарин. Честотата на голямо кървене при тази доза е сравнима с варфарин. Честотата на миокарден инфаркт е леко повишена при дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно и 150 mg два пъти дневно в сравнение с варфарин (коефициент на риска 1,29; $p = 0,0929$ и коефициент на риска 1,27; $p = 0,1240$, съответно). С подобряване на проследяването на INR, наблюдаваните ползи от дабигатран етексилат в сравнение с варфарин отслабват.

Таблицы 22-24 показват подробно ключовите резултати в цялата популация:



Таблица 22: Анализ на първото събитие - инсулт или системен емболизъм (първична крайна точка) по време на периода на проучване на RE-LY.

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

% се отнася до годишната честота на събитията

Таблица 23: Анализ на първото събитие на исхемичен или хеморагичен инсулт по време на периода на проучване на RE-LY.

	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Рандомизирани пациенти	6 015	6 076	6 022
Инсулт			
Честота (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Коефициент на риска спрямо варфарин (95% CI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
p-стойност	0,3553	0,0001	
Системен емболизъм			
Честота (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Коефициент на риска спрямо варфарин (95% CI)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
p-стойност	0,3099	0,1582	
Исхемичен инсулт			
Честота (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Коефициент на риска спрямо варфарин (95% CI)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	



р-стойност	0,3138	0,0351	
Хеморагичен инсулт			
Честота (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Коефициент на риска спрямо варфарин (95% CI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
р-стойност	0,0001	< 0,0001	

% се отнася до годишната честота на събитията

Таблица 24: Анализ на смъртността по всякаква причина и на сърдечносъдовата смъртност по време на периода на проучване на RE-LY

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

% се отнася до годишната честота на събитията

Таблицы 25-26 показват резултатите от първичната крайна точка за ефикасност и безопасност в съответните субпопулации:

За първичната крайна точка „инсулт и системен емболизъм“ не са идентифицирани подгрупи (т.е. възраст, тегло, пол, бъбречна функция, етническа принадлежност и др.) с различен коефициент на риска в сравнение с варфарин.



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

Крайна точка	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно спрямо варфарин	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно спрямо варфарин
Възраст (години)		
< 65	1,10 (0,64; 1,87)	0,51 (0,26; 0,98)
65 ≤ и < 75	0,86 (0,62; 1,19)	0,67 (0,47; 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66; 1,17)	0,68 (0,50; 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44; 1,05)	0,67 (0,44; 1,02)
CrCL(ml/min)		
30 ≤ и < 50	0,89 (0,61; 1,31)	0,48 (0,31; 0,76)
50 ≤ и < 80	0,91 (0,68; 1,20)	0,65 (0,47; 0,88)
≥ 80	0,81 (0,51; 1,28)	0,69 (0,43; 1,12)

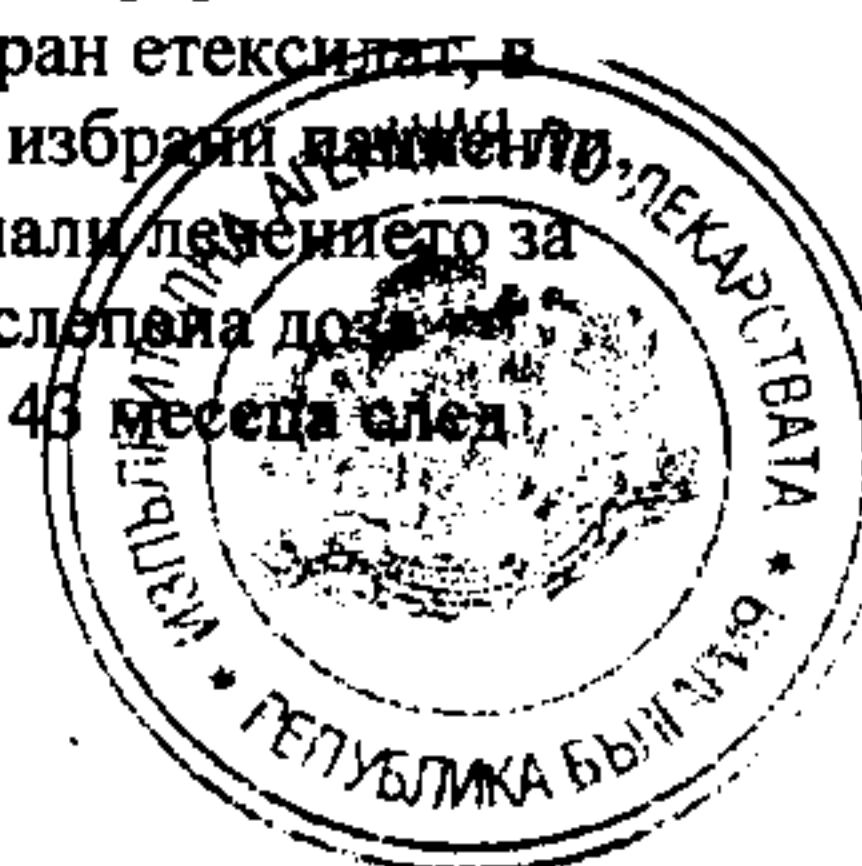
За първичната крайна точка „голямо кървене“ има взаимодействие на ефекта от лечението и възрастта. Относителният риск от кървене с дабигатран в сравнение с варфарин се увеличава с възрастта. Относителният риск е най-висок при пациенти ≥ 75 години. Съпътстващата употреба на антитромботични средства, АСК или клопидогрел приблизително удвоява честотата на СГК, както при дабигатран етексилат, така и при варфарин. Няма значимо взаимодействие на терапевтичните ефекти при подгрупите по бъбречна функция и CHADS₂ резултат.

Таблица 26: Коефициент на риска и 95% CI за събития на голямо кървене по подгрупи

Крайна точка	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно спрямо варфарин	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно спрямо варфарин
Възраст (години)		
< 65	0,32 (0,18; 0,57)	0,35 (0,20; 0,61)
65 ≤ и < 75	0,71 (0,56; 0,89)	0,82 (0,66; 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84; 1,23)	1,19 (0,99; 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86; 1,51)	1,35 (1,03; 1,76)
CrCL(ml/min)		
30 ≤ и < 50	1,02 (0,79; 1,32)	0,94 (0,73; 1,22)
50 ≤ и < 80	0,75 (0,61; 0,92)	0,90 (0,74; 1,09)
≥ 80	0,59 (0,43; 0,82)	0,87 (0,65; 1,17)
Употреба на АСК	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Употреба на клопидогрел	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

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

Продължението на изпитването RE-LY (RELY-ABLE) осигурява допълнителна информация за безопасността при кохорта пациенти, които са продължили да приемат дабигатран етексилат, в същата доза, определена в изпитването RE-LY. За изпитването RELY-ABLE са избрани пациенти, които по времето на последната им визита от изпитването RE-LY не са прекъснали лечението за постоянно. Включените пациенти са продължили да приемат същата двойно заслепена доза дабигатран етексилат, рандомизирано определена в RE-LY, за проследяване до 48 месеца след



RE-LY (общо средно проследяване RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 години). Подбрани са 5 897 пациенти, които представляват 49% от пациентите първоначално рандомизирани да приемат дабигатран етексилат в RE-LY и 86% от избраните пациенти в RELY-ABLE.

По време на допълнителните 2,5 години на лечение в RELY-ABLE, с максимална експозиция над 6 години (обща експозиция в RE-LY + RELY-ABLE), профилът на безопасност на дабигатран етексилат в дългосрочен план е потвърден за двете изпитвани дози 110 mg два пъти дневно и 150 mg два пъти дневно. Не са наблюдавани нови находки, свързани с безопасността. Честотата на изходни събития, включително голямо кървене и други събития на кървене, съответства на тази, наблюдавана в RE-LY.

Данни от неинтервенционални проучвания

В неинтервенционално проучване (GLORIA-AF), проспективно са събрани (във втората му фаза) данни за безопасността и ефективността при новодиагностицирани пациенти с НКПМ на дабигатран етексилат в реални условия. Проучването включва 4 859 пациенти на дабигатран етексилат (55% лекувани със 150 mg два пъти дневно, 43% лекувани със 110 mg два пъти дневно, 2% лекувани със 75 mg два пъти дневно). Пациентите са проследявани в продължение на 2 години. Средните CHADS₂ и HAS-BLED скорове са съответно 1,9 и 1,2. Средното време на проследяване по време на терапията е 18,3 месеца. Голямо кървене е възникнало при 0,97 на 100 пациентогодини. Има съобщения за животозастрашаващо кървене при 0,46 на 100 пациентогодини, вътречерепна хеморагия при 0,17 на 100 пациентогодини и стомашночревно кървене при 0,60 на 100 пациентогодини. Инсулт е възникнал при 0,65 на 100 пациентогодини.

Освен това в неинтервенционално проучване [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] при повече от 134 000 пациенти в старческа възраст с НКПМ в САЩ (допринесло за повече от 37 500 пациентогодини време на проследяване с приложение на терапия) дабигатран етексилат (84% от пациентите са лекувани със 150 mg два пъти дневно, 16% от пациентите са лекувани със 75 mg два пъти дневно) се свързва с понижен риск от исхемичен инсулт (коефициент на риска 0,80, 95% CI 0,67-0,96), вътречерепна хеморагия (коефициент на риска 0,34, CI 0,26-0,46) и смъртност (коефициент на риска 0,86, CI 0,77-0,96) и увеличен риск от стомашно-чревно кървене (коефициент на риска 1,28, CI 1,14-1,44) в сравнение с варфарин. Не е открита разлика по отношение на голямо кървене (коефициент на риска 0,97, CI 0,88-1,07).

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

Пациенти, които са били подложени на перкутанна коронарна интервенция (ПКИ) със стентирание

Проспективно, рандомизирано, открито проучване (Фаза IIIb) със заслепени крайни точки (PROBE) за оценка на двойна терапия с дабигатран етексилат (110 mg или 150 mg два пъти дневно) плюс клопидогрел или тикагрелор (антагонист на P2Y₁₂) в сравнение с тройна терапия с варфарин (коригирана към INR 2,0-3,0) плюс клопидогрел или тикагрелор и АСК, е проведено при 2 725 пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които са били подложени на ПКИ със стентирание (RE-DUAL PCI). Пациентите са рандомизирани за двойна терапия с дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно, двойна терапия с дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно или тройна терапия с варфарин. Пациенти в старческа възраст извън САЩ (на възраст $\geq$ 80 години за всички страни, $\geq$ 70 години за Япония) са разпределени на случаен принцип към групата на двойна терапия с дабигатран етексилат 110 mg или към групата на тройна терапия с варфарин. Първичната крайна точка е комбинирана крайна точка „събития на голямо кървене на базата на дефиниция на ISTH или събитие на клинично значимо неголямо кървене“.

Честотата на първичната крайна точка е 15,4% (151 пациенти) в групата на двойна терапия с дабигатран етексилат 110 mg спрямо 26,9% (264 пациенти) в групата на тройна терапия с варфарин.



(HR 0,52; 95% CI 0,42; 0,63; $P < 0,0001$ за не по-малка ефикасност и $P < 0,0001$ за превъзходство) и 20,2% (154 пациенти) в групата на двойна терапия с дабигатран етексилат 150 mg, в сравнение с 25,7% (196 пациенти) в съответната група за тройна терапия с варфарин (HR 0,72; 95% CI 0,58; 0,88; $P < 0,0001$ за не по-малка ефикасност и $P = 0,002$ за превъзходство). Като част от описателния анализ, честотата на събития на голямо кървене при тромболиза при инфаркт на миокарда (Thrombolysis In Myocardial Infarction, TIMI) е по-ниска и в двете групи на двойна терапия с дабигатран етексилат, отколкото в групата на тройна терапия с варфарин: 14 събития (1,4%) в групата на двойна терапия с дабигатран етексилат 110 mg, в сравнение с 37 събития (3,8%) в групата на тройна терапия с варфарин (HR 0,37; 95% CI 0,20; 0,68; $P = 0,002$) и 16 събития (2,1%) в групата на двойна терапия с дабигатран етексилат 150 mg, в сравнение с 30 събития (3,9%) в съответната група на тройна терапия с варфарин (HR 0,51; 95% CI 0,28; 0,93; $P = 0,03$). И двете групи на двойна терапия с дабигатран етексилат имат по-ниски честоти на вътречерепна хеморагия, отколкото съответната група на тройна терапия с варфарин: 3 събития (0,3%) в групата на двойна терапия с дабигатран етексилат 110 mg, в сравнение с 10 събития (1,0%) в групата на тройна терапия с варфарин (HR 0,30; 95% CI 0,08; 1,07; $P = 0,06$) и 1 събитие (0,1%) в групата на двойна терапия с дабигатран етексилат 150 mg, в сравнение с 8 събития (1,0%) в съответната група на тройна терапия с варфарин (HR 0,12; 95% CI 0,02; 0,98; $P = 0,047$). Честотата на събитията от комбинираната крайна точка за ефикасност „смърт, тромбоемболични събития (инфаркт на миокарда, инсулт или системен емболизъм) или непланирана реваскуларизация“ комбинирано в двете групи на двойна терапия с дабигатран етексилат е с не по-малка ефикасност от тази в групата на тройна терапия с варфарин (съответно 13,7% спрямо 13,4%; HR 1,04; 95% CI: 0,84; 1,29; $P = 0,0047$ за не по-малка ефикасност). Няма статистически разлики в индивидуалните компоненти на крайните точки за ефикасност между която и да било от групите на двойна терапия с дабигатран етексилат и групата на тройна терапия с варфарин.

Проучването показва, че двойната терапия с дабигатран етексилат и антагонист на P2Y12 значително понижава риска от кървене, в сравнение с тройната терапия с варфарин, с не по-малка ефикасност за комбинираната крайна точка „тромбоемболични събития“ при пациенти с предсърдно мъждене, които са били подложени на ПКИ със стентирание.

Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробен емболизъм (БЕ) при възрастни пациенти (лечение на ДВТ/БЕ)

Ефикасността и безопасността са проучвани в две повтарящи се многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, проучвания с паралелни групи RE-COVER и RE-COVER-II. В тези проучвания се сравнява дабигатран етексилат (150 mg два пъти дневно) с варфарин (целева стойност на INR 2,0-3,0) при пациенти с остра ДВТ и/или БЕ. Основната цел на тези проучвания е да се определи дали дабигатран етексилат има не по-малка ефикасност от варфарин при намаляване събитията на първичната крайна точка, която представлява комбинацията от рецидивираща симптоматична ДВТ и/или БЕ, и на свързаните смъртни случаи в рамките на 6-месечния период на лечение.

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

Продължителността на лечението с фиксирана доза дабигатран е 174,0 дни без проследяване на коагулацията. При пациентите, рандомизирани за прием на варфарин, медианата на времето в терапевтичен интервал (INR 2,0 до 3,0) е 60,6%.

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



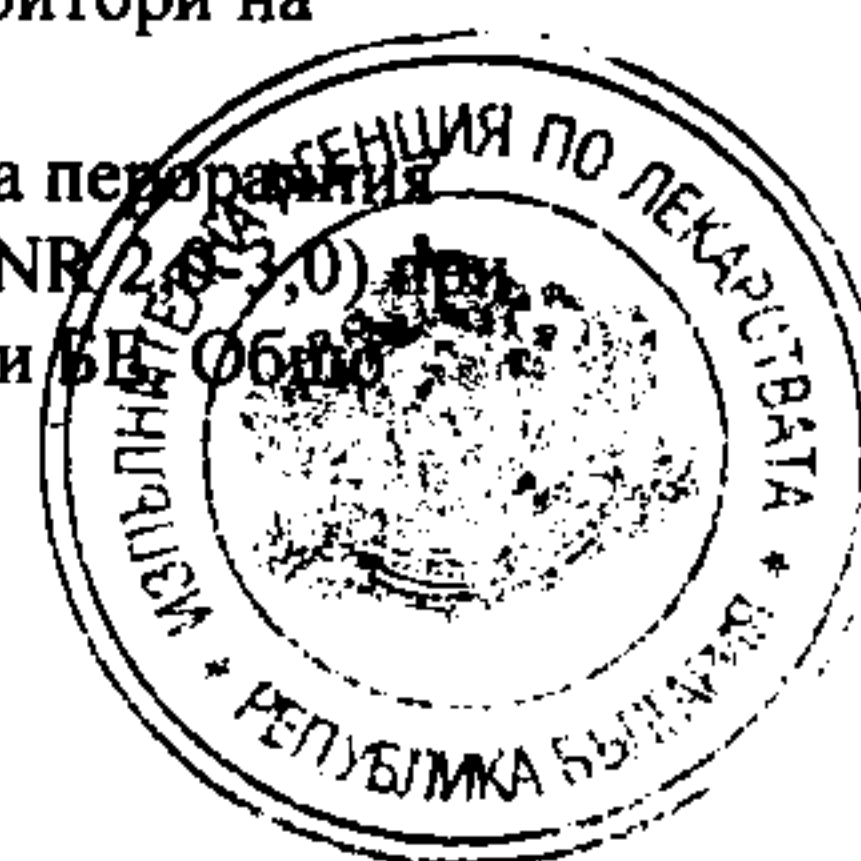
Таблица 27: Анализ на първичната и вторичните крайни точки за ефикасност (ВТС се състои от ДВТ и/или БЕ) до края на периода след лечението в сборните проучвания RE-COVER и RE-COVER-II

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

Превенция на рецидивираща ДВТ и БЕ при възрастни (превенция на ДВТ/БЕ)

Две рандомизирани, двойно-слепи проучвания с паралелни групи са проведени при пациенти с предходна антикоагулантна терапия. В проучването RE-MEDY, контролирано с варфарин, са включени пациенти, предходно лекувани в продължение на 3 до 12 месеца, които се нуждаят от допълнително антикоагулантно лечение, а плацебо-контролираното проучване RE-SONATE включва пациенти, предходно лекувани в продължение на 6 до 18 месеца с инхибитори на витамин К.

Целта на проучването RE-MEDY е да се сравнят безопасността и ефикасността на пероралния дабигатран етексилат (150 mg два пъти дневно) с варфарин (целева стойност на INR 2,0-3,0) при продължително лечение и превенция на рецидивираща симптоматична ДВТ и/или БЕ.



2 866 пациенти са рандомизирани и 2 856 са лекувани. Продължителността на лечението с дабигатран етексилат варира от 6 до 36 месеца (медиана - 534,0 дни). При пациентите, рандомизирани на лечение с варфарин, медианата на времето в терапевтичен диапазон (INR 2,0-3,0) е 64,9%.

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

Таблица 28: Анализ на първичните и вторичните крайни точки за ефективност (ВТС се състои от ДВТ и/или БЕ) до края на периода след лечението в проучването RE-MEDY

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



Целта на проучването RE-SONATE е да се оцени превъзходството на дабигатран етексилат спрямо плацебо при превенцията на рецидивиращи симптоматични ДВТ и/или БЕ при пациенти, преминали предходно лечение от 6 до 18 месеца с АВК. Планираното лечение е дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно в продължение на 6 месеца, без необходимост от наблюдение. Проучването RE-SONATE показва превъзходство на дабигатран етексилат спрямо плацебо по отношение превенцията на събития с рецидивиращи симптоматични ДВТ/БЕ, включително смърт по необясними причини, с понижение на риска от 5,6% до 0,4% (намаляване на относителния риск 92% базирано на коефициента на риска) по време на периода на лечение ($p < 0,0001$). Всички вторични анализи и анализи на чувствителността на първичната крайна точка и на всички вторични крайни точки показват превъзходство на дабигатран етексилат спрямо плацебо.

Проучването включва 12-месечно проследяване за наблюдение след края на лечението. След прекратяване на прилагането на изпитваното лекарство ефектът се запазва до края на периода на проследяване, което показва поддържане на ефекта от първоначалното лечение с дабигатран етексилат. Не е наблюдаван ребаунд ефект. В края на проследяването събитията с ВТС при пациентите, лекувани с дабигатран етексилат е 6,9% спрямо 10,7% в групата на плацебо (HR 0,61 (95% CI 0,42; 0,88) $p = 0,0082$).

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

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Плацебо
Лекувани пациенти	681	662
Рецидивиращ симптоматичен ВТС и свързана с него смърт	3 (0,4%)	37 (5,6%)
Коефициент на риска спрямо плацебо (95% CI)	0,08 (0,02; 0,25)	
р-стойност за превъзходство	< 0,0001	
Вторични крайни точки за ефикасност		
Рецидивиращ симптоматичен ВТС и смърт по всякаква причина	3 (0,4%)	37 (5,6%)
95% CI	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Симптоматична ДВТ	2 (0,3%)	23 (3,5%)
95% CI	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Симптоматичен БЕ	1 (0,1%)	14 (2,1%)



95% CI	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Свързана с ВТС смърт	0 (0)	0 (0)
95% CI	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Смърт по необясними причини	0 (0)	2 (0,3%)
95% CI	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Смърт по всякаква причина	0 (0)	2 (0,3%)
95% CI	0,00; 0,54	0,04; 1,09

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

В изпитване фаза II дабигатран етексилат и варфарин са проучени при общо 252 пациенти, претърпели наскоро хирургична операция за поставяне на механична сърдечна клапа (т.е. в рамките на настоящата им хоспитализация), както и при пациенти, претърпели операция за поставяне на механична сърдечна клапа преди повече от три месеца. Повече тромбоемболични събития (основно инсулти и симптоматични/асимптомни тромбози на протезираните клапи) и повече събития на кървене са наблюдавани при дабигатран етексилат в сравнение с варфарин. При пациентите в ранния постоперативен период, голямото кървене се е проявявало основно като хеморагичен перикарден излив, по-специално при пациенти, започнали прием на дабигатран етексилат скоро (на 3-тия ден) след хирургичната операция за смяна на сърдечна клапа (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

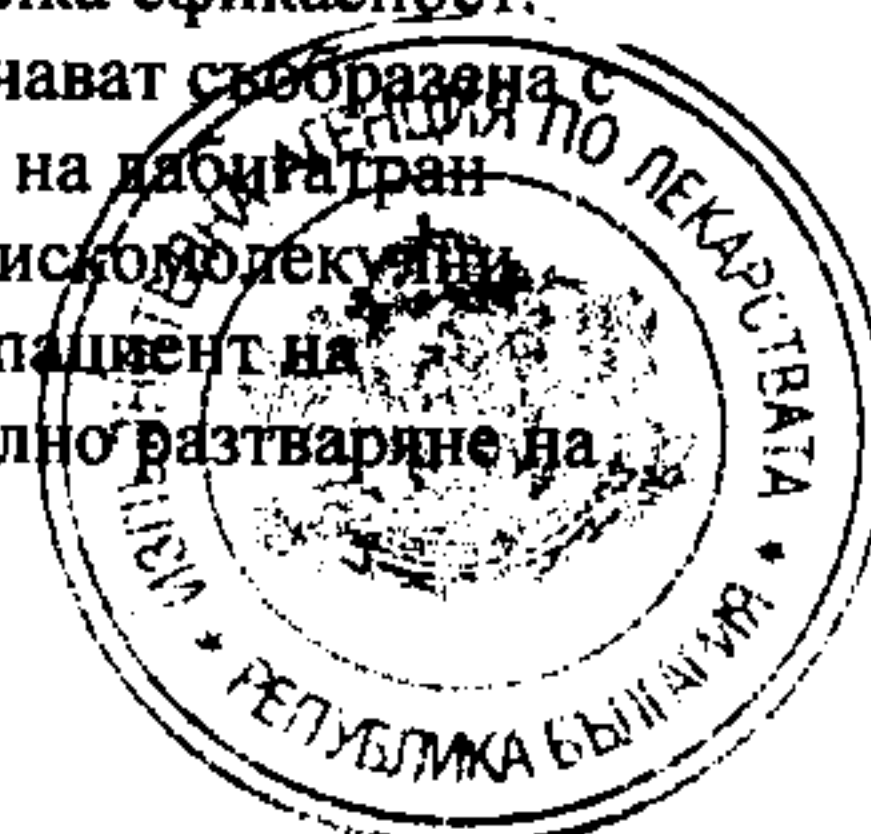
Клинични проучвания при превенцията на ВТС след протезиране на големи стави

Превенция на мозъчен инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с НКПМ с един или повече рискови фактори

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Гладисувъв всички подгрупи на педиатричната популация за показанието първична превенция на ВТС при пациенти, които са били подложени на планово цялостно протезиране на тазобедрена става или цялостно протезиране на колянна става и показанието превенция на мозъчен инсулт и системен емболизъм при пациенти с НКПМ (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Лечение на ВТС и превенция на рецидивиращи ВТС при педиатрични пациенти

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



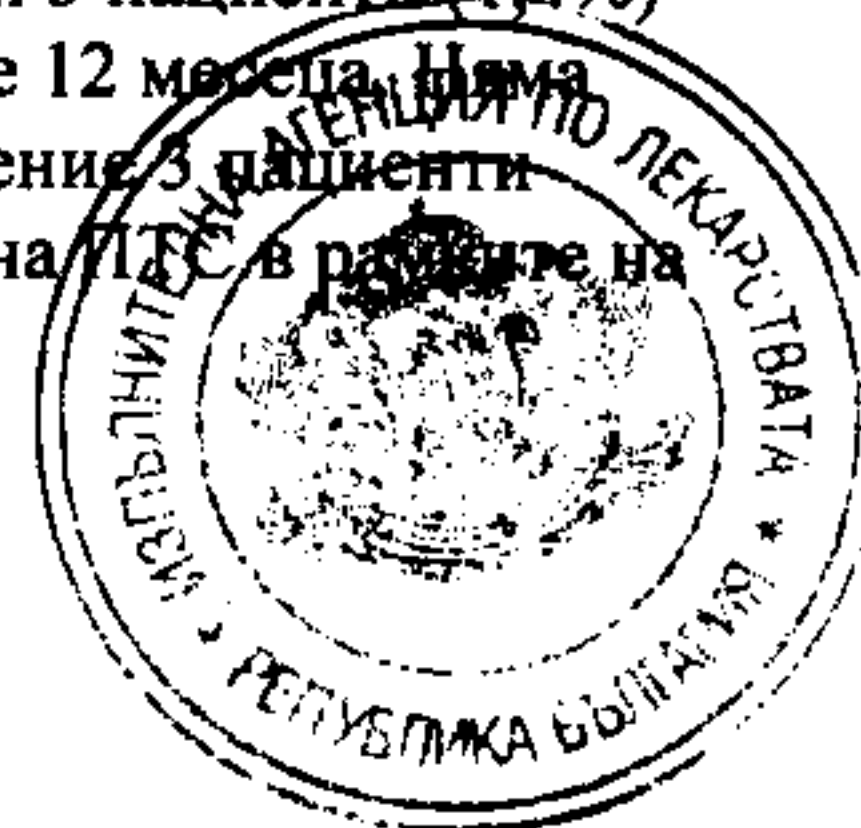
тромба, с липса на рецидивиращо ВТС и с липса на смъртност, свързана с ВТС. Критериите за изключване включват активен менингит, енцефалит и вътречерепен абсцес.

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

От рандомизираните 267 пациенти, 81 пациенти (45,8%) в групата на дабигатран етексилат и 38 пациенти (42,2%) в групата на SOC отговарят на критериите за съставната първична крайна точка (пълно лизирание на тромба, липса на рецидивиращ ВТС и липса на смъртност, свързана с ВТС). Съответната разлика в честотата показва не по-малка ефикасност на дабигатран етексилат в сравнение със SOC. Съвместими резултати като цяло са наблюдавани и в подгрупите: няма значителни различия в ефекта от лечението за подгрупите по възраст, пол, географска област и наличие на определени рискови фактори. За 3-те различни възрастови страти съотношението на пациентите, постигнали първичната крайна точка за ефикасност в групите съответно на дабигатран етексилат и SOC, е 13/22 (59,1%) и 7/13 (53,8%) при пациентите на възраст от раждането до < 2 години, 21/43 (48,8%) и 12/21 (57,1%) при пациентите на възраст 2 до < 12 години и 47/112 (42,0%) и 19/56 (33,9%) при пациентите на възраст 12 до < 18 години.

Потвърдени събития на голямо кървене са съобщени за 4 пациенти (2,3%) в групата на дабигатран етексилат и 2 пациенти (2,2%) в групата на SOC. Няма статистически значима разлика във времето до поява на първо събитие на голямо кървене. Тридесет и осем пациенти (21,6%) в групата на дабигатран етексилат и 22 пациенти (24,4%) в групата на SOC имат потвърдено събитие на кървене, като при повечето от тях то е категоризирано като незначително. Комбинираната крайна точка на потвърдено събитие на голямо кървене (СГК) или клинично значимо не голямо кървене (КЗНК), когато пациентите са на лечение, са съобщени за 6 (3,4%) пациенти в групата на дабигатран етексилат и 3 (3,3%) пациенти в групата на SOC.

Открито, проспективно, кохортно, многоцентрово проучване за безопасност фаза III с едно рамо (1 160.108) е проведено за оценка на безопасността на дабигатран етексилат при превенция на рецидивиращ ВТС при педиатрични пациенти от раждането до под 18-годишна възраст. Пациенти, които са се нуждаели от по-нататъшно антикоагулантно лечение поради наличие на клиничен рисков фактор след завършване на началното лечение за потвърдено ВТС (за най-малко 3 месеца) или след завършване на проучването DIVERSITY, са включени в проучването. Подходящите за включване пациенти са получавали адаптирани според възрастта и телесното тегло дози от съобразена с възрастта лекарствена форма (капсули, обвити гранули или перорален разтвор) на дабигатран етексилат до елиминиране на клиничния рисков фактор или до максимум 12 месеца. Първичните крайни точки на проучването са рецидив на ВТС, събития на голямо или незначително кървене и смъртност (обща и във връзка с тромботични или тромбоемболични събития) на 6 и 12 месеца. Изходите от събитията са потвърдени от независима, заслепена комисия за оценка. Общо 214 пациенти са включени в проучването. От тях 162 пациенти са във възрастова страта 1 (от 12 до под 18 години), 43 пациенти са във възрастова страта 2 (от 2 до под 12 години) и 9 пациенти са във възрастова страта 3 (от раждането до под 2-годишна възраст). По време на периода на лечение 3 пациенти (1,4%) са развили потвърден от комисията рецидив на ВТС в рамките на първите 12 месеца след започване на лечението. Потвърдени от комисията събития на кървене по време на периода на лечение са съобщени за 48 пациенти (22,5%) в рамките на първите 12 месеца. Повечето събития на кървене са незначителни. При 3 пациенти (1,4%) има потвърдено от комисията събитие на голямо кървене в рамките на първите 12 месеца. При 3 пациенти (1,4%) има потвърдено от комисията събитие на КЗНК кървене в рамките на първите 12 месеца. Няма смъртни случаи по време на периода на лечение. По време на периода на лечение 3 пациенти (1,4%) са развили посттромботичен синдром (ПТС) или са имали влошаване на ПТС в рамките на първите 12 месеца.



5.2 Фармакокинетични свойства

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

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

Абсорбция

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

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

C_{max} и AUC са пропорционални на дозата.

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

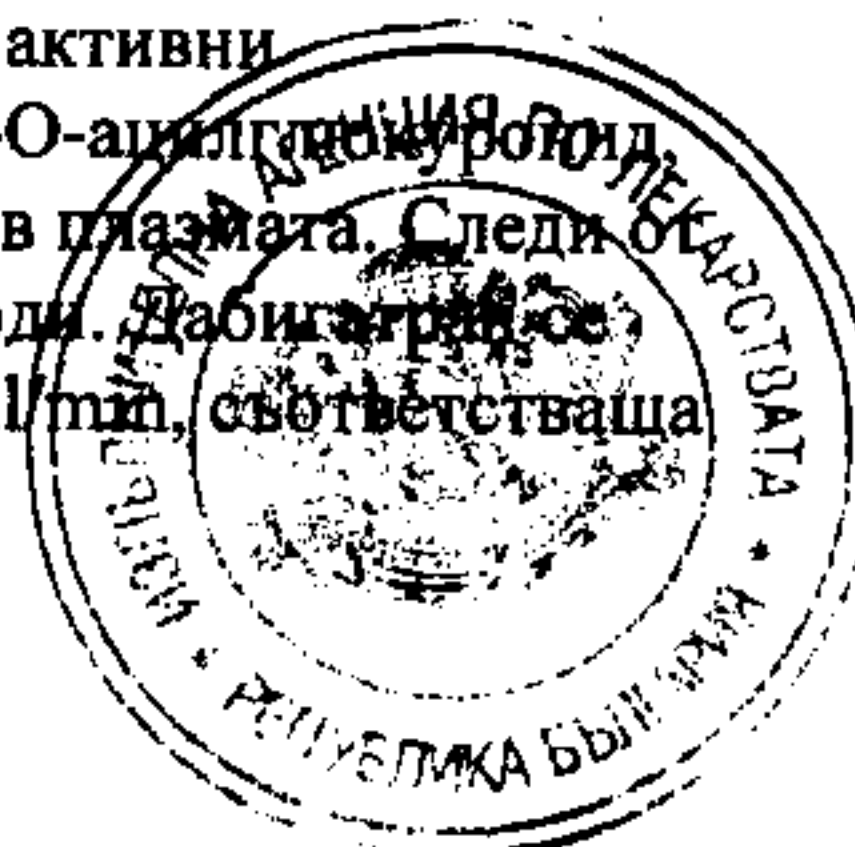
Разпределение

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

Биотрансформация

Метаболизмът и екскрецията на дабигатран са проучени при здрави лица от мъжки пол след единична интравенозна доза дабигатран, белязан с радиоактивен изотоп. След интравенозната доза произхождащата от дабигатран радиоактивност се елиминира главно с урината (85%). Фекалната екскреция отговаря на 6% от приложената доза. До 168 часа след приложение на дозата общата радиоактивност се възстановява в рамките на 88-94% от приложената доза.

Дабигатран се подлага на конюгация, при което се образуват фармакологично активни ацилглюкурониди. Съществуват четири позиционни изомера, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-ацилглюкуронид, всеки от които съставлява по-малко от 10% от общото количество дабигатран в плазмата. Следи от други метаболити се установяват само с високочувствителни аналитични методи. Дабигатран се елиминира главно в непроменен вид с урината с приблизителна скорост 100 ml/min, съответстваща на скоростта на гломерулна филтрация.



Елиминирание

Плазмените концентрации на дабигатран показват биекспоненциален спад със среден терминален полуживот 11 часа при здрави лица в старческа възраст. След многократно прилагане се наблюдава терминален полуживот около 12-14 часа. Полуживотът е независим от дозата. Полуживотът е удължен, ако бъбречната функция е нарушена, както е показано в таблица 30.

Специални популации

Бъбречна недостатъчност

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

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

Таблица 30: Полуживот на общия дабигатран при здрави лица и лица с нарушена бъбречна функция.

Скорост на гломеруларната филтрация (CrCL) [ml/min]	Среден геометричен (gCV%; граници) полуживот [h]
≥ 80	13,4 (25,7%; 11,0-21,6)
≥ 50-< 80	15,3 (42,7%; 11,7-34,1)
≥ 30-< 50	18,4 (18,5%; 13,3-23,0)
< 30	27,2 (15,3%; 21,6-35,0)

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

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

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

Медианата на CrCL в RE-LY е 68,4 ml/min. Почти половината (45,8%) от пациентите в RE-LY имат CrCL > 50-< 80 ml/min. Пациентите с бъбречно увреждане в умерена степен (CrCL между 30 и 50 ml/min) имат средно 2,29 пъти и 1,81 пъти по-висока плазмена концентрация, съответно преди и след прием на дозата на дабигатран, в сравнение с пациенти без бъбречно увреждане (CrCL ≥ 80 ml/min).



Медианата на CrCl в проучването RE-COVER е 100,4 ml/min. При 21,7% от пациентите е имало бъбречно увреждане в лека степен (CrCl > 50- < 80 ml/min) и при 4,5% от тях – бъбречно увреждане в умерена степен (CrCl между 30 и 50 ml/min). Пациентите с бъбречно увреждане в лека и умерена степен са имали в стационарно състояние съответно средно 1,8 пъти и 3,6 пъти по-високи плазмени концентрации преди приложение на дозата дабигатран в сравнение с пациентите с CrCl > 80 ml/min. Сходни стойности на CrCl са установени в RE-COVER II.

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

Пациенти в старческа възраст

Специфични фармакокинетични проучвания фаза I при лица в старческа възраст показват увеличение от 40 до 60% на AUC и повече от 25% на C_{max} в сравнение с млади лица.

Ефектът на възрастта върху експозицията на дабигатран е потвърден от проучването RE-LY с около 31% по-високо ниво на най-ниската концентрация за индивиди ≥ 75 години и с около 22% по-ниско ниво на най-ниската концентрация при индивиди < 65 години в сравнение с индивиди между 65 и 75 години (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно нарушение

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

Телесно тегло

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

Пол

Експозицията на активното вещество в проучванията за първична превенция на ВТС е около 40% до 50% по-висока при пациенти от женски пол, но не се препоръчва корекция на дозата. При пациентите с предсърдно мъждене, пациентите от женски пол са имали средно 30% по-високи стойности на най-ниска и пост-дозова концентрация. Не се изисква корекция на дозата (вж. точка 4.2).

Етнически произход

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

Педиатрична популация

При перорално приложение на дабигатран етексилат, според определения в протокола алгоритъм за дозиране, експозицията е в рамките на тази, наблюдавана при възрастни с ДБТ/БЕ. Сборният анализ от фармакокинетични данни от проучванията DIVERSITY и 1 160.108 показва, че средните геометрични най-ниски експозиции са 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml и 99,1 ng/ml съответно при 0 до < 2-годишни, 2 до < 12-годишни и 12 до < 18-годишни педиатрични пациенти с ВТС.

Фармакокинетични взаимодействия

In vitro проучвания за взаимодействията не показват инхибиране или индуциране на главните изоензими на цитохром P450. Това се потвърждава от *in vivo* проучвания с участието на здрави



доброволци, които не показват взаимодействие между това лечение и следните активни вещества: аторвастатин (CYP3A4), дигоксин (взаимодействие с транспортния P-gp) и диклофенак (CYP2C9).

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

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

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулата съдържа

Винена киселина

Арабска гума

Хипромелоза 2910

Диметикон 350

Талк

Хидроксипропилцелулоза (100 Cps)

Празна на капсула

Карагенан

Калиев хлорид

Титанов диоксид (Е-171)

Хипромелоза

Индигокармин (Е-132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо



6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30 °C.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонените опаковки съдържат 10 x 1, 30 x 1 или 60 x 1 твърди капсули в перфорирани алуминий/OPA-ALU-PVC блистери.

Групова опаковка, съдържаща 3 опаковки от 60 x 1 твърди капсули (180 твърди капсули) в перфорирани алуминий/OPA-ALU-PVC блистери.

Групова опаковка, съдържаща 2 опаковки от 50 x 1 твърди капсули (100 твърди капсули) в перфорирани Алуминий/OPA-ALU-PVC блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Когато изваждате Гладискапсули от блистерната опаковка, спазвайте следните инструкции:

- Един отделен блистер трябва да се откъсне от блистерната карта по перфорираната линия.
- Задното фолио трябва да се отстрани и капсулата може да се извади.
- Твърдите капсули не трябва да се избутват през фолиото на блистера.
- Фолиото на блистера трябва да се отстранява само когато е необходимо да се извади твърда капсула.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20250004

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

Дата на първо разрешаване: 10 януари 2025 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври 2024

