ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20230222
Разрешение № BG/MA/MP - 73218 / 26-10-2026
Одобрение № /

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Даксанло 110 mg твърди капсули
Daxanlo 110 mg hard capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула)

Капачето на капсулата е синьо, тялото на капсулата е синьо с надлъжно отпечатан черен знак 110. Капсулното съдържимо е жълтеникавобели до светложълти пелети. Размер на капсулата: 1, дължина приблизително 19 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Първична превенция на венозни тромбоемболични събития (ВТЕС) 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 предшестващ мозъчен инсулт или преходна исхемична атака (ПИА); възраст ≥75 години; сърдечна недостатъчност (клас по NYHA ≥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 ВТЕС и превенция на рецидивиращи ВТЕС при педиатрични пациенти от момента, в който станат способни да поглъщат мека храна до под 18-годишна възраст.

За съобразени с възрастта дозови форми вижте точка 4.2.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Даксанло капсули може да се използва при възрастни и педиатрични пациенти на 8-годишна възраст или по-големи, които са способни да поглъщат капсулите цели. Съществуват други съобразени с възрастта дозови форми за лечение на деца под 8- годишна възраст.

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

<u>Първична превенция на ВТЕС при ортопедична хирургия</u>

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

Таблица 1: Препоръки за дозировката и продължителност на терапията за първична превенция на ВТЕС 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.

<u>Оценка на бъбречната функция преди и по време на лечението с дабигатран етексилат</u>

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 пациентите 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).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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

Пропусната доза

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

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

Прекратяване на приема на дабигатран етексилат

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

Промяна на лечението

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

Преминаване от лечение с парентерален антикоагулант към дабигатран етексилат: Парентералният антикоагулант трябва да се прекъсне и да се започне дабигатран етексилат 1-2 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 (НФИХ)) (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-гликопротеина (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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 ВТЕС 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 (ПИПМ)

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 ПИПМ, ДВТ и БЕ са показани в таблица 2.

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

	Препоръка за дозировката
Превенция на мозъчен инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с НКПМ с един или повече рискови фактори (ПИПМ)	300 mg дабигатран етексилат, приемани като една капсула от 150 mg два пъти дневно
Лечение на ДВТ и 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.
Препоръчва се намаляване на дозата	
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	
Трябва да се обсъди намаляване на дозата	
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	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 ПИПМ, ДВТ и БЕ е показана в таблица 3

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

Показание	**Продължителност на употреба**
ПИПМ	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 БЕ.

Пропусната доза

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Пропусната 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 лекарски съвет. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да се свържат с лекуващия лекар, ако развият стомашно-чревни симптоми, като диспепсия (вж. точка 4.8).

Промяна на лечението

Преминаване от лечение с дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант:
Препоръчва се изчакване от 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 (НФИХ) (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с дабигатран етексилат към антагонисти на витамин К (АВК):
Моментът на започване на АВК трябва да се коригира спрямо CrCL както следва:
- CrCL ≥50 ml/min, приемът на АВК трябва да започне 3 дни преди прекъсването на дабигатран етексилат
- CrCL ≥30-<50 ml/min, приемът на АВК трябва да започне 2 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 АВК едва след спирането на дабигатран етексилат за най-малко 2 дни. Дотогава, INR стойностите трябва да се тълкуват с внимание.

Преминаване от лечение с АВК към дабигатран етексилат:
Приемът на АВК трябва да се преустанови. Дабигатран етексилат може да се прилага веднага щом INR е <2,0.

Кардиоверзио (ПИПМ)

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

Катетърна аблация на предсърдно мъждене (ПИПМ)

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

Перкутанна коронарна интервенция (ПКИ) със стентиране (ПИПМ)

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

Специални популации

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 мониторирани (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 гастроезофагиален 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 (CrCL <30 ml/min) е противопоказано (вж. точка 4.3).

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане (CrCL 50-≤80 ml/min). При пациенти с умерена бъбречна недостатъчност (CrCL 30-50 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-гликопротеина (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 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 показанията

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

превенция на инсулт и системен емболизъм при пациенти с НКПМ.

Лечение на ВТЕС и превенция на рецидивиращи ВТЕС при педиатрични пациенти

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

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

Препоръчителната доза дабигатран етексилат капсули се определя въз основа на телесното тегло и възрастта на пациента, както е показано в таблица 4. Дозата трябва да се коригира според телесното тегло и възрастта с напредването на лечението.

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

Таблица 4: Единични и общи дневни дози дабигатран етексилат, в милиграми (mg), според телесното тегло в килограми (kg) и възрастта на пациента в години

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

Единични дози, изискващи комбинации от повече от една капсула:
300 mg: две капсули 150 mg
или четири капсули 75 mg
260 mg: една капсула 110 mg плюс една 150 mg
или една капсула 110 mg плюс две 75 mg
220 mg: две капсули 110 mg
185 mg: една капсула 75 mg плюс една 110 mg
150 mg: една капсула 150 mg
или две капсули 75 mg

Оценка на бъбречната функция преди и по време на лечението

Преди започване на лечението трябва да се определи изчислената скорост на гломерулна филтрация (иСГФ) по формулата Schwartz (методът, използван за оценка на креатинина, трябва да бъде потвърден от местна лаборатория).
Лечението с дабигатран етексилат е противопоказано при педиатрични пациенти с иСГФ <50 ml/min/1,73 m^2 (вж. точка 4.3).
Пациенти с иСГФ ≥50 ml/min/1,73 m^2 трябва да бъдат лекувани с доза съгласно таблица 4.
По време на лечението бъбречната функция трябва да се оценява при определени клинични

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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.

Пропусната доза

Пропусната 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 (НФИХ)) (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с дабигатран етексилат към антагонисти на витамин К (АВК)
Пациентите трябва да започнат прием на АВК 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 АВК едва след спирането на дабигатран етексилат за най-малко 2 дни. Дотогава, INR стойностите трябва да се тълкуват с внимание.

Преминаване от лечение с АВК към дабигатран етексилат:
Приемът на АВК 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. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Тежко бъбречно увреждане (CrCL <30 ml/min) при възрастни пациенти
- иСГФ <50 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 (НФИХ), 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 НФИХ се прилага в дози, необходими за поддържане на отворен централен венозен или артериален катетър, или когато НФИХ се прилага по време на катетърна аблация при предсърдно мъждене (вж. точка 4.5)
- Чернодробно увреждане или чернодробно заболяване, за което се очаква да има отражение върху преживяемостта
- Съпътстващо лечение със следните мощни P-gp инхибитори: кетоконазол, циклоспорин, итраконазол, дронедарон и комбинацията с фиксирани дози глекапревир/пибрентасвир за системно приложение (вж. точка 4.5)
- Сърдечни клапни протези, изискващи антикоагулантно лечение (вж. точка 5.1)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хеморагичен риск

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

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

В клинични изпитвания дабигатран етексилат се свързва с по-високи нива на голямо стомашно-чревно (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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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	Главни: - Умерено бъбречно увреждане при възрастни пациенти (30-50 ml/min CrCL) - Мощни P-gp инхибитори (вж. точки 4.3 и 4.5) - Съвместно прилагане на слаби до умерени P-gp инхибитори (напр. амиодарон, верапамил, хинидин и тикагрелор, вж. точка 4.5) Второстепенни: - Ниско телесно тегло (<50 kg) при възрастни пациенти
Фармакодинамични взаимодействия (вж. точка 4.5)	- АСК и други инхибитори на тромбоцитната агрегация, като клопидогрел - НСПВС - SSRI или SNRI - 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

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

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

Предпазни мерки и овладяване на хеморагичния риск

За овладяване на усложнения с кървене вижте също точка 4.9.

Оценка на съотношението полза/риск

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

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

При такива пациенти дабигатран етексилат трябва да се дава само ако очакваната

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 СЧ кървене. При педиатрични пациенти трябва да се следват препоръките, описани в кратката характеристика на продукта на съответния инхибитор на протонната помпа.

Лабораторни коагулационни параметри

Въпреки че този лекарствен продукт по принцип не изисква рутинно мониториране на антикоагулацията, определянето на свързаната с дабигатран антикоагулация може да бъде от полза за установяване на прекомерно висока експозиция на дабигатран при наличие на допълнителни рискови фактори.
Тромбиновото време чрез разреждане (Diluted Thrombin Time, dTT), екариновото време на съсирване (ЕВС) и активираното парциално тромбопластиново време (Activating 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 (international normalised ratio, INR) не е надежден при пациенти на лечение с дабигатран етексилат и има докладвани случаи с фалшиво положително повишение на INR. Затова INR тестове не трябва да бъдат провеждани.

Таблица 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 ВТЕС при ортопедична операция	ПИПМ и ДВТ/БЕ

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

dTT [ng/ml]	>67	>200
EBC [x-пъти над горната граница на нормата]	Няма данни	>3
aPTT [x-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, EBC или aPTT не надвишават горната граница на нормата (ULN) според местните референтни граници.

Хирургични операции и интервенции

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

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 етексилат (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 етексилат 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 1 ден преди извършването на инвазивна или хирургична процедура. Прекратяване приема

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 (иСГФ 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 с вътрешни рискови фактори за тромбоемболични събития

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

Операция при фрактура на шийката на бедрената кост

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

Чернодробно увреждане

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

Взаимодействие с P-gp индуктори

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

Пациенти с антифосфолипиден синдром

Директно действащи перорални антикоагуланти (ДДПОАК), 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 ДДПОАК 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 (ПИПМ, 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 клопидогрел самостоятелно.

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, ВТЕС при педиатрични пациенти)

Не са установени ефикасността и безопасността при пациенти, страдащи от

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 ефлуксния транспортер P-gp. Съпътстващото приложение на P-gp 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 P-gp инхибитори. Може да са необходими намалявания на дозата в комбинация с някои P-gp инхибитори (вж. точки 4.2, 4.3, 4.4 и 5.1).

Таблица 9: Взаимодействия с транспортери

P-gp инхибитори	
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 *in vitro* може да се очаква подобен ефект, както с кетоконазол.
Глекапревир/ пибрентасвир	Съпътстващата употреба на дабигатран етексилат с комбинацията с фиксирани дози на P-gp инхибиторите глекапревир/пибрентасвир показва увеличаване на експозицията на дабигатран и може да повиши риска от кървене.
Съпътстващата употреба не се препоръчва	
Такролимус	*In vitro* е установено, че степента на инхибиторния ефект на такролимус върху P-gp 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-gp субстрати (еверолимус) предполагат по-слабо инхибиране на P-gp от такролимус, в сравнение с наблюдаваното при силни P-gp инхибитори.

Необходимо е повишено внимание при съпътстваща употреба (вж. точки 4.2 и 4.4)	
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. $AUC_{\tau,ss}$ 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 $AUC_{\tau,ss}$ 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 $AUC_{\tau,ss}$ 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 $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран съответно 1,26 пъти и 1,29 пъти в сравнение с дабигатран етексилат, прилаган самостоятелно.
Позаконазол	Позаконазол също инхибира в някаква степен P-gp, но това не е проучено клинично. Едновременното приложение на дабигатран етексилат с позаконазол налага внимателно проследяване.
<u>P-gp индуктори</u>	
Съпътстващата употреба трябва да се избягва.	
Напр. рифампицин, жълт кантарион, (НуБЕricum БЕrforatum), 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-gp (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-gp субстрат</u>	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

Антикоагуланти и лекарствени продукти срещу тромбоцитна агрегация

Липсва или съществува само ограничен опит със следните лечения, които могат да повишат риска от кървене, когато се прилагат съпътстващо с дабигатран етексилат: антикоагуланти, като нефракциониран хепарин (НФИХ), 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), е наблюдавано, 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).

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

Таблица 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 $AUC_{\tau,ss}$ 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, $AUC_{\tau,ss}$ 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).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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

Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина и норепинефрина (SNRI)	
SSRI, SNRI	SSRI и SNRI повишават риска от кървене във всички групи на лечение в проучването RE-LY.
Вещества, които повлияват стомашното pH	
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 P450 и нямат *in vitro* ефекти върху човешките цитохром P450 ензими. Следователно, с дабигатран не се очакват свързани лекарствени взаимодействия.

Педиатрична популация

Проучванията за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

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

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

Кърмене

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

Фертилитет

Няма данни при хора.

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

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

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 отделните кървене обхващат няколко системо-органни класа (СОК), в обобщено описание събитията на голямо и на всякакво кървене са разпределени според показанието и са посочени в таблица 17 по-долу.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В таблица 12 са показани нежеланите реакции, установени в проучванията и постмаркетингови данни при показанията първична превенция на ВТЕС 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 с използване на следната конвенция: много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), много редки (< 1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 12: Нежелани реакции

	Честота		
СОК/Предпочитан термин	Първична превенция на ВТЕС 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
Ангиоедем	Редки	Редки	Редки
Уртикария	Редки	Редки	Редки
Бронхоспазъм	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			

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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
Алопеция	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	-	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

Първична превенция на ВТЕС 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 ВТЕС, 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 НКП и един или повече рискови фактори

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 тромбоемболичен инсулт и системен емболизъм при пациенти с предсърдно мъждене

	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Рандомизирани пациенти	6 015	6 076	6 022
Голямо кървене	347 (2,92%)	409 (3,40%)	426 (3,61%)
Вътречерепно кървене	27 (0,23%)	39 (0,32%)	91 (0,77%)
СЧ кървене	134 (1,13%)	192 (1,60%)	128 (1,09%)
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 съществувал 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, приемали рандомизирано 110 mg дабигатран етексилат два пъти дневно е съществувал значително по-нисък риск от голямо кървене в сравнение с варфарин (коефициент на риска 0,81 [p=0,0027]). При пациентите, приемали рандомизирано 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно е съществувал значително по-голям риск от СЧ 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 P-gp 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 СЧ кървене, обикновено наблюдавана през първите 3-6 месеца след започване на лечението с дабигатран етексилат.

Лечение на ДВТ и БЕ, както и превенция на рецидиви на ДВТ и БЕ при възрастни пациенти (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 ДВТ и 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 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 (CI)
Пациенти, включени в анализа на безопасността	2 456	2 462	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Събития на голямо кървене	24 (1,0%)	40 (1,6%)	0,60 (0,36; 0,99)
Вътречерепно кървене	2 (0,1%)	4 (0,2%)	0,50 (0,09; 2,74)
Голямо СЧ кървене	10 (0,4%)	12 (0,5%)	0,83 (0,36; 1,93)
Животозастрашаващо кървене	4 (0,2%)	6 (0,2%)	0,66 (0,19; 2,36)
Събития на голямо кървене/клинично значимо кървене	109 (4,4%)	189 (7,7%)	0,56 (0,45; 0,71)
Всякакво кървене	354 (14,4%)	503 (20,4%)	0,67 (0,59; 0,77)
Всякакво СЧ кървене	70 (2,9%)	55 (2,2%)	1,27 (0,90; 1,82)

Събитията 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 (КЗК); всякакво кървене) са значително по-малко при номинално алфа ниво 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% доверителен интервал)
Лекувани пациенти	1 430	1 426	
Събития на голямо кървене	13 (0,9%)	25 (1,8%)	0,54 (0,25; 1,16)
Вътречерепно кървене	2 (0,1%)	4 (0,3%)	Не може да бъде изчислен*
Голямо СЧ 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 СЧ кървене	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87; 2,20)

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

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/КЗК или всякакво кървене е значително по-малка при номинално алфа ниво 5% при пациенти, приемали дабигатран етексилат, в сравнение с тези, приемали дабигатран етексилат.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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% доверителен интервал)
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 пациентогодини за агранулоцитоза и 5 събития на 1 милион пациентогодини за неутропения.

Педиатрична популация

Безопасността на дабигатран етексилат при лечението на ВТЕС и превенция на рецидивиращи ВТЕС при педиатрични пациенти е проучена в две изпитвания фаза III (DIVERSITY и 1160.108). Общо 328 педиатрични пациенти са лекувани с дабигатран етексилат. Пациентите са получавали адаптирани според възрастта и телесното тегло дози от съобразена с възрастта лекарствена форма на дабигатран етексилат.
Като цяло се очаква профилът на безопасност при деца да е същият като при възрастни.
Общо 26% от педиатричните пациенти, лекувани с дабигатран етексилат за ВТЕС и за превенция на рецидивиращи ВТЕС, са получили нежелани реакции.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В таблица 18 са показани нежеланите реакции, установени в проучванията при лечение на ВТЕС и превенция на рецидивиращи ВТЕС при педиатрични пациенти. Те са групирани по системо-органен клас (СОК) и по честота с използване на следната конвенция: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100), редки (≥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 ВТЕС и превенция на рецидивиращи

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 ВТЕС и превенция на рецидивиращи ВТЕС при педиатрични пациенти общо 7 пациенти (2,1%) са имали събитие на голямо кървене, 5 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 чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София
Тел.: +359 2 890 3417
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).

Овладяване 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, в зависимост от клиничната ситуация трябва да се предприеме подходящо поддържащо лечение,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

като хирургична хемостаза или заместване на кръвен обем.
При възрастни пациенти в случаи, когато е необходимо бързо неутрализиране на антикоагулантния ефект на дабигатран етексилат, може да се използва специфичното неутрализиращо средство (идаруцизумаб), което антагонизира фармакодинамичния ефект на дабигратан етексилат.
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 рибаунд 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 антитромбозна 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 (ТВ), ЕВС, както и аРТТ.

Калибрираният количествен тест на ТВ чрез разреждане (dTT) дава оценка за плазмената концентрация на дабигатран, която може да бъде сравнена с очакваните плазмени концентрации.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 ТВ, ЕВС или aPTT.

ЕВС 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-ия 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 ВТЕС 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 ВТЕС 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.

ЕВС не е измервано при пациенти, лекувани с 220 mg дабигатран етексилат веднъж дневно за превенция на ВТЕС 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 (ПИПМ)

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 с дабигатран етексилат два пъти дневно,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

- 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 EBC (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 EBC 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 ДВТ и БЕ, както и превенция на рецидиви на ДВТ и БЕ 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 БЕ с дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно
- 90-ият персентил на измерените най-ниски плазмени концентрации на дабигатран (10-16 часа след приема на предишната доза) е около 146 ng/ml,
- най-ниските стойностите на EBC (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 EBC от 74 секунди
- 90-ият персентил на най-ниски стойности на aPTT (10-16 часа след приема на предишната доза) е 62 секунди, което е 1,8 пъти стойността на изходно ниво.

Няма данни за фармакокинетиката при пациенти, лекувани за превенция на рецидивираща 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 европеидната раса, с афро-американски, латино-американски, японски или китайски произход.

Клинични проучвания върху превенцията на ВТЕС след протезиране на големи стави

Пациенти, подложени на планова голяма ортопедична операция в 2 големи рандомизирани, паралелно-групови, двойно-слепи, доза-потвърждаващи проучвания (при едното – протезиране на колянната става, а при другото – на тазобедрената става), получават 75 mg или 110 mg дабигатран етексилат 1-4 часа след операцията, а след това по 150 или 220 mg веднъж дневно, при гарантирана хемостаза, или 40 mg еноксапарин в деня преди операцията, а след това – веднъж дневно.
В проучването RE-MODEL (протезиране на колянна става) лечението продължава 6-10 дни, а в проучването RE-NOVATE (протезиране на тазобедрената става) – 28-35 дни. Общият брой лекувани пациенти е съответно 2 076 (колянна става) и 3 494 (тазобедрена става).

Съчетанието от общата смъртност поради ВТЕС (включително белодробен емболизъм (БЕ), проксимална и дистална дълбока венозна тромбоза (ДВТ) – симптомна или асимптомна, установена чрез рутинна венография) и смъртността поради всякаква причина представлява първичната крайна точка и на двете проучвания. Съчетанието от голям ВТЕС (включително БЕ и проксимален ДВТ – симптомен или асимптомен, установен чрез рутинна венография) и смъртност поради ВТЕС представлява вторична крайна точка и се счита, че има по-голямо клинично значение.
Резултатите от двете проучвания показват, че антитромбозният ефект на дабигатран етексилат

220 mg и 150 mg не отстъпва статистически на еноксипарин по отношение на общия ВТЕС и общата смъртност. Крайният резултат за случаите на голям ВТЕС и смъртност поради ВТЕС 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 голям ВТЕС е малко по-добър, отколкото при еноксапарин (таблица 19).

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

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

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

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

Данните за крайната точка „обща смъртност поради ВТЕС 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 голям ВТЕС и смъртност поради ВТЕС 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 ВТЕС 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)			

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 отстъпва на варфарин при понижаването 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 сбор 2,1. Популацията от пациенти е 64% от мъжки пол, 70% от европеиден произход и 16% от азиатски произход. При пациентите, рандомизирани да получават варфарин, средният процент на времето в терапевтичен обхват (ВТО) (INR 2-3) е 64,4% (медиана на ВТО 67%).

Проучването RE-LY показва, че дабигатран етексилат при доза 110 mg два пъти дневно не отстъпва на ефекта от 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). Подобряване на проследяването на INR, наблюдаваните ползи от дабигатран етексилат в

сравнение с варфарин отслабват.

Таблици 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 с/у 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 с/у 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 с/у 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 с/у варфарин (95% CI)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
p-стойност	0,3138	0,0351	
Хеморагичен инсулт			
Честота (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Коефициент на риска с/у варфарин (95% CI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
p-стойност	0,0001	<0,0001	

% се отнася 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 с/у варфарин (95% CI)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
p-стойност	0,1308	0,0517	
Съдова смъртност			
Честота (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Коефициент на риска с/у варфарин (95% CI)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
p-стойност	0,2081	0,0430	

% се отнася до годишната честота на събитията

Таблици 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 с/у варфарин	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно с/у 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 (0,3[illegible]; 0,76)
50≤ и <80	0,91 (0,68; 1,20)	0,6[illegible] (0,47; [illegible])
≥80	0,81 (0,51; 1,28)	0,6[illegible] (0,4[illegible])

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 с/у варфарин	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно с/у 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-сляпа доза дабигатран етексилат, рандомизирано определена в RE-LY, за проследяване до 43 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, рандомизирано определени 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

При едно 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 стомашно-чревно

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

кървене при 0,60 на 100 пациентогодини. Инсулт е възникнал при 0,65 на 100 пациентогодини.

Освен това в едно неинтервенционално проучване [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] при повече от 134 000 пациенти в старческа възраст с НКПМ в Съединените щати (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% доверителен интервал [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 стентиране

Проспективно, рандомизирано, открито проучване със заслепени крайни точки (PROBE) (Фаза IIIb) 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 стентиране (RE-DUAL ПКИ). 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 ≥80 години за всички страни, ≥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 (КР 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 (КР 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 (ТМИ) 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 (КР 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 (КР 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 (КР 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 (КР 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) и 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%; КР 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 стентиране.

Лечение на ДВТ и БЕ при възрастни пациенти (лечение на ДВТ/БЕ)

Ефикасността и безопасността са проучвани в две многоцентрови, рандомизирани, двойно-слепи, проучвания с повтарящо се лечение и 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 РЕ, 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 (ВТЕС 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 ВТЕС и свързана с ВТЕС смърт	68 (2,7%)	62 (2,4%)
Коефициент на риска спрямо варфарин (95% доверителен интервал)	1,09 (0,77; 1,54)	
Вторични крайни точки за ефикасност		
Рецидивиращ симптоматичен ВТЕС и смърт по всякаква причина	109 (4,3%)	104 (4,1%)
95% доверителен интервал	3,52; 5,13	3,34

Симптоматична ДВТ	45 (1,8%)	39 (1,5%)
95% доверителен интервал	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Симптоматичен БЕ	27 (1,1%)	26 (1,0%)
95% доверителен интервал	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Свързана с ВТЕС смърт	4 (0,2%)	3 (0,1%)
95% доверителен интервал	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Смърт по всякаква причина	51 (2,0%)	52 (2,0%)
95% доверителен интервал	1,49; 2,62	1,52; 2,66

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. Общо 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 ефикасно от варфарин (граница за не по-малка ефикасност: 2,85 за коефициент на риска и 2,8 за разлика в риска).

Таблица 28: Анализ на първичните и вторичните крайни точки за ефикасност (ВТЕС 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 ВТЕС и свързана с ВТЕС смърт	26 (1,8%)	18 (1,3%)
Коефициент на риска спрямо варфарин (95% доверителен интервал)	1,44 (0,78; 2,64)	
не по-малка ефикасност	2,85	
Пациенти, при които е възникнало събитие към 18ия месец	22	17
Кумулативен риск към 18-ия месец (%)	1,7	1,2
Разлика в риска спрямо варфарин (%)	0,4	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

95% доверителен интервал		
не по-малка ефикасност	2,8	
Вторични крайни точки за ефикасност		
Рецидивиращ симптоматичен ВТЕС и смърт по всякаква причина	42 (2,9%)	36 (2,5%)
95% доверителен интервал	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Симптоматична ДВТ	17 (1,2%)	13 (0,9%)
95% доверителен интервал	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Симптоматичен БЕ	10 (0,7%)	5 (0,4%)
95% доверителен интервал	0,34; 1,28	0,11; 0,82
Свързана с ВТЕС смърт	1 (0,1%)	1 (0,1%)
95% доверителен интервал	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Смърт по всякаква причина	17 (1,2%)	19 (1,3%)
95% доверителен интервал	0,69; 1,90	0,80; 2,07

Целта на проучването RE-SONATE е да се оцени превъзходството на дабигатран етексилат спрямо плацебо 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 показа 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 ВТЕС при пациентите, лекувани с дабигатран етексилат е 6,9% спрямо 10,7% в групата на плацебо (коефициент на риска 0,61 (95% CI 0,42; 0,88) p=0,0082).

Таблица 29: Анализ на първичната и вторичните крайни точки за ефикасност (ВТЕС 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 ВТЕС и свързана с него смърт	3 (0,4%)	37 (5,6%)
Коефициент на риска спрямо плацебо (95% доверителен интервал)	0,08 (0,02; 0,25)	
p-стойност за превъзходство	<0,0001	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Вторични крайни точки за ефикасност		
Рецидивиращ симптоматичен ВТЕС и смърт по всякаква причина	3 (0,4%)	37 (5,6%)
95% доверителен интервал	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Симптоматична ДВТ	2 (0,3%)	23 (3,5%)
95% доверителен интервал	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Симптоматичен БЕ	1 (0,1%)	14 (2,1%)
95% доверителен интервал	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Свързана с ВТЕС смърт	0 (0)	0 (0)
95% доверителен интервал	0,00, 0,54	0,00; 0,56
Смърт по необясними причини	0 (0)	2 (0,3%)
95% доверителен интервал	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Смърт по всякаква причина	0 (0)	2 (0,3%)
95% доверителен интервал	0,00; 0,54	0,04; 1,09

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

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

Педиатрична популация

Клинични проучвания при превенцията на ВТЕС 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 референтния лекарствен продукт, съдържащ дабигатран етексилат във всички подгрупи на педиатричната популация за показанието първична превенция на ВТЕС 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).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Лечение на ВТЕС и превенция на рецидивиращи ВТЕС 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 ВТЕС при педиатрични пациенти от раждането до под 18-годишна възраст. Според дизайна проучването е открито, рандомизирано проучване с паралелни групи за доказване на не по-малка ефикасност. Включените за участие пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават съобразена с възрастта лекарствена форма (капсули, обвити гранули или перорален разтвор) на дабигатран етексилат (с дози, адаптирани според възрастта и телесното тегло) или SOC с нискомолекулни хепарини (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 ВТЕС и с липса на смъртност, свързана с ВТЕС. Критериите за изключване включват активен менингит, енцефалит и вътречерепен абсцес.
Общо 267 пациенти са рандомизирани. От тях 176 пациенти са лекувани с дабигатран етексилат, а 90 пациенти с SOC (1 рандомизиран пациент не е лекуван). 168 пациенти са на 12 до под 18 години, 64 пациенти са на 2 до под 12 години, а 35 пациенти са под 2-годишна възраст.
От рандомизираните 267 пациенти 81 пациенти (45,8%) в групата на дабигатран етексилат и 38 пациенти (42,2%) в групата на SOC отговарят на критериите за съставната първична крайна точка (пълно изчистване на тромба, липса на рецидивиращ ВТЕС и липса на смъртност, свързана с ВТЕС). Съответната разлика в честотата показва не по-малка ефикасност на дабигатран етексилат в сравнение с SOC. Съвместими резултати като цяло са наблюдавани и в подгрупите: няма значителни различия в ефекта от лечението за подгрупите по възраст, пол, географска област и наличие на определени рискови фактори. За 3-те различни възрастови страти съотношението на пациентите, постигнали първичната крайна точка за ефикасност в групите съответно на дабигатран етексилат и SOC, е 13/22 (59,1%) и 7/13 (53,8%) при пациентите на възраст от раждането до <2 години, 21/43 (48,8%) и 12/21 (57,1%) при пациентите на възраст 2 до <12 години и 47/112 (42,0%) и 19/56 (33,9%) при пациентите на възраст 12 до <18 години.
Потвърдени събития на голямо кървене са съобщени за 4 пациенти (2,3%) в групата на дабигатран етексилат и 2 пациенти (2,2%) в групата на SOC. Няма статистически значима разлика във времето до поява на първо събитие на голямо кървене. Тридесет и осем пациенти (21,6%) в групата на дабигатран етексилат и 22 пациенти (24,4%) в групата на SOC имат потвърдено събитие на кървене, като при повечето от тях то е категоризирано като незначително. Комбинираната крайна точка на потвърдено събитие на голямо кървене (СГК) или клинично значимо неголямо (КЗНК) кървене (когато пациентите са на лечение) са съобщени за 6 (3,4%) пациенти в групата на дабигатран етексилат и 3 (3,3%) пациенти в групата на SOC.

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

периода на лечение 3 пациенти (1,4%) са развили потвърден от комисията рецидив на ВТЕС в рамките на първите 12 месеца след започване на лечението. Потвърдени от комисията събития на кървене по време на периода на лечение са съобщени за 48 пациенти (22,5%) в рамките на първите 12 месеца. Повечето събития на кървене са незначителни. При 3 пациенти (1,4%) има потвърдено от комисията събитие на голямо кървене в рамките на първите 12 месеца. При 3 пациенти (1,4%) има потвърдено от комисията събитие на CRNM кървене в рамките на първите 12 месеца. Няма смъртни случаи по време на периода на лечение. По време на периода на лечение 3 пациенти (1,4%) са развили посттромботичен синдром (post-thrombotic syndrome, PTS) или са имали влошаване на PTS в рамките на първите 12 месеца.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение дабигатран етексилат бързо и напълно се превръща в дабигатран, който е активната форма в плазмата. Разцепването на предлекарството дабигатран етексилат чрез катализирана от естераза хидролиза до активното вещество дабигатран е преобладаващата метаболитна реакция. Абсолютната бионаличност на дабигатран след перорално приложение на дабигатран етексилат е приблизително 6,5%.
След перорално приложение на дабигатран етексилат при здрави доброволци, фармакокинетичният профил на дабигатран в плазмата се характеризира с бързо 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, СЧ 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 (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 мъже доброволци след единична интравенозна доза дабигатран, белязан с радиоактивен изотоп. След интравенозно

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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.

Елиминиране

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

Специални популации

Бъбречна недостатъчност

В проучвания фаза I експозицията (AUC) на дабигатран след перорално приложение на дабигатран 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 индивиди и индивиди с нарушена бъбречна функция.

Скорост на гломерулярната 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 клиренс [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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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

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

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

Пол
Експозицията на активното вещество в проучванията за първична превенция на ВТЕС 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 европеидната 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 [illegible]. Сборният анализ от фармакокинетични данни от проучванията DIVERSITY [illegible]

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 ВТЕС.

Фармакокинетични взаимодействия

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

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

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо
Винена киселина
Хипромелоза
Хидроксипропилцелулоза
Талк

Състав на капсулата

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Титанов диоксид (E171)
Индигокармин (E132)
Карагенан
Калиев хлорид
Хипромелоза

Черно печатно мастило
Шеллак
Железен оксид, черен (E172)
Калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Блистер
Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Опаковка
Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.
Съхранявайте опаковката за капсули плътно затворена.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Перфориран блистер с единични дози с отлепващо се фолио OPA/Al/PE+DES//Al/PE: 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 твърда капсула или групови опаковки, съдържащи 100 (2 опаковки от 50 x 1) или 180 (3 опаковки от 60 x 1) твърди капсули, в кутия.

HDPE опаковка със защитена от деца полипропиленова капачка: 60 твърди капсули или 3 опаковки по 60 твърди капсули, в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 20230222

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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

Дата на първо разрешаване: 04.12.2023
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

28 Август 2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) http://www.bda.bg.

