

,CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mirexan, 150 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka, twarda zawiera 150 mg dabigatranu eteksylanu (w postaci mezylanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Kapsułki, twarde z niebieskim wieczkiem i białym lub prawie białym korpusem w rozmiarze 0 wypełnione peletkami w kolorze od prawie białego do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej - ŻChZZ (ang. VTE – venous thromboembolic events) i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży od urodzenia do wieku poniżej 18 lat.

Postaci farmaceutyczne odpowiednie dla wieku, patrz punkt 4.2.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

Prewencja udarów mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka
Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz prewencja nawrotów ZŻG i ZP u dorosłych (ZŻG/ZP)

Tabela 1: Zalecenia dotyczące dawkowania w zapobieganiu udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZZG i ZP

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

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

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

Ocena czynności nerek przed i w trakcie leczenia produktem Mirexan

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

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

Dodatkowe wymagania dotyczące pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek oraz u pacjentów w wieku powyżej 75 lat:

- Podczas leczenia produktem Mirexan czynność nerek należy oceniać co najmniej raz w roku lub

częściej w razie potrzeby w sytuacjach klinicznych, gdy podejrzewa się osłabienie lub pogorszenie czynności nerek (np. hipowolemia, odwodnienie oraz przypadku jednoczesnego stosowania wybranych produktów leczniczych).

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

Czas stosowania

Czas stosowania produktu leczniczego Mirexan we wskazaniach zapobiegania udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZZG i ZP przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2: Czas stosowania w przypadku zapobiegania udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZZG/ZP

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

Pominięcie dawki

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

Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełniania pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania produktu leczniczego Mirexan

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

Zmiana leczenia

Z produktu leczniczego Mirexan na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo:
Po podaniu ostatniej dawki produktu leczniczego Mirexan zaleca się odczekać 12 godzin przed zmianą na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo (patrz punkt 4.5).

Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt leczniczy Mirexan:
Należy przerwać podawanie pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego i rozpocząć podawanie produktu leczniczego Mirexan od 0 do 2 godzin przed zaplanowanym terminem podania następnej dawki pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego, lub w czasie przerwania stosowania w przypadku leczenia ciągłego (np. dożylnego podawania niefrakcjonowanej heparyny (ang. UFH - Unfractionated Heparin) (patrz punkt 4.5).

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

- CrCL ≥ 50 mL/min, rozpocząć stosowanie VKA 3 dni przed przzerwaniem stosowania produktu leczniczego Mirexan,
- CrCL ≥ 30 - < 50 mL/min, rozpocząć stosowanie VKA 2 dni przed przzerwaniem stosowania produktu leczniczego Mirexan.

Mirexan może mieć wpływ na wartości Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego (INR), dlatego pomiar INR odzwierciedli działanie VKA wyłącznie wówczas, gdy zostanie wykonany po przerwaniu terapii produktem Mirexan na przynajmniej 2 dni. Do tego czasu wartości pomiaru INR powinny być interpretowane z ostrożnością.

Z leczenia VKA na produkt leczniczy Mirexan:

Należy przerwać stosowanie VKA. Podawanie produktu leczniczego Mirexan należy rozpocząć, jak tylko INR wyniesie $< 2,0$.

Kardiowersja (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Pacjenci mogą kontynuować stosowanie produktu leczniczego Mirexan podczas kardiowersji.

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

Ablację cewnikową można przeprowadzać u pacjentów stosujących leczenie produktem Mirexan 150 mg dwa razy na dobę. Nie ma konieczności przerywania leczenia produktem Mirexan (patrz punkt 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Modyfikacja dawki w tej populacji, patrz tabela 1 powyżej.

Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawienia

Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (patrz punkty 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2) należy ściśle monitorować (w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości). Dostosowanie dawki zależy od decyzji lekarza po ocenie potencjalnych korzyści i zagrożeń u danego pacjenta (patrz tabela 1 powyżej). Test krzepliwości (patrz punkt 4.4) może być pomocny w określeniu pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, spowodowanym nadmierną ekspozycją na dabigatran. W przypadku nadmiernej ekspozycji na dabigatran u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, zalecana zmniejszona dawka wynosi 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę. W przypadku wystąpienia klinicznie znaczącego krwawienia, należy przerwać stosowanie produktu.

U pacjentów z zapaleniem żołądka, przełyku lub refluksem żołądkowo-przełykowym należy rozważyć zmniejszenie dawki ze względu na zwiększone ryzyko dużego krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz tabela 1 powyżej oraz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Stosowanie produktu leczniczego Mirexan u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CrCL < 30 mL/min) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (CrCl $50 - \leq 80$ mL/min). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (CrCl $30 - 50$ mL/min) zalecana dawka produktu Mirexan również wynosi 300 mg w postaci jednej kapsułki 150 mg dwa razy na dobę. Jednakże u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka krwawień należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu Mirexan do 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne.

Stosowanie produktu Mirexan ze słabo lub umiarkowanie działającymi inhibitorami P-glikoproteiny (P-

gp), tj. amiodaronem, chinidyną lub werapamilem

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

Zaleca się zmniejszenie dawki u pacjentów przyjmujących jednocześnie werapamil (patrz tabela 1 powyżej oraz punkty 4.4 i 4.5). W takim przypadku produkt Mirexan i werapamil powinny być przyjmowane jednocześnie.

Masa ciała

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

Płeć

Nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na płeć (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

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

Leczenie ŻChZZ i prewencja nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży

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

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

Zalecana dawka dabigatranu eteksyłanu w postaci kapsułek zależy od masy ciała i wieku pacjenta zgodnie z tabelą 3. W trakcie leczenia dawkę należy dostosowywać do masy ciała i wieku.

Dla zakresów masy ciała i wieku niewymienionych w tabeli dawkowania nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Tabela 3: Pojedyncze i całkowite dobowe dawki dabigatranu eteksyłanu w miligramach (mg) w zależności od masy ciała pacjenta w kilogramach (kg) i wieku w latach

Zakresy masy ciała i wieku		Pojedyncza dawka w mg	Całkowita dawka dobową w mg
Masa ciała w kg	Wiek w latach		
11 do <13	8 do <9	75	150
13 do <16	8 do <11	110	220
16 do <21	8 do <14	110	220
21 do <26	8 do <16	150	300
26 do <31	8 do <18	150	300
31 do <41	8 do <18	185	370
41 do <51	8 do <18	220	440
51 do <61	8 do <18	260	520
61 do <71	8 do <18	300	600
71 do <81	8 do <18	300	600
>81	10 do <18	300	600

Dawki pojedyncze wymagające połączenia więcej niż jednej kapsułki:
300 mg: dwie kapsułki 150 mg lub

	cztery kapsułki 75 mg
260 mg:	jedna kapsułka 110 mg i jedna kapsułka 150 mg lub jedna kapsułka 110 mg i dwie kapsułki 75 mg
220 mg:	jako dwie kapsułki 110 mg
185 mg:	jako jedna kapsułka 75 mg i jedna kapsułka 110 mg
150 mg:	jako jedna kapsułka 150 mg lub dwie kapsułki 75 mg

Ocena czynności nerek przed i w trakcie leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia należy wyliczyć szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) na podstawie wzoru Schwartza (metodę stosowaną do oceny stężenia kreatyniny należy uzgodnić z lokalnym laboratorium).

Stosowanie dabigatranu eteksylanu u dzieci i młodzieży z eGFR <50 mL/min/1,73m²
Jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjentów z eGFR ≥50 mL/min/1,73 m² należy leczyć dawką zgodnie z tabelą 2.

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

Czas stosowania

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

Pominięcie dawki

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

Nigdy nie stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania dabigatranu eteksylanu

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

Zmiana leczenia

Z dabigatranu eteksylanu na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo:

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

Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na dabigatran eteksylanu:

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

Z dabigatranu eteksylanu na antagonistę witaminy K (ang. VKA - Vitamin K Antagonists):

Pacjenci powinni rozpocząć stosowanie VKA 3 dni przed przerwaniem leczenia dabigatranem eteksylanu.

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

Z leczenia VKA na dabigatran eteksylanu:

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

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania doustnego.

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

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

Dla dzieci w wieku poniżej 8 lat lub starszych, które mają trudności z połykaniem lub nie wiedzą, jak połykać istnieją inne właściwe dla wieku postaci farmaceutyczne:

- Granulat powlekany dabigatranem eteksylanu, który można stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat, gdy tylko dziecko jest w stanie połykać miękki pokarm.
- Proszek dabigatranu eteksylanu i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu doustnego należy stosować wyłącznie u dzieci w wieku poniżej 1 roku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek ($\text{CrCL} < 30 \text{ mL/min}$) u dorosłych pacjentów
- $\text{eGFR} < 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ u dzieci i młodzieży
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie
- Zmiana lub schorzenie uważane za istotny czynnik ryzyka poważnego krwawienia, w tym czynnego lub w przeszłości owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego, nowotwory złośliwe obarczone wysokim ryzykiem krwawienia, niedawny uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, niedawny zabieg chirurgiczny mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistyczny, niedawny krwotok śródczaszkowy, stwierdzone lub podejrzewane żylaki przełyku, malformacje tętniczo-żyłne, tętniaki naczyniowe lub istotne nieprawidłowości naczyniowe w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu
- Leczenie skojarzone z jakimikolwiek lekami przeciwzakrzepowymi np. niefrakcjonowaną heparyną, heparyną drobnocząsteczkową (enoksaparyna, dalteparyna, itp.) pochodną heparyny (fondaparynuks itp.) doustnymi antykoagulantami (warfaryna, rywaroksaban, apiksaban itp.) z wyjątkiem szczególnych okoliczności związanych z zamianą terapii przeciwzakrzepowej (patrz punkt 4.2) kiedy heparyna niefrakcjonowana jest podawana w dawkach niezbędnych do podtrzymania drożności cewników w naczyniach centralnych żylnych lub naczyniach tętniczych, lub kiedy UHF jest podawana podczas ablacji cewnikowej w migotaniu przedsionków (patrz punkt 4.5)
- Zaburzenie czynności wątroby lub choroba wątroby o potencjalnie niekorzystnym wpływie na przeżycie
- Leczenie skojarzone z następującymi silnymi inhibitorami P-gp: stosowanymi układowo ketokonazolem, cyklosporyną, itrakonazolem i dronedaronem oraz lekiem złożonym o ustalonej dawce zawierającym glekaprewir i pibrentaswir (patrz punkt 4.5)
- Stan po wszczepieniu sztucznej zastawki serca wymagający leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko krwotoku

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

U dorosłych pacjentów w razie zagrażającego życiu lub nieopanowanego krwawienia, w sytuacjach, w których konieczne jest szybkie odwrócenie działania przeciwwazkrzepowego dabigatranu, dostępny jest swoisty czynnik odwracający (idarucyzumab).

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania idarucyzumabu u dzieci i młodzieży. Dabigatran można usunąć na drodze hemodializy. U dorosłych pacjentów inne możliwe opcje to świeża krew pełna lub osocze świeżo mrożone, koncentrat czynników krzepnięcia (aktywowanych lub nieaktywowanych), koncentraty rekombinowanego czynnika VIIa lub płytek krwi (patrz również punkt 4.9).

W badaniach klinicznych stosowanie produktu leczniczego Mirexan wiązało się z wyższym odsetkiem dużych krwawień z przewodu pokarmowego. Zwiększone ryzyko obserwowano u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) leczonych dawką 150 mg dwa razy na dobę. Inne czynniki ryzyka (patrz również tabela 4) obejmują leczenie skojarzone z lekami hamującymi agregację płytek krwi, takimi jak kłopidogrel i kwas acetylosalicylowy (ASA) lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), jak również występowanie zapalenia przełyku, żołądka lub refluksu żołądkowo-przełykowego.

Czynniki ryzyka

W Tabeli 4 podsumowano czynniki mogące zwiększać ryzyko krwotoku.

Tabela 4: Czynniki ryzyka mogące zwiększać ryzyko krwotoku.

	Czynniki ryzyka
Czynniki farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Wiek ≥ 75 lat
Czynniki zwiększające stężenia osoczowe dabigatranu	<u>Główne:</u> • Umiarkowane zaburzenie czynności nerek u dorosłych pacjentów (30-50 mL/min CrCL) • Silne inhibitory P-gp (patrz punkt 4.3 i 4.5) • Jednoczesne stosowanie słabo/umiarkowanie działającego inhibitora P-gp (np. amiodaron, werapamil, chinidyna i tikagrelor; patrz punkt 4.5) <u>Dodatkowe:</u> • Niska masa ciała (<50 kg) u dorosłych
Interakcje farmakodynamiczne (patrz punkt 4.5)	• ASA i inne leki hamujące agregację płytek krwi, takie jak kłopidogrel • NLPZ • SSRI lub SNRI • Inne produkty lecznicze, które mogą wpływać na hemostazę

Choroby i zabiegi o szczególnym ryzyku krwotoku	• Wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepliwości • Małopłytkowość lub zaburzenia czynności płytek krwi • Niedawna biopsja lub duży uraz • Bakteryjne zapalenie wsierdza • Zapalenie błony śluzowej przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy
---	--

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

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

Środki ostrożności i postępowanie w przypadku ryzyka krwotoku

Postępowanie w przypadku powikłań krwawienia, patrz również punkt 4.9.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

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

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

Ścisłe monitorowanie kliniczne

Ścisła obserwacja w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości jest zalecana przez cały okres leczenia, szczególnie w przypadku występujących jednocześnie czynników ryzyka (patrz tabela 3 powyżej). Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku podawania produktu leczniczego Mirexan jednocześnie z werapamilem, amiodaronem, chinidyną lub klarytromycyną (inhibitorami P-gp) oraz szczególnie w przypadku wystąpienia krwawienia, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.5).

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

Przerwanie leczenia dabigatranem eteksylanu

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

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

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej

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

Parametry krzepnięcia w badaniach laboratoryjnych

Mimo że stosowanie tego produktu leczniczego nie wiąże się na ogół z koniecznością rutynowego monitorowania działania przeciwzakrzepowego, oznaczenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu może być pomocne w wykryciu nadmiernej ekspozycji na dabigatran w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka. Czas trombinowego krzepnięcia w rozcieńczonym osoczu (dTT), ekarynowy czas krzepnięcia (ECT) i czas kaolinowo-kefalinowy (aPTT) mogą dostarczyć przydatnych informacji, jednak uzyskane wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności ze względu na zmienność wyników między badaniami (patrz punkt 5.1).

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

Tabela 5 przedstawia najniższe progowe wartości badań krzepnięcia, które mogą wskazywać na zwiększone ryzyko krwawienia. Odpowiednie wartości progowe u dzieci i młodzieży nie są znane (patrz punkt 5.1)

Tabela 5: Najniższe progowe wartości badań krzepnięcia, które mogą wskazywać na zwiększone ryzyko krwawienia.

Badanie (najniższa wartość)	Wskazanie
	Prewencja udarów mózgu w migotaniu przedsionków i ZZG/ZP
dTT [ng/mL]	> 200
ECT [x-krotność górnego limitu normy]	>3
aPTT [x- krotność górnego limitu normy]	>2
INR	Nie należy wykonywać

Stosowanie produktów leczniczych fibrynolitycznych w leczeniu ostrego udaru niedokrwienego mózgu

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

Zabiegi chirurgiczne i procedury inwazyjne

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

Pacjenci mogą kontynuować stosowanie dabigatranu eteksylanu podczas kardiowersji. Nie ma konieczności przerwania leczenia dabigatranem eteksylanu (150 mg dwa razy na dobę) u pacjentów poddawanych ablacji cewnikowej w migotaniu przedsionków (patrz punkt 4.2).

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

Zabieg chirurgiczny w trybie nagłym lub zabiegi pilne

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

usunąć na drodze hemodializy.

Odwroćenie terapii dabigatranem naraża pacjenta na ryzyko powstania zakrzepu spowodowanego chorobą podstawową. Leczenie produktem Mirexan może być wznowione 24 godziny po podaniu produktu Praxbind (idarucyzumab), pod warunkiem że pacjent jest stabilny klinicznie i osiągnięto hemostazę.

Zabiegi chirurgiczne/procedury inwazyjne w stanach podostrych

Należy doraźnie przerwać stosowanie dabigatranu eteksylanu. Zabieg chirurgiczny lub interwencję należy w miarę możliwości opóźnić co najmniej 12 godzin po podaniu ostatniej dawki. Jeśli zabiegu chirurgicznego nie można opóźnić, ryzyko krwawienia może być zwiększone. Należy rozważyć ryzyko krwawienia w stosunku do stopnia pilności zabiegu.

Planowe zabiegi chirurgiczne

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

W Tabeli 6 podsumowano zasady dotyczące przerywania leczenia przed zabiegiem inwazyjnym lub chirurgicznym u dorosłych pacjentów.

Tabela 6: Zasady dotyczące przerywania leczenia przed zabiegiem inwazyjnym lub chirurgicznym u dorosłych pacjentów.

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

Zasady przerywania leczenia przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dzieci i młodzieży podsumowano w tabeli 7.

Tabela 7: Zasady przerywania leczenia przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dzieci i młodzieży

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

Znieczulenie rdzeniowe /znieczulenie zewnątrzoponowe /nakłucie lędźwiowe

Zabiegi takie jak znieczulenie rdzeniowe wymagają pełnej czynności hemostatycznej.

Ryzyko krwinków zewnątrzoponowych lub rdzeniowych może być zwiększone w przypadku urazowego lub wielokrotnego nakłucia oraz przez długotrwałe stosowanie cewnika zewnątrzoponowego. Po usunięciu cewnika należy odczekać co najmniej 2 godziny przed podaniem pierwszej dawki dabigatranu

eteksylanu. Pacjenci tacy wymagają częstej obserwacji w kierunku neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych występowania krwinków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych.

Faza pooperacyjna

Leczenie dabigatranem eteksylanu należy wznowić/rozpocząć po inwazyjnym zabiegu lub interwencji chirurgicznej tak szybko, jak to możliwe, pod warunkiem, że pozwala na to sytuacja kliniczna i uzyskano odpowiednią hemostazę. Należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.1) podczas leczenia pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia krwawienia lub pacjentów narażonych na nadmierną ekspozycję na lek, a zwłaszcza pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (patrz również tabela 4).

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

Dla tej grupy pacjentów dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabigatranu eteksylanu są ograniczone, dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia.

Zaburzenie czynności wątroby

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

Interakcja z lekami pobudzającymi P-glikoproteinę

Skojarzone stosowanie leków pobudzających aktywność P-glikoproteiny zmniejszają stężenie dabigatranu w osoczu, dlatego też, należy unikać ich podawania (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

Nie zaleca się stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych o działaniu bezpośrednim, takich jak dabigatran eteksylanu, u pacjentów z zakrzepicą w wywiadzie ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko $\beta 2$ glikoproteinie-I) leczenie z zastosowaniem doustnych leków przeciwzakrzepowych o działaniu bezpośrednim może być związane z większą liczbą nawrotów incydentów zakrzepowych niż podczas terapii antagonistami witaminy K.

Zawał mięśnia sercowego (ang. Myocardial Infarction - MI)

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

W trzech badaniach klinicznych fazy III dotyczących ZZG/ZP kontrolowanych czynnym leczeniem wyższy wskaźnik zawału mięśnia sercowego obserwowano u pacjentów, którzy przyjmowali dabigatran eteksylanu niż u chorych przyjmujących warfarynę: odpowiednio 0,4% i 0,2% w krótkoterminowych badaniach RE-COVER I i RE-COVER II oraz 0,8% i 0,1% w długoterminowym badaniu RE-MEDY. W tym badaniu wzrost był statystycznie istotny ($p=0,022$).

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje za pośrednictwem białek transportowych

Dabigatran eteksylanu jest substratem transportera błonowego P-glikoproteiny. Oczekuje się, że jednoczesne podawanie inhibitorów P-glikoproteiny (patrz tabela 8) spowoduje zwiększone stężenie osoczowe dabigatranu.

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

Tabela 8: Interakcje za pośrednictwem białek transportowych

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

Takrolimus	W badaniach in vitro stwierdzono, że hamujący wpływ takrolimusu na P-gp jest zbliżony do obserwowanego dla itrakonazolu i cyklosporyny. Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących podawania dabigatranu eteksylanu z takrolimusem. Jednakże, ograniczone dane kliniczne dotyczące innego substratu P-gp (ewerolimusu) wskazują, że takrolimus hamuje P-gp słabiej niż silne inhibitory P-gp.
<i>Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania (patrz punkty 4.2 i 4.4).</i>	
Werapamil	W trakcie jednoczesnego podawania dabigatranu eteksylanu (150 mg) z doustnym werapamilem C_{max} i AUC dabigatranu uległy zwiększeniu, lecz zakres tych zmian różni się w zależności od momentu podawania werapamilu i jego postaci farmaceutycznej (patrz punkty 4.2 i 4.4). Największy wzrost ekspozycji na dabigatran obserwowano po pierwszej dawce werapamilu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu podanej godzinę przed podaniem dabigatranu eteksylanu (zwiększenie C_{max} o około 2,8 razy i AUC o około 2,5 razy). Wynik ten ulegał stopniowemu zmniejszaniu po podawaniu postaci o przedłużonym uwalnianiu (zwiększenie C_{max} o około 1,9 razy i AUC o około 1,7 razy) i po podawaniu dawek wielokrotnych werapamilu (zwiększenie C_{max} o około 1,6 razy i AUC około 1,5 razy). Nie stwierdzono żadnych istotnych interakcji podczas podawania werapamilu 2 godziny po dabigatranie eteksylanu (wzrost C_{max} o około 1,1 razy i AUC o około 1,2 razy). Tłumaczy się to pełnym wchłonięciem dabigatranu po 2 godzinach.
Amiodaron	W trakcie jednoczesnego podawania dabigatranu eteksylanu z amiodaronem w dawce pojedynczej wynoszącej 600 mg zasadniczo nie stwierdzano zmian stopnia i szybkości wchłaniania amiodaronu i jego czynnego metabolitu DEA. Stwierdzono zwiększenie wartości AUC i C_{max} dabigatranu odpowiednio o około 1,6 razy i 1,5 razy. Ze względu na długi okres półtrwania amiodaronu, możliwość wystąpienia interakcji istnieje przez kilka tygodni po odstawieniu amiodaronu (patrz punkty 4.2 i 4.4).
Chinidyna	Chinidynę podawano w dawce 200 mg co dwie godziny do całkowitej dawki wynoszącej 1000 mg. Dabigatran eteksylanu podawano dwa razy na dobę przez 3 kolejne dni, trzeciego dnia z chinidyną lub bez. $AUC_{T,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatranu były zwiększone średnio, odpowiednio, o około 1,53 razy i 1,56 razy w przypadku jednoczesnego podawania chinidyny (patrz punkty 4.2 i 4.4).
Klarytromycyna	W trakcie jednoczesnego podawania zdrowym ochotnikom klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) z dabigatranem eteksylanu stwierdzono około 1,19-krotny wzrost AUC i około 1,15-krotny wzrost C_{max} .

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

Produkty lecznicze przeciwzakrzepowe i produkty lecznicze hamujące agregację płytek

Brak lub istnieje jedynie ograniczone doświadczenie z następującymi produktami leczniczymi, które

mogą zwiększać ryzyko krwawienia w przypadku jednoczesnego stosowania z dabigatranem eteksylanu: produkty lecznicze przeciwzakrzepowe takie jak niefrakcjonowane heparyny (ang.

UFH - Unfractionated Heparin), heparyny niskocząsteczkowe (ang. LMWH - Low Molecular Weight Heparins) i pochodne heparyny (fondaparynuks, desyruclina), produkty lecznicze trombolityczne i antagoniści witaminy K, rywaroksaban lub inne doustne antykoagulanty (patrz punkt 4.3) i produkty lecznicze hamujące agregację płytek krwi takie jak antagoniści receptora GPIIb/IIIa, tyklopidyna, prasugrel, tikagrelor, dekstran i sulfinpirazon (patrz punkt 4.4).

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

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

Tabela 9: Interakcje z produktami leczniczymi przeciwzakrzepowymi i lekami hamującymi agregację płytek krwi

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

Inne interakcje

Tabela 10: Inne interakcje

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

Interakcje związane z właściwościami metabolicznymi dabigatranu eteksylanu i dabigatranu

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

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Mirexan.

Ciąża

Istnieje niewiele danych na temat stosowania produktu leczniczego Mirexan u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Produktu Mirexan nie należy stosować podczas ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu dabigatranu na dzieci w okresie karmienia piersią.

Należy przerwać karmienie piersią w trakcie leczenia produktem Mirexan.

Płodność

Brak danych dotyczących ludzi.

W badaniach na zwierzętach obserwowano wpływ produktu na płodność samic w postaci zmniejszenia liczby zagnieźdżeń zapłodnionego jaja i zwiększenia częstości utraty zapłodnionego jaja przed zagnieźdzeniem po dawce 70 mg/kg (pięć razy większej od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów). Nie obserwowano innego wpływu na płodność u samic. Nie obserwowano wpływu na płodność u samców. Po dawkach toksycznych dla matek (od pięcio- do dziesięciokrotnie większych od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów) u szczurów i królików stwierdzono zmniejszenie masy ciała i przeżywalności płodów, łącznie

ze zwiększeniem liczby wad rozwojowych płodów. W badaniach pre- i postnatalnych zaobserwowano zwiększenie umieralności płodów po dawkach toksycznych dla samic (cztery razy większych od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Mirexan nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

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

Ogółem działania niepożądane występowały u 22% pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych w zapobieganiu udarom i zatorowości systemowej (leczenie długotrwałe przez okres do 3 lat), 14% pacjentów poddanych leczeniu z powodu ZZG/ZP i 15% pacjentów leczonych w ramach prewencji ZZG/ZP.

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

Ze względu na niemożność porównania populacji pacjentów leczonych z powodu trzech wskazań oraz uwzględnienie przypadków krwawień w kilku klasach klasyfikacji układów i narządów (ang. SOC - System Organ Classes) podsumowanie przypadków dużych i jakichkolwiek krwawień z podziałem na wskazania zostało zamieszczone poniżej w tabelach 12-15.

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 11 przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowane podczas badań i wynikające z danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu we wskazaniach zapobiegania udarom zakrzepowo-zatorowym oraz zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków oraz w leczeniu ZZG/ZP i prewencji ZZG/ZP według klasyfikacji układów i narządów (SOC) oraz częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 11: Działania niepożądane

	Częstość	
Klasyfikacja układów i narządów / Zalecany termin	Profilaktyka udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem predsionków	Leczenie ZZG/ZP i prewencji ZZG/ZP
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Niedokrwistość	Często	Niezbyt często
Spadek stężenia hemoglobiny	Niezbyt często	Częstość nieznana

Małopłytkowość	Niezbyt często	Rzadko
Spadek hematokrytu	Rzadko	Częstość nieznana
Neutropenia	Nieznana	Nieznana
Agranulocytoza	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego		
Nadwrażliwość na lek	Niezbyt często	Niezbyt często
Wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często
Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często
Reakcja anafilaktyczna	Rzadko	Rzadko
Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko	Rzadko
Pokrzywka	Rzadko	Rzadko
Skurcz oskrzeli	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego		
Krwotok wewnątrzczaszkowy	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe		
Krwiak	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Krwawienie z nosa	Często	Często
Krwioplucie	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Krwotok do przewodu pokarmowego	Często	Często
Ból brzucha	Często	Niezbyt często
Biegunka	Często	Niezbyt często
Niestrawność	Często	Często
Nudności	Często	Niezbyt często
Krwotok z odbytnicy	Niezbyt często	Często
Krwotok z żyłaków odbytu	Niezbyt często	Niezbyt często
Wrzód żołądka lub jelit, w tym owrzodzenie przełyku	Niezbyt często	Niezbyt często
Zapalenie żołądka i przełyku	Niezbyt często	Niezbyt często
Refluks żołądkowo-przełykowy	Niezbyt często	Niezbyt często
Wymioty	Niezbyt często	Niezbyt często
Dysfagia	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Nieprawidłowa czynność wątroby / Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	Niezbyt często	Niezbyt często
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często	Niezbyt często
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często	Niezbyt często
Wzrost aktywności enzymów wątrobowych	Rzadko	Niezbyt często
Hiperbilirubinemia	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Krwotok do skóry	Często	Często
Łysienie	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Krwiak wewnątrzstawowy	Rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Krwotok w obrębie układu moczowo-płciowego, w tym krwiomocz	Często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		

Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	Rzadko	Rzadko
Krwotok w miejscu cewnikowania	Rzadko	Rzadko
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
Krwotok urazowy	Rzadko	Niezbyt często
Krwotok w miejscu nacięcia	Rzadko	Rzadko

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w postaci krwawień

Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania stosowanie dabigatranu eteksylanu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia z dowolnej tkanki lub narządu. Objawy przedmiotowe, objawy podmiotowe i nasilenie (w tym możliwość zgonu) różnią się w zależności od miejsca i stopnia lub rozległości krwawienia i (lub) niedokrwistości. W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia dabigatranem eteksylanu w porównaniu z leczeniem VKA częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. układu pokarmowego, układu moczowo-płciowego). Dlatego też, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogą być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia. W niektórych grupach pacjentów ryzyko krwawienia może być większe, np. u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i (lub) jednocześnie przyjmujących leki wpływające na hemostazę lub silne inhibitory P-gp (patrz punkt 4.4 „Ryzyko krwotoku”). Objawami powikłań krwotocznych mogą być osłabienie, bledność, zawroty głowy, ból głowy lub niewyjaśniony obrzęk, duszność i niewyjaśniony wstrząs.

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

Prewencja udarów mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka (prewencja udarów mózgu w migotaniu przedsionków)

W Tabeli 12 przedstawiono epizody krwawienia w podziale na duże i wszystkie krwawienia w kluczowym badaniu w zapobieganiu udarom zakrzepowo-zatorowym oraz zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków.

Tabela 12: Epizody krwawienia w badaniu w zapobieganiu udarom zakrzepowo-zatorowym oraz zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków

	Dabigatran eteksylanu 110 mg dwa razy na	Dabigatran eteksylanu 150 mg dwa razy na	Warfaryna
Pacjenci randomizowani	6015	6076	6022
Duże krwawienie	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Krwawienie wewnątrzczaszkowe	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
Krwawienie z przewodu pokarmowego	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Krwawienie ze skutkiem śmiertelnym	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Małe krwawienie	1566 (13,16 %)	1787 (14,85 %)	1931 (16,37 %)
Każde krwawienie	1759 (14,78 %)	1997 (16,60 %)	2169 (18,39 %)

U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej produkt leczniczy Mirexan 110 mg dwa razy na dobę lub 150 mg dwa razy na dobę występowało znamienne niższe ryzyko zagrażającego życiu krwawienia i krwawienia wewnątrzczaszkowego w porównaniu do warfaryny [$p < 0,05$]. Obie dawki dabigatranu eteksylanu powodowały również znamienne niższy odsetek łącznych krwawień. U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej 110 mg dabigatranu eteksylanu dwa razy na dobę występowało znamienne niższe ryzyko dużych krwawień w porównaniu do warfaryny (współczynnik ryzyka 0,81 [$p = 0,0027$]). U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej 150 mg dabigatranu eteksylanu dwa razy na dobę występowało znamienne wyższe ryzyko dużego krwawienia z przewodu pokarmowego w porównaniu do warfaryny (współczynnik ryzyka 1,48 [$p=0,0005$]). Działanie to obserwowano głównie u pacjentów w wieku ≥ 75 lat.

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

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

Tabela 13 przedstawia przypadki krwawień w kluczowych badaniach RE-COVER i RE-COVER II, których przedmiotem było leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP). W obu badaniach pierwszorzędowe punkty końcowe bezpieczeństwa, tj. duże krwawienie, duże lub klinicznie istotne krwawienie oraz jakiekolwiek krwawienie, występowały istotnie rzadziej niż w przypadku warfaryny na nominalnym poziomie alfa wynoszącym 5%.

Tabela 13: Przypadki krwawień w badaniach RE-COVER i RE-COVER II, których przedmiotem było leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP)

	Dabigatran eteksylanu 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna	Współczynnik ryzyka względem warfaryny (95% przedział ufności)
Pacjenci objęci analizą bezpieczeństwa	2456	2462	
Duże krwawienia	24 (1,0%)	40 (1,6%)	0,60 (0,36; 0,99)
Krwawienie śródczaszkowe	2 (0,1%)	4 (0,2%)	0,50 (0,09; 2,74)
Duże krwawienie w obrębie układu pokarmowego	10 (0,4%)	12 (0,5%)	0,83 (0,36; 1,93)
Krwawienie zagrażające życiu	4 (0,2%)	6 (0,2%)	0,66 (0,19; 2,36)
Duże krwawienia/klinicznie istotne krwawienia	109 (4,4%)	189 (7,7%)	0,56 (0,45; 0,71)
Jakiekolwiek krwawienia	354 (14,4%)	503 (20,4%)	0,67 (0,59; 0,77)
Jakiekolwiek krwawienia w obrębie układu pokarmowego	70 (2,9%)	55 (2,2%)	1,27 (0,90; 1,82)

Przypadki krwawień dla obu leków liczono od podania pierwszej dawki dabigatranu eteksylanu lub warfaryny, po zakończeniu leczenia pozajelitowego (okres leczenia obejmujący wyłącznie terapię doustną). Uwzględnione zostały wszystkie przypadki krwawień, które wystąpiły podczas leczenia

dabigatranem eteksylanu. Uwzględniono wszystkie przypadki krwawień, które wystąpiły podczas leczenia warfaryną, z wyjątkiem tych, które wystąpiły w okresie leczenia równoczesnego między terapią warfaryną i leczeniem pozajelitowym.

Tabela 14 przedstawia przypadki krwawień w kluczowym badaniu RE-MEDY dotyczącym prewencji zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP). Niektóre przypadki krwawień (MBEs/CRBEa; jakiegokolwiek krwawienia) były znacząco niższe na poziomie istotności równym 5% u pacjentów otrzymujących dabigatran eteksylanu w porównaniu z tymi otrzymującymi warfarynę.

Tabela 14: Przypadki krwawień w badaniu RE-MEDY dotyczącym prewencji zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP)

	Dabigatran eteksylanu 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna	Współczynnik ryzyka względem warfaryny (95% przedział ufności)
Pacjenci poddani leczeniu	1430	1426	
Duże krwawienia	13 (0,9%)	25 (1,8%)	0,54 (0,25; 1,16)
Krwawienie śródczaszkowe	2 (0,1%)	4 (0,3%)	Niemożliwe do obliczenia*
Duże krwawienie w obrębie układu pokarmowego	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Niemożliwe do obliczenia*
Krwawienie zagrażające życiu	1 (0,1%)	3 (0,2%)	Niemożliwe do obliczenia*
Duże krwawienia/klinicznie istotne krwawienia	80 (5,6%)	145 (10,2%)	0,55 (0,41; 0,72)
Jakiegokolwiek krwawienia	278 (19,4%)	373 (26,2%)	0,71 (0,61; 0,83)
Jakiegokolwiek krwawienia w obrębie układu pokarmowego	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87; 2,20)

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

Tabela 15 przedstawia przypadki krwawień w kluczowym badaniu RE-SONATE dotyczącym prewencji zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP). Odsetek krwawień MBEs/CRBEs łącznie i odsetek jakiegokolwiek krwawień był znacząco niższy na poziomie istotności równym 5% u pacjentów otrzymujących placebo w porównaniu z tymi otrzymującymi dabigatran eteksylanu.

Tabela 15: Przypadki krwawień w badaniu RE-SONATE dotyczącym prewencji zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP)

	Dabigatran eteksylanu 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Współczynnik ryzyka względem placebo (95% przedział ufności)
Pacjenci poddani leczeniu	684	659	
Duże krwawienia	2 (0,3%)	0	Niemożliwe do obliczenia*
Krwawienie śródczaszkowe	0	0	Niemożliwe do obliczenia*

Duże krwawienie w obrębie układu pokarmowego	2 (0,3%)	0	Niemożliwe do obliczenia*
Krwawienie zagrażające życiu	0	0	Niemożliwe do obliczenia*
Duże krwawienia/klinicznie istotne krwawienia	36 (5,3%)	13 (2,0%)	2,69 (1,43; 5,07)
Jakiegokolwiek krwawienia	72 (10,5%)	40 (6,1%)	1,77 (1,20; 2,61)
Jakiegokolwiek krwawienia w obrębie układu pokarmowego	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46; 12,27)

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

Agranulocytoza i neutropenia

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

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania dabigatranu eteksylanu w leczeniu ŻChZZ i prewencji nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży badano w dwóch badaniach fazy III (DIVERSITY i 1160,108). Dabigatranem eteksylanu leczono łącznie 328 dzieci i młodzieży. Pacjenci otrzymywali dostosowane do wieku i masy ciała dawki dabigatranu eteksylanu w postaci farmaceutycznej odpowiedniej dla wieku.

Ogółem oczekuje się, że profil bezpieczeństwa stosowania u dzieci jest taki sam jak u dorosłych.

Łącznie u 26% dzieci i młodzieży leczonych dabigatranem eteksylanu z powodu ŻChZZ i w prewencji nawrotów ŻChZZ wystąpiły działania niepożądane.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 16 przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowane podczas badań w leczeniu ŻChZZ i prewencji nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży według klasyfikacji układów i narządów (SOC) oraz częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 16: Działania niepożądane

	Częstość
Klasyfikacja układów i narządów / Zalecany termin	Leczenie ŻChZZ i prewencji nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niedokrwistość	Często
Spadek stężenia hemoglobiny	Niezbyt często
Małopłytkowość	Często
Spadek hematokrytu	Niezbyt często
Neutropenia	Niezbyt często
Agranulocytoza	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nadwrażliwość na lek	Niezbyt często
Wysypka	Często
Świąd	Niezbyt często

Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
Obrzęk naczynioruchowy	Nieznana
Pokrzywka	Często
Skurcz oskrzeli	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	
Krwotok wewnątrzczaszkowy	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	
Krwiak	Często
Krwotok	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Krwawienie z nosa	Często
Krwioplucie	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Krwotok do przewodu pokarmowego	Niezbyt często
Ból brzucha	Niezbyt często
Biegunka	Często
Niestrawność	Często
Nudności	Często
Krwotok z odbytnicy	Niezbyt często
Krwotok z żyłaków odbytu	Nieznana
Wrzód żołądka lub jelit, w tym owrzodzenie przełyku	Nieznana
Zapalenie żołądka i przełyku	Niezbyt często
Refluks żołądkowo-przełykowy	Często
Wymioty	Często
Dysfagia	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieprawidłowa czynność wątroby / Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	Nieznana
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często
Wzrost aktywności enzymów wątrobowych	Często
Hiperbilirubinemia	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Krwotok do skóry	Niezbyt często
Łysienie	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Krwiak wewnątrzstawowy	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Krwotok w obrębie układu moczowo- płciowego, w tym krwimocz	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	Nieznana
Krwotok w miejscu cewnikowania	Nieznana
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Krwotok urazowy	Niezbyt często
Krwotok w miejscu nacięcia	Nieznana

Reakcje w postaci krwawień

W dwóch badaniach fazy III we wskazaniu leczenia ŻChZZ i prewencji nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży łącznie u 7 pacjentów (2,1%) wystąpił incydent dużego krwawienia, u 5 pacjentów (1,5%) klinicznie istotny inny niż duży incydent krwawienia, a u 75 pacjentów (22,9%) incydent małego krwawienia. Częstość występowania incydentów krwawień była ogółem większa w starszej grupie wiekowej (od 12 do <18 lat: 28,6%) niż w młodszych grupach wiekowych (od urodzenia do <2 lat:

23,3%; od 2 do <12 lat: 16,2%). Duże lub ciężkie krwawienie, niezależnie od lokalizacji, może zagrażać życiu pacjenta lub prowadzić do kalectwa, a nawet zgonu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301

faks: +48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

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

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

Postępowanie w przypadku powikłań krwawienia

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

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

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

Działanie farmakodynamiczne

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

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

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

ECT umożliwia bezpośredni pomiar aktywności bezpośrednich inhibitorów trombiny.

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

Można założyć, że powyższe badania działania przeciwzakrzepowego odzwierciedlają stężenie dabigatranu i dają wskazówki dotyczące oceny ryzyka krwawienia. Wskaźnikiem podwyższonego ryzyka krwawienia jest m.in. przekroczenie 90 percentyla minimalnego stężenia dabigatranu lub badanie krzepnięcia (np. APTT) (wartości graniczne APTT podano w punkcie 4.4, w tabeli 5) mierzonego w stężeniu minimalnym.

Średnia geometryczna maksymalnego stężenia osoczowego dabigatranu w stanie nasycenia, mierzona około dwie godziny po podaniu 150 mg dabigatranu eteksylanu dwa razy na dobę, wynosiła 175 ng/mL, w zakresie 117-275 ng/mL (25-75 percentyl). Średnia geometryczna minimalnego stężenia dabigatranu, mierzona rano, na końcu przedziału dawkowania (tj. 12 godzin po podaniu dawki wieczornej 150 mg dabigatranu), wynosiła średnio 91,0 ng/mL, w zakresie 61,0-143 ng/mL (25-75 percentyl).

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

- wartość 90 percentyla stężenia dabigatranu w osoczu mierzona przy stężeniu minimalnym (10-16 godzin po przyjęciu wcześniejszej dawki) wynosiła około 200 ng/mL,

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

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

- 90 percentyl stężeń dabigatranu w osoczu mierzonych na poziomie minimalnym (10-16 godzin po podaniu dawki) wynosił około 146 ng/mL,
- wartość ECT przy stężeniu minimalnym (10-16 godzin po podaniu dawki), zwiększony około 2,3-krotnie względem wartości wyjściowej, odnosi się do zaobserwowanego 90 percentyla wzrostu ECT wynoszącego 74 sekundy,
- 90 percentyl APTT przy stężeniu minimalnym (10-16 godzin po podaniu dawki) wynosił 62 sekundy, tj. 1,8-krotnie więcej w porównaniu do wartości wyjściowej.

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

Skuteczność działania i bezpieczeństwo stosowania

Pochodzenie etniczne

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

Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAf z jednym lub więcej czynników ryzyka

Dane kliniczne dotyczące skuteczności dabigatranu eteksylanu pochodzą z badania RE-LY (Randomizowana Ocena Długotrwałego Leczenia Przeciwwązkowego), wieloośrodkowego, wielonarodowego, badania z randomizacją w grupach równoległych dwóch zaślepionych dawek dabigatranu eteksylanu (110 mg i 150 mg dwa razy na dobę) w porównaniu do warfaryny podawanej metodą otwartej próby u pacjentów z migotaniem przedsionków z grupy umiarkowanego do wysokiego ryzyka udaru i zatorowości systemowej. Celem pierwszorzędowym badania było określenie, czy dabigatran eteksylanu był nie gorszy niż warfaryna w zmniejszaniu częstości występowania złożonego punktu końcowego w postaci udaru i zatorowości systemowej.

Analizowano również przewagę statystyczną. W badaniu RE-LY randomizowano ogółem 18 113 pacjentów, których średni wiek wynosił 71,5 lat, a średnia ocena punktowa w skali CHADS2 wynosiła 2,1. Populacja pacjentów składała się w 64% z mężczyzn, 70% rasy białej i 16% rasy azjatyckiej. U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej warfarynę średni odsetek czasu w zakresie terapeutycznym (TTR) (INR 2-3) wynosił 64,4% (mediana TTR 67%).

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

0,0929 i współczynnik ryzyka 1,27; $p = 0,1240$). W przypadku poprawy monitorowania INR obserwowane korzyści dabigatranu eteksylanu w porównaniu do warfaryny maleją.

Tabele 17-19 przedstawiają szczegóły kluczowych wyników w populacji ogólnej.

Tabela 17: Analiza pierwszego wystąpienia udaru lub zatorowości systemowej (pierwszorzędowy punkt końcowy) podczas badania RE-LY.

	Dabigatran eteksylanu 110 mg dwa razy na dobę	Dabigatran eteksylanu 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci randomizowani	6015	6076	6022
Udar i (lub) zatorowość systemowa			
Częstość występowania (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,89 (0,73, 1,09)	0,65 (0,52, 0,81)	
Wartość p przewagi	$p = 0,2721$	$p = 0,0001$	

% dotyczy rocznego odsetka epizodów

Tabela 18: Analiza pierwszego wystąpienia udaru niedokrwiennego lub krwotocznego podczas badania RE-LY.

	Dabigatran eteksylanu 110 mg dwa razy na dobę	Dabigatran eteksylanu 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci randomizowani	6015	6076	6 022
Udar			
Częstość występowania (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
Wartość p	0,3553	0,0001	
Zatorowość systemowa			
Częstość występowania (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
Wartość p	0,3099	0,1582	
Udar niedokrwieny			
Częstość występowania (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95 % CI)	1,13 (0,89, 1,42)	0,76 (0,59, 0,98)	
Wartość p	0,3138	0,0351	
Udar krwotoczny			
Częstość występowania (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95 % CI)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	

Wartość p	0,0001	< 0,0001	
-----------	--------	----------	--

% dotyczy rocznego odsetka epizodów

Tabela 19: Analiza umieralności całkowitej i z przyczyn sercowo-naczyniowych w badaniu RE-LY.

	Mirexan 110 mg dwa razy na dobę	Mirexan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci randomizowani	6015	6076	6022
Umieralność całkowita			
Częstość występowania (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,91 (0,80, 1,03)	0,88 (0,77, 1,00)	
Wartość p	0,1308	0,0517	
Umieralność z przyczyn naczyniowych			
Częstość występowania (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,90 (0,77, 1,06)	0,85 (0,72, 0,99)	
Wartość p	0,2081	0,0430	

% dotyczy rocznego odsetka epizodów

Tabele 20-21 przedstawiają wyniki pierwszorzędowego punktu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w odpowiednich subpopulacjach.

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

Tabela 20: Współczynnik ryzyka i 95% CI dla udaru / zatorowości systemowej według podgrup.

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

W przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego bezpieczeństwa stosowania dla dużych krwawień obserwowano interakcje pomiędzy wpływem leczenia a wiekiem. Ryzyko względne krwawienia u pacjentów otrzymujących dabigatran w porównaniu do warfaryny zwiększało się z wiekiem. Ryzyko względne było największe u pacjentów w wieku ≥ 75 lat. Jednoczesne stosowanie leków hamujących agregację płytek ASA lub kłopidogrel z dabigatranem eteksylanu i warfaryną w przybliżeniu podwaja odsetek poważnych krwawień zarówno w przypadku dabigatranu eteksylanu, jak i warfaryny. Nie

obserwowano istotnych interakcji wpływu leczenia w podgrupach według czynności nerek oraz oceny punktowej w skali CHADS2.

Tabela 21: Współczynnik ryzyka oraz 95% CI dla dużych krwawień według podgrup.

Punkt końcowy	Dabigatran eteksylanu 110 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny	Dabigatran eteksylanu 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny
Wiek (lata)		
< 65	0,32 (0,18, 0,57)	0,35 (0,20, 0,61)
$65 \leq i < 75$	0,71 (0,56, 0,89)	0,82 (0,66, 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84, 1,23)	1,19 (0,99, 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86, 1,51)	1,35 (1,03, 1,76)
CrCL (mL/min)		
$30 \leq i < 50$	1,02 (0,79, 1,32)	0,94 (0,73, 1,22)
$50 \leq i < 80$	0,75 (0,61, 0,92)	0,90 (0,74, 1,09)
≥ 80	0,59 (0,43, 0,82)	0,87 (0,65, 1,17)
Stosowanie ASA	0,84 (0,69, 1,03)	0,97 (0,79, 1,18)
Stosowanie Klopido-grel	0,89 (0,55, 1,45)	0,92 (0,57, 1,48)

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

Przedłużenie badania RE-LY (RELY-ABLE) dostarczyło dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu z udziałem kohorty pacjentów, którzy kontynuowali przyjmowanie tej samej dawki dabigatranu eteksylanu, jaką przydzielono im podczas badania RE-LY. Pacjenci kwalifikowali się do badania RELY-ABLE, jeśli nie przegrali na stałe przyjmowania badanego produktu do momentu odbycia ostatniej wizyty podczas badania RE-LY. Pacjenci przystępujący do badania kontynuowali terapię tą samą dawką dabigatranu eteksylanu podawaną w sposób podwójnie zaślepiiony, która została losowo przydzielona podczas badania RE-LY, do 43 miesięcy obserwacji po zakończeniu badania RE-LY (średnia okresu obserwacji dla RE-LY + RELY-ABLE wynosiła 4,5 roku). Do badania przystąpiło 5897 pacjentów, reprezentujących 49% pacjentów w założeniu losowo przydzielonych do przyjmowania dawki dabigatranu eteksylanu podczas badania RE-LY oraz 86% pacjentów kwalifikujących się do programu RELY-ABLE.

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

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

Dane z badań nieinterwencyjnych

W nieinterwencyjnym badaniu (GLORIA-AF) zebrano prospektywnie (w drugiej fazie badania) dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów z nowo rozpoznany NVAF przyjmujących dabigatran eteksylanu w warunkach rzeczywistych. W badaniu wzięło udział 4 859 pacjentów przyjmujących dabigatran eteksylanu (55% pacjentów leczonych dawką 150 mg dwa razy na dobę, 43% pacjentów leczonych dawką 110 mg dwa razy na dobę, 2% pacjentów leczonych dawką 75 mg dwa razy na dobę). Pacjentów obserwowano przez 2 lata. Średnia ocena punktowa w skali CHADS2 i HAS-BLED wynosiła odpowiednio 1,9 i 1,2. Średni czas obserwacji pacjentów przyjmujących leczenie wynosił 18,3 miesiąca. Duże krwawienie wystąpiło w 0,97 przypadków na 100 pacjentolat. Krwawienie zagrażające życiu zgłaszano w 0,46 przypadków na 100 pacjentolat, krwotok wewnętrzny w 0,17 przypadków na 100 pacjentolat oraz krwawienie z przewodu pokarmowego w 0,60 przypadków na 100 pacjentolat. Udar mózgu wystąpił w 0,65 przypadków na 100 pacjentolat.

Ponadto w nieinterwencyjnym badaniu [Graham DJ i wsp., Circulation. 2015;131:157-164] u ponad 134

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

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

Pacjenci poddawani ablacji cewnikowej w migotaniu przedsionków

Prospektywne, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, rozpoznawcze badanie z zaślepioną, centralnie rozstrzyganą oceną punktu końcowego (RE-CIRCUIT) przeprowadzono u 704 pacjentów, otrzymujących ustabilizowaną terapię przeciwzakrzepową. Badanie porównywało nieprzerwane leczenie dabigatranem eteksylanu w dawce 150 mg dwa razy na dobę z nieprzerwanym leczeniem warfaryną w dawce dostosowanej do wartości INR w ablacji cewnikowej w napadowym lub przetrwałym migotaniu przedsionków. Spośród 704 włączonych do badania pacjentów u 317 wykonano ablację w migotaniu przedsionków w czasie nieprzerwanego leczenia dabigatranem, a u 318 wykonano ablację w migotaniu przedsionków podczas nieprzerwanego leczenia warfaryną. U wszystkich pacjentów przed ablacją cewnikową wykonano echokardiografię przezprzełykową (ang. Trans-oesophageal Echocardiography, TEE). Pierwszorzędowy punkt końcowy (rozstrzygnięte duże krwawienie zgodnie z kryteriami ISTH) wystąpił u 5 (1,6%) pacjentów w grupie otrzymującej dabigatran eteksylanu i u 22 (6,9%) pacjentów w grupie otrzymującej warfarynę (różnica ryzyka -5,3%; 95% CI -8,4; -2,2; P=0,0009). Nie wystąpił żaden przypadek udaru mózgu/zatorowości systemowej/przemijającego ataku niedokrwinnego (złożony punkt końcowy) w grupie otrzymującej dabigatran eteksylanu, a w grupie otrzymującej warfarynę wystąpiło jedno zdarzenie (przemijający atak niedokrwienności) w okresie od ablacji do 8 tygodni po ablacji. To badanie rozpoznawcze wykazało, że dabigatran eteksylanu był powiązany ze znacznym zmniejszeniem odsetka poważnych krwawień w porównaniu z warfaryną dostosowaną do wartości INR w ablacji.

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

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

Częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego w grupie terapii skojarzonej dwoma lekami dabigatranem eteksylanu 110 mg wynosiła 15,4% (151 pacjentów) w porównaniu do 26,9% (264 pacjentów) w grupie leczenia skojarzonego trzema lekami, w tym warfaryną (HR 0,52; 95% CI 0,42; 0,63; p<0,0001 przy analizie non-inferiority i p<0,0001 przy analizie superiority) oraz 20,2% (154 pacjentów) w grupie terapii skojarzonej dwoma lekami dabigatranem eteksylanu 150 mg w porównaniu do 25,7% (196 pacjentów) w porównaniu do grupy leczonej trzema lekami, w tym warfaryną (HR 0,72; 95% CI 0,58; 0,88; p<0,0001 przy analizie non-inferiority i p=0,002 przy

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

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

Leczenie ZZG i ZP u dorosłych (leczenie ZZG/ZP)

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

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

Czas trwania terapii stałą dawką dabigatranu wynosił 174,0 bez obserwacji krzepnięcia. U pacjentów z grupy przyjmującej warfarynę mediana czasu w zakresie terapeutycznym (INR 2,0 do 3,0) wynosiła 60,6%.

Badania wykazały, że leczenie dabigatranem eteksylanu w dawce 150 mg dwa razy na dobę było nie mniej skuteczne (non-inferior) od terapii warfaryną (zakres non-inferiority: RE-COVER i RE-COVER II: 3,6 dla różnicy ryzyka i 2,75 dla współczynnika ryzyka).

Tabela 22: Analiza pierwszorzędnymi i drugorzędnymi punktami końcowymi skuteczności (ZZG i (lub) ZP są składowymi ZChZZ) do końca okresu obserwacji dla badań RE- COVER i RE-COVER II

	Dabigatran eteksylanu 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci poddani leczeniu	2553	2554
Nawrót objawowej ŻChZZ i zgon w wyniku ŻChZZ	68 (2,7%)	62 (2,4%)
Współczynnik ryzyka względem warfaryny (95% przedział ufności)	1,09 (0,77; 1,54)	
Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności		
Nawrót objawowej ŻChZZ i zgon z jakichkolwiek przyczyn	109 (4,3%)	104 (4,1%)
95% przedział ufności	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Objawowa ŻŻG	45 (1,8%)	39 (1,5%)
95% przedział ufności	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Objawowa ZP	27 (1,1%)	26 (1,0%)
95% przedział ufności	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Zgony związane z ŻChZZ	4 (0,2%)	3 (0,1%)
95% przedział ufności	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Zgony z jakiegokolwiek przyczyny	51 (2,0%)	52 (2,0%)
95% przedział ufności	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Prewencja nawrotów zakrzepicy żył głębokich (ŻŻG) i zatorowości płucnej (ZP) u dorosłych (prewencja ŻŻG/ZP)

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

Celem badania RE-MEDY było porównanie bezpieczeństwa i skuteczności podawanego doustnie dabigatranu eteksylanu (150 mg dwa razy na dobę) do warfaryny (docelowe INR 2,0-3,0) w terapii długoterminowej oraz prewencji nawrotów objawowej ŻŻG i(lub) ZP. Randomizacji i leczeniu poddano odpowiednio 2866 i 2856 pacjentów. Czas trwania terapii dabigatranem eteksylanu wynosił od 6 do 36 miesięcy (mediana 534 dni). U pacjentów z grupy przyjmującej warfarynę mediana czasu w zakresie terapeutycznym (INR 2,0-3,0) wynosiła 64,9 %.

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

Tabela 23: Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności (ŻŻG i (lub) ZP są składowymi ŻChZZ) do końca okresu obserwacji dla badania RE- MEDY

	Dabigatran eteksylanu 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci poddani leczeniu	1430	1426

Nawrót objawowej ŻChZZ i zgon w wyniku ŻChZZ	26 (1,8%)	18 (1,3%)
Współczynnik ryzyka względem warfaryny (95% przedział ufności)	1,44 (0,78; 2,64)	
Nie mniejsza skuteczność (non- inferiority)	2,85	
Pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie po 18 miesiącach	22	17
Skumulowane ryzyko po 18 miesiącach (%)	1,7	1,4
Różnica ryzyka względem warfaryny (%)	0,4	
95% przedział ufności		
Nie mniejsza skuteczność (non- inferiority)	2,8	
Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności		
Nawrót objawowej ŻChZZ i zgony z jakiegokolwiek przyczyny	42 (2,9%)	36 (2,5%)
95% przedział ufności	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Objawowa ZZG	17 (1,2%)	13 (0,9%)
95% przedział ufności	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Objawowa ZP	10 (0,7%)	5 (0,4%)
95% przedział ufności	0,34; 1,28	0,11; 0,82
Zgony związane z ŻChZZ	1 (0,1%)	1 (0,1%)
95% przedział ufności	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Zgony z jakiegokolwiek przyczyny	17 (1,2%)	19 (1,3%)
95% przedział ufności	0,69; 1,90	0,80; 2,07

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

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

Badanie obejmowało 12-miesięczny okres obserwacji po zakończeniu leczenia. Po zaprzestaniu przyjmowania badanego leku jego działanie utrzymywało się aż do końca okresu obserwacji, co wskazuje, że utrzymano początkowy efekt leczenia dabigatranem eteksylanu. Nie stwierdzono efektu z odbicia.

Pod koniec okresu obserwacji wskaźnik występowania przypadków ŻChZZ u pacjentów przyjmujących dabigatran eteksylanu wynosił 6,9 % względem 10,7 % w grupie placebo (współczynnik ryzyka 0,61 (95% CI 0,42; 0,88), $p = 0,0082$).

Tabela 24: Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności (ZZG i (lub) ZP są składowymi ŻChZZ) do końca okresu obserwacji dla badania RE-SONATE

	Dabigatran eteksylanu 150 mg dwa razy na dobę	Placebo
Pacjenci poddani leczeniu	681	662
Nawrót objawowej ŻChZZ i zgon w wyniku ŻChZZ	3 (0,4%)	37 (5,6%)

Współczynnik ryzyka względem placebo (95% przedział ufności)	0,08 (0,02; 0,25)	
Wartość p dla nie mniejszej skuteczności (non-inferiority)	< 0,0001	
Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności		
Nawrót objawowej ŻChZZ i zgony z jakiegokolwiek przyczyny	3 (0,4%)	37 (5,6%)
95% przedział ufności	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Objawowa ŻŻG	2 (0,3%)	23 (3,5%)
95% przedział ufności	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Objawowa ZP	1 (0,1%)	14 (2,1%)
95% przedział ufności	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Zgony związane z ŻChZZ	0 (0)	0 (0)
95% przedział ufności	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Zgony niewyjaśnione	0 (0)	2 (0,3%)
95% przedział ufności	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Zgony z jakiegokolwiek przyczyny	0 (0)	2 (0,3%)
95% przedział ufności	0,00; 0,54	0,04; 1,09

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

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

Leczenie ŻChZZ i prewencja nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań dabigatranu eteksylanu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu w prewencji udarów i zatorowości systemowej u pacjentów z NVAF (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne dabigatranu eteksylanu podawanego dwa razy na dobę przez 3 kolejne dni (w sumie 6 dawek) pod koniec standardowej terapii lekiem przeciwzakrzepowym oceniono w otwartym badaniu bezpieczeństwa i tolerancji z udziałem 9 stabilnych pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat. Wszyscy pacjenci otrzymali początkową doustną dawkę dabigatranu eteksylanu wynoszącą 1,71 ($\pm$ 10%) mg/kg (80% dawki dla osób dorosłych wynoszącej 150 mg/70 kg dostosowanej pod względem masy ciała pacjenta). Na podstawie stężeń dabigatranu i oceny klinicznej dawkę dabigatranu eteksylanu modyfikowano do dawki docelowej wynoszącej 2,14 ($\pm$ 10%) mg/kg (100% dawki dla osób dorosłych dostosowanej pod względem masy ciała pacjenta). W tej małej grupie pacjentów dabigatran eteksylanu w kapsułkach był dobrze tolerowany. Wystąpiły tylko trzy przypadki łagodnych i przemijających działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego zgłoszone przez dwóch pacjentów. Biorąc pod uwagę stosunkowo niską ekspozycję, krzepnięcie po 72 godzinach (przypuszczalne minimalne stężenie dabigatranu w stanie stacjonarnym lub zbliżonym do stanu stacjonarnego) było wydłużone w nieznacznym stopniu; wartości aPTT, ECT i Hemoclot® TT (Anti-FIIa) były zwiększone odpowiednio 1,60-, 1,86- oraz 1,36-krotnie. Stężenie dabigatranu w osoczu

obserwowane po 72 godzinach było stosunkowo niskie, tj. między 32,9 ng/mL a 97,2 ng/mL przy dawkach wynoszących od 100 mg do 150 mg (znormalizowana względem dawki średnia geometryczna wartość całkowitego stężenia dabigatranu w osoczu wynosiła 0,493 ng/mL/mg).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym dabigatran eteksylanu ulega szybkiej i całkowitej przemianie do dabigatranu, który stanowi czynną postać leku w osoczu. Główną reakcją metaboliczną jest rozszczepienie proleku dabigatranu eteksylanu w drodze hydrolizy katalizowanej przez esterazę do substancji czynnej, dabigatranu. Bezwzględna dostępność biologiczna dabigatranu po podaniu doustnym produktu Mirexan wynosiła około 6,5%.

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

Wchłanianie

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

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

C_{max} i AUC były proporcjonalne do dawki.

Dostępność biologiczna po podaniu doustnym może być zwiększona o 75% po podaniu dawki pojedynczej i 37% w stanie stacjonarnym, w porównaniu do kapsułki referencyjnej, jeśli peletki są przyjmowane bez otoczki kapsułki z hydroksypropylometylocelulozy (HMPC). Zatem w użytku klinicznym nie należy naruszać integralności kapsułki w celu uniknięcia nieumyślnego zwiększenia dostępności biologicznej dabigatranu eteksylanu (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

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

przesączania kłębuszkowego.

Eliminacja

Wartości stężenia dabigatranu w osoczu zmniejszały się dwuwykładniczo, przy czym średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił u zdrowych ochotników w podeszłym wieku 11 godzin. Po podaniu wielokrotnym okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił od około 12 do 14 godzin. Okres półtrwania nie zależał od dawki. Okres półtrwania jest wydłużony u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, zgodnie z tabelą 23.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek

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

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

Tabela 25: Okres półtrwania całkowitego dabigatranu u zdrowych pacjentów oraz pacjentów z niewydolnością nerek.

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

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

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

Klirens dabigatranu w wyniku hemodializy badano u 7 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek bez migotania przedsionków. Dializa trwała 4 godziny, tempo przepływu dializatu wynosiło 700 mL/min a tempo przepływu krwi wynosiło 200 mL/min lub 350-390 mL/min. Usunięto odpowiednio od 50% do 60% stężenia wolnego lub całkowitego stężenia dabigatranu. Ilość substancji usunięta podczas dializy jest proporcjonalna do tempa przepływu krwi aż do wartości 360 mL/min. Działanie przeciwzakrzepowe dabigatranu uległo zmniejszeniu wraz ze spadającym stężeniem dabigatranu w osoczu. Dializa nie miała wpływu na stosunek PK/PD.

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

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

Mediana CrCL w badaniach RE-MEDY i RE-SONATE wynosiła odpowiednio 99,0 mL/min i 99,7 mL/min. W badaniach RE-MEDY and RE-SONATE 22,9 % i 22,5 % pacjentów miało CrCL > 50-< 80 mL/min, a 4,1 % i 4,8 % pacjentów miało CrCL od 30 do 50 mL/min.

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania farmakokinetyczne I fazy przeprowadzone wyłącznie z udziałem pacjentów w podeszłym wieku wykazały zwiększenie AUC o 40 - 60% i zwiększenie Cmax o ponad 25% w porównaniu do młodych pacjentów.

Wpływ wieku na całkowity wpływ dabigatranu na organizm potwierdzono w badaniu RE-LY, w którym obserwowano wyższe o około 31% stężenia minimalne u pacjentów w wieku ≥ 75 lat oraz o około 22% niższe stężenia minimalne u pacjentów w wieku < 65 lat w porównaniu do pacjentów w wieku pomiędzy 65 i 75 lat (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Niewydolność wątroby

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

Masa ciała

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

Płeć

U pacjentek płci żeńskiej z migotaniem przedsionków stężenie minimalne w trakcie po podaniu dawki były średnio 30% wyższe. Nie zaleca się modyfikacji dawkowania (patrz punkt 4.2).

Pochodzenie etniczne

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

Interakcje farmakokinetyczne

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Skutki stosowania produktu obserwowane w badaniach dotyczących toksyczności dawek wielokrotnych wynikały z nasilonego działania farmakodynamicznego dabigatranu.

Obserwowano wpływ produktu na płodność samic w postaci zmniejszenia liczby zagnieżdżeń

zapłodnionego jaja i zwiększenia częstości utraty zapłodnionego jaja przed zagnieżdżeniem po dawce 70 mg/kg (pięć razy większej od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów). Po dawkach toksycznych dla matek (od pięcio- do dziesięciokrotnie większej od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów) u szczurów i królików stwierdzono zmniejszenie masy ciała i przeżywalności płodów, łącznie ze zwiększeniem liczby wad rozwojowych płodów. W badaniach pre- i postnatalnych zaobserwowano zwiększenie umieralności płodów po dawkach toksycznych dla samic (cztery razy większych od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów).

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

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

Dabigatran, czynna cząstka dabigatranu eteksylanu (w postaci mezylanu) nie ulega rozpadowi w środowisku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Kwas winowy

Guma arabska

Hypromeloza 2910 (15cps)

Dimetykon 350 cS

Talk

Hydroksypropyloceluloza (100 cps)

Otoczka kapsułki

Karagen

Potasu chlorek

Tytanu dwutlenek (E 171)

Hypromeloza 2910 (6cps)

Indygotyna (E 132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30 lub 60 kapsułek, twardych w perforowanych blistrach z folii Aluminium/OPA/Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.

Opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania po 60 kapsułek, twardych (180 kapsułek ,twardych) w perforowanych blistrach z folii Aluminium/OPA/Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Podczas wyjmowania kapsułek produktu leczniczego Mirexan z blistra, należy postępować zgodnie z poniższymi zaleceniami:

- Pojedynczą dawkę należy oderwać od blistra wzdłuż perforowanej linii.
- Aby wyjąć kapsułkę, należy odkleić folię zabezpieczającą blister.
- Nie należy wypychać kapsułek, twardych przez folię blistra.
- Należy odkleić folię blistra kapsułek, twardych tylko przed wymaganym przyjęciem produktu leczniczego.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o.
ul. Wałbrzyska 13
60-198 Poznań
tel.: +48 61 66 51 500

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 27638

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.02.2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO 14.02.2024