

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

PRADAXA® 110 mg капсула, тврда.

INN: dabigatran etexilate

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една капсула, тврда содржи 110 mg дабигатран етексилат (во облик на дабигатран етексилат месилат).

За целосната листа на ексципиенси, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Капсула, тврда.

Тврда, непросирна капсула од хипромелоза, големина No 1, со бело непросирно капаче и непросирно тело со бела боја, исполнето со жолтеникави пелети; на телото со црно мастило е отпечатена ознаката "R110", а на капачето ознаката на производителот Boehringer Ingelheim.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Примарна превенција на венска тромбоемболија (ВТЕ) кај возрасни пациенти кои биле подложени на елективен оперативен зафат на тотална замена на колк или тотална замена на колено.

Превенција на мозочен удар и системска емболија кај возрасни пациенти со невалвуларна атријална фибрилација (НВАФ) со еден или повеќе ризик фактори, како што се претходен мозочен удар или транзиторен исхемичен напад (ТИН); возраст ≥ 75 години; срцева инсуфициенција (NYHA Класа 2); дијабетес мелитус; хипертензија.

Лечење на длабока венска тромбоза (ДВТ) и белодробна емболија (БЕ) и превенција на рекурентна ДВТ и БЕ кај возрасни пациенти.

Терапија на ВТЕ и превенција на рекурентна ВТЕ кај педијатриски пациенти на возраст од 8 години или постари.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Pradaxa капсулите може да се применат кај возрасни и педијатриски пациенти на возраст од 8 години или постари, кои може да проголтаат цела капсула.

Дозата наведена во соодветната табела за дозирање, треба да се препише на основа на телесната маса и возраста на детето.



Примарна превенција на ВТЕ во ортопедската хирургија

Препорачаните дози на лекот дабигатранетексилат и траењето на терапијата кај примарна превенција на ВТЕ во ортопедската хирургија се прикажани во табела 1.

Табела 1: Препорачани дози и траење на терапијата кај примарна превенција на ВТЕ во ортопедската хирургија

	Почеток на терапијата на денот на хируршкиот зафат 1-4 часа по завршување на хируршкиот зафат	Доза на одржување почнувајќи од првиот ден по хируршкиот зафат	Траење на примена на дозата на одржување
Пациенти по елективен хируршки зафат на тотална замена на колено	една капсула од лекот дабигатранетексилат од 110 mg	220 mg од лекот дабигатранетексилат еднаш на ден со замање на 2 капсули од 110 mg	10 дена
Пациенти по елективен хируршки зафат на тотална замена на колк			28-35 дена
<u>Препорачано намалување на дозата</u>			
Пациенти со умерено оштетување на бубрезите (клиренс на креатинин, CrCL 30-50 mL/min)	една капсула од лекот дабигатранетексилат од 75 mg	150 mg од лекот дабигатранетексилат еднаш на ден со земање на 2 капсули од 75 mg	10 дена (тотална замена на колено) или 28-35 дена (тотална замена на колк)
Пациенти кои истовремено примаат верапамил*, амиодарон, кинидин			
Пациенти на возраст од 75 години или постари			

*За пациенти со умерено оштетување на бубрезите кои истовремено се лечат со верапамил види дел Посебни популации

Кај двата типа на операции, ако не е постигната хемостаза, почетокот на терапијата треба да се одложи. Ако терапијата не почне на ден на операцијата, тогаш треба да се започне со 2 капсули еднаш на ден.

Проценка на бубрежната функција пред и во тек на терапијата со лекот дабигатранетексилат

Кај сите пациенти, а посебно кај повозрасните пациенти (>75 години), бидејќи оштетувањето на бубрезите може да биде почесто во оваа старосна група:

- Бубрежната функција треба да се процени со одредување на клиренсот на креатинин (CrCL) пред отпочнувањето на третманот со лекот дабигатранетексилат за да се

исклучат пациентите со тешко оштетување на бубрезите (на пр. $\text{CrCL} < 30 \text{ mL/min}$) (види дел 4.3, 4.4 и 5.2).

- Бубрежната функција треба исто така да се процени и кога постои сомневање за намалена бубрежна функција во тек на терапијата (пр. хиповолемија, дехидратација, истовремена употреба на одредени лекови).

За проценка на бубрежната функција (CrCL во mL/min) се користи методата Cockcroft-Gault.

Пропуштена доза

Се препорачува да се продолжи со терапијата со преостанатите дневни дози на лекот дабигатранетексилат во исто време следниот ден.

Не треба да се земе двојна доза за да се надокнади единечната пропуштена доза.

Прекинување на употреба на лекот дабигатранетексилат

Терапијата со лекот дабигатранетексилат не треба да се прекинува без совет со лекар. Пациентите треба да се посоветуваат да се обратат кај својот лекар ако дојде до развој на гастроинтестинални симптоми, како што е диспепсија (види дел 4.8).

Промена на терапијата

Промена од терапија со лекот дабигатранетексилат на парентерален антикоагуланс: Пред промена од лекот дабигатранетексилат на парентерален антикоагуланс, се препорачува да се почека 24 часа по последната доза (види дел 4.5).

Промена од терапија со парентерален антикоагуланс на терапија со лекот дабигатранетексилат:

Да се прекине со терапијата со парентерален антикоагуланс и да се почне со терапија со лекот Pradaxa 0-2 часа пред времето кога би требало да се даде следната доза на алтернативната терапија или во моментот на прекинут во случај на континуирана терапија (на пр. интравенски нефракциониран хепарин (НФХ) (види дел 4.5).

Посебни популации

Бубрежна инсуфициенција

Третманот со лекот дабигатранетексилат кај пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција ($\text{CrCL} < 30 \text{ mL/min}$) е контраиндициран (види дел 4.3).

Кај пациенти со умерена бубрежна инсуфициенција ($\text{CrCL} 30-50 \text{ mL/min}$), се препорачува намалување на дозата (види погоре Табела 1 и дел 4.4 и 5.1).

Истовремена употреба на дабигатранетексилат со јаки инхибитори на P-глицопротеинот (P-gp), на пр. амиодарон, кинидин или верапамил

Дозирањето на лекот дабигатранетексилат треба да се намали како што е прикажано во табела 1 (исто така види дел 4.4 и 4.5). Во оваа ситуација лекот Pradaxa и наведените лекови треба да се земат во исто време.

Кај пациентите со умерена бубрежна инсуфициенција кои примаат истовремено и верапамил,



дозата на дабигатранетексилат треба да се намали на 75 mg еднаш на ден (види дел 4.4 и 4.5).

Постари пациенти

Кај постари пациенти >75 години возраст се препорачува намалување на дозата (види погоре табела 1 и дел 4.4 и 5.1).

Телесна тежина

Постои лимитирано клиничко искуство кај пациенти со телесна тежина <50 kg или >110 kg при препорачано дозирање. Според достапните клинички и податоците од кинетиката на лекот не е потребно прилагодување на дозата (види дел 5.2), но се препорачува внимателно клиничко следење (види дел 4.4.).

Пол

Не е потребно прилагодување на дозата (види дел 5.2).

Педијатриска популација

Нема расположливи податоци за употреба на лекот дабигатранетексилат кај педијатриската популација во индикацијата: примарна превенција на ВТЕ кај пациенти на кои биле подложени на елективен оперативен зафат на тотална замена на колк или тотална замена на колено.

Превенција на мозочен удар и системска емболија кај возрасни пациенти со НВАФ со еден или повеќе ризик фактори (превенција на МУ и СЕ кај АФ)

Лечење на (ДВТ) и (БЕ) и превенција на рекурентна ДВТ и БЕ кај возрасни пациенти (ДВТ/БЕ)



Препорачани дози на лекот дабигатранетексилат во индикација превенција на МУ и СЕ кај АФ и индикациите ДВТ и БЕ се прикажани во табела 2.

Табела 2: Препорачани дози за превенција на МУ и СЕ кај АФ и препорачани дози за ДВТ и БЕ

	Препорачана доза
<u>Превенција на мозочен удар и системска емболија кај возрасни пациенти со НВАФ и со еден или повеќе ризик фактори (превенција на МУ и СЕ кај АФ)</u>	300 mg од лекот дабигатранетексилат во облик на една капсула од 150 mg два пати на ден
<u>Лечење на (ДВТ) и (БЕ) и превенција на рекурентна ДВТ и БЕ кај возрасни (ДВТ/БЕ)</u>	300 mg од лекот дабигатранетексилат во облик на една капсула од 150 mg два пати на ден по терапија со парентерален антикоагуланс во траење од најмалку 5 дена
<u>Препорачано намалување на дозата</u>	
Пациенти на возраст ≥ 80 години	дневна доза од лекот дабигатранетексилат од 220 mg земена во облик на една капсула од 110 mg два пати на ден
Пациенти кои истовремено примаат верапамил	
<u>Да се размисли за намалување на дозата</u>	
Пациенти помеѓу 75-80 години	дневна доза од лекот дабигатранетексилат од 300 mg или 220 mg се одредува на основа на индивидуална проценка на ризикот од тромбоемболија и крварење
Пациенти со умерено оштетување на бубрезите (CrCL 30-50 mL/min)	
Пациенти со гастритис, езофагитис или гастроезофагеален рефлукс	
Други пациенти со зголемен ризик од крварење	

Кај ДВТ/БЕ, препорачана употреба на лекот дабигатранетексилат е 220 mg земена како една капсула, тврда од 110 mg два пати на ден, на основа на фармакокинетичките и фармакодинамичките анализи и не биле испитувани во ова клиничко испитување. Види во продолжеток на текстот и во дел 4.4, 4.5, 5.1 и 5.2.

Во случај на неподносливост на лекот дабигатранетексилат, пациентите треба да се советуваат веднаш да го консултираат нивниот лекар со цел да бидат префрлени на друга прифатлива терапија за превенција на мозочен удар и системска емболија поврзани со атријална фибрилација или за ДВТ/БЕ.

Проценка на функцијата на бубрезите пред и во тек на терапија со лекот дабигатранетексилат

Кај сите пациенти, а посебно кај повозрасните пациенти (>75 години), бидејќи оштетувањето на бубрезите може да биде почесто во оваа старосна група:

- Бубрежната функција треба да се проценува со одредување на клиренсот на креатинин (CrCL) пред отпочнувањето на терапијата со лекот дабигатранетексилат за да се исклучат пациентите со тешка бубрежна инсуфициенција (т.е. CrCL < 30 mL/min) (види дел 4.3, 4.4 и 5.2).
- Бубрежната функција треба да се процени и кога постои сомневање за намалена бубрежна функција во тек на терапијата (пр. хиповолемија, дехидратација, при истовремена употреба на одредени лекови).

Дополнителни услови за пациенти со блага до умерена бубрежна инсуфициенција и пациенти на возраст над 75 години:

- Во тек на терапијата со лекот дабигатранетексилат бубрежната функција треба да се проценува најмалку еднаш годишно или почесто, по потреба во одредени клинички состојби кога постои сомневање за намалување на бубрежната функција или влошување на бубрежната инсуфициенција (пр. хиповолемија, дехидратација, при истовремена употреба на одредени лекови).

За проценка на бубрежната функција (CrCL во mL/min) е користена е методата Cockcroft-Gault.

Времетраење на употребата

Времетраењето на употребата на лекот дабигатранетексилат во индикациите за превенција на МУ и СЕ кај АФ и индикациите ДВТ и БЕ е покажано во табела 3.

Табела 3: Времетраењето на употребата за превенција на МУ и СЕ кај АФ и кај ДВТ/БЕ

Индикација	Времетраење на употребата
Превенција на МУ и СЕ кај АФ	Терапијата треба да биде долготрајна.
ДВТ/БЕ	Времетраењето на терапијата мора да се прилагоди на индивидуалните потреби по внимателна проценка на користа од лечењето во однос на ризикот од крварење (види дел 4.4). Кратко траење на терапијата (најмалку 3 месеци) треба да се одреди на основа на минливите фактори на ризик (на пр. од неодамна хируршки зафат, траума, имобилизација), а подолго траење треба да се одреди според трајните фактори на ризик или ако станува збор за идиопатска ДВТ или БЕ.

Пропуштена доза

Пропуштена доза може сеуште да се земе до 6 часа пред следната редовна доза. Ако до следната доза остануваат помалку од 6 часа, пропуштената доза треба да се прескокне. Никогаш не смее да се земе двојна доза за да се надомести пропуштената.

Прекинување на употреба на лекот дабигатранетексилат

Терапијата со лекот дабигатранетексилат не треба да се прекинува без совет со лекар. Пациентите треба да се посоветуваат да се обратат до својот лекар ако дојде до развој на гастроинтестинални симптоми, како што е диспепсија (види дел 4.8).

Промена на терапијата

Промена од терапија со лекот дабигатранетексилат на парентерален антикоагуланс:
Се препорачува да се почека 12 часа по земање на последната доза пред промена од лекот дабигатранетексилат на парентерален антикоагуланс (види дел 4.5).

Промена од терапија со парентерален антикоагуланс на терапија со лекот дабигатранетексилат:

Да се прекине со терапијата со парентерален антикоагуланс и да се почне со терапија со лекот дабигатранетексилат 0-2 часа пред времето кога би требало да се даде следната доза на алтернативната терапија или во моментот на прекилот во случај на континуирана терапија (на пр. интравенски нефракциониран хепарин (НФХ) (види дел 4.5).

Промена од терапија со лекот дабигатранетексилат на антагонисти на витамин К (ВКА):
Прилагодувањето на времето на отпочнување на ВКА врз основа на клиренсот на креатинин според следново:

- $\text{CrCL} \geq 50 \text{ mL/min}$, да се започне со ВКА, 3 дена пред прекилот на лекот дабигатранетексилат
- $\text{CrCL} \geq 30 < 50 \text{ mL/min}$, да се започне со ВКА, 2 дена пред прекилот на лекот дабигатранетексилат

Со оглед на тоа дека дабигатранетексилат може да доведе до зголемени INR вредности, INR ќе го одржува подобро дејството на ВКА најмалку 2 дена по прекилот на терапијата со лекот дабигатранетексилат. До тогаш потребено е внимание во интерпретацијата на INR вредностите.

Промена од ВКА на лекот дабигатранетексилат

Примената на ВКА треба да се прекине. Дабигатранетексилат може да се даде кога е вредностите на International Normalized Ratio (INR) $e < 2.0$.

Кардиоверзија (превенција МУ и СЕ кај АФ)

Пациентите може да останат на лекот дабигатранетексилат и додека се на кардиоверзија.

Катетарска аблација кај атријална фибрилација (превенција на МУ и СЕ кај АФ)

Нема достапни податоци за терапија со лекот дабигатранетексилат 110 mg два пати на ден.

Перкутана коронарна интервенција (ПКИ) со вградување на стент (превенција на МУ и СЕ кај АФ)

Пациентите со невалвуларна атријална фибрилација кои подлежат на зафат на ПКИ со вградување на стент можат да го примат лекот дабигатранетексилат во комбинација со антиромбоцитни лекови по постигнување на хемостаза (види дел 5.1).

Посебни популации

Постари пациенти

За прилагодување на дозата кај оваа популација, види табела 2 горе.

Пациенти со ризик од крварење

Пациентите со зголемен ризик од крварење (види дел 4.4, 4.5, 5.1 и 5.2) треба внимателно клинички да се мониторираат (да се бараат знаци за крварење или анемија). Прилагодувањето на дозата треба да биде одлука на лекарот, по разгледување за потенцијалната корист и ризик за секој пациент поодделно (види табела 2 погоре). Тестовите на коагулацијата (види дел 4.4) можат да помогнат да се идентификуваат пациентите со зголемен ризик од крварење предизвикано од преголема експозиција кон дабигатран. Кога е идентификувана преголема експозиција кон дабигатран кај пациенти со висок ризик од крварење, се препорачува намалена доза од 220 mg земена како една капсула од 110 mg два пати на ден. Кога ќе се јави клинички релевантно крварење, третманот треба да се прекине.

Кај пациентите со гастритис, езофагитис или гастроезофагеален рефлукс треба да се разгледа можноста за намалување на дозата поради зголемениот ризик од гастроинтестинално крварење (види табела 2 погоре и дел 4.4).

Бубрежна инсуфициенција

Терапијата со лекот дабигатранетексилат кај пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција (клиренс на креатинин ($\text{CrCL} < 30 \text{ mL/min}$) е контраиндицирана (види дел 4.3).

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациентите со лесна бубрежна инсуфициенција ($\text{CrCL } 50- \leq 80 \text{ mL/min}$). Кај пациентите со умерена бубрежна инсуфициенција ($\text{CrCL } 30-50 \text{ mL/min}$) препорачаната доза на лекот дабигатранетексилат е исто така 300 mg земена како една капсула, тврда од 150 mg два пати на ден. Но, кај пациентите со висок ризик од крварење треба да се има во предвид намалување на дозата на Pradaxa на 220 mg земена како една капсула, тврда од 110 mg два пати на ден (види дел 4.4 и 5.2). Кај пациентите со бубрежна инсуфициенција се препорачува внимателно клиничко следење.

Истовремена употреба на лекот дабигатранетексилат со благи до умерени инхибитори на P-гликопротеинот (P-gp), т.е. амиодарон, кинидин или верапамил

Не е потребно прилагодување на дозата при истовремена употреба на лекот дабигатранетексилат со амиодарон или кинидин (види дел 4.4, 4.5 и 5.2).

За пациентите кои примаат истовремено дабигатран етексилат и верапамил види табела 2 погоре и дел 4.4 и 4.5. Во овој случај лекот дабигатранетексилат и верапамил треба да се земат во исто време.

Телесна тежина

Не е потребно прилагодување на дозата (види дел 5.2), но се препорачува внимателно клиничко мониторирање кај пациенти со телесна тежина $< 50 \text{ kg}$ (види дел 4.4).

Пол

Не е потребно прилагодување на дозата (види дел 5.2).

Педијатриска популација

Нема релевантна употреба на лекот дабигатранетексилат кај педијатриската популација во индикацијата: превенција на мозочен удар и СЕ кај пациенти ЧВАО

Терапија на ВТЕ и превенција на рекурентна ВТЕ кај педијатриски пациенти

Терапијата на ВТЕ кај педијатриски пациенти треба за се започне после терапија со парентерален антикоагуланс во времетраење од најмалку 5 дена. За превенција на рекурентна



ВТЕ терапијата треба да се започне после предходаната терапија.

Дабигатраетексилат капсулите треба да се земаат двапати на ден, една доза наутро и една доза навечер, приближно во исто време секој ден. Потребно е интервалот на дозирање да изнесува што е можно поблиску на интервал од 12 часа.

Препорачаната доза на дабигатранетексилат капсулите се заснова на телената маса и возраста на пациентите, како што е прикажано во табела 2. Во согласност со напредокот во терапијата потребно е да се направи прилагодување на дозата според телесната маса и возраста.

За комбинација на телесна маса и возраст која не е наведена во табелата на дозирање, не може да се даде препорака за дозирање.

Табела 4: Еднократна и вкупна дневна доза на дабигатран етексилат во милиграми (mg) по телесна маса на пациентот во килограми (kg) и возраст на пациентот во години

Комбинација на телесна маса / возраст		Еднократна доза во mg	Вкупна дневна доза во mg
Телесна маса во kg	Возраст во години		
11 до < 13 kg	8 до < 9 години	75	150
13 до < 16 kg	8 до < 11 години	110	220
16 до < 21 kg	8 до < 14 години	110	220
21 до < 26 kg	8 до < 16 години	150	300
26 до < 31 kg	8 до < 18 години	150	300
31 до < 41 kg	8 до < 18 години	185	370
41 до < 51 kg	8 до < 18 години	220	440
51 до < 61 kg	8 до < 18 години	260	520
61 до < 71 kg	8 до < 18 години	300	600
71 до < 81 kg	8 до < 18 години	300	600
> 81 kg	10 до < 18 години	300	600

Еднократни дози за кои е потребна комбинација на повеќе од една капсула:

300 mg: две капсули од 150 mg или четири капсули од 75 mg
260 mg: една капсула од 110 mg плус една капсула од 150 mg или
една капсула од 110 mg плус две капсули од 75 mg
220 mg: две капсули од 110 mg
185 mg: една капсула од 75 mg плус една капсула од 110 mg
150 mg: една капсула од 150 mg или две капсули од 75 mg

Проценка на бубрежната функција терд и во тек на терапијата

Пред започнување на терапијата потребно е да се одреди проценетата брзина на гломеруларна филтрација (еГФР) со примена на Schwartz-овата формула (да се провери во надлежаната лабораторија која метода се кориси за проценка на креатинин).

Терапијата со лекот дабигатранетексилат кај педијатриски пациенти со еГФР < 50 ml/min/1,73 m² е контраиндицирана (види дел 4.3).

Пациентите со еГФР ≥ 50 ml/min/1,73 m² треба да примаат доза според табела 2.

Во тек на терапијата потребно е да се процени бубрежаната функција во одредени клинички ситуации каде се сомнава за можно намалување или влошување на бубрежната функција (како што се хиповолемија, дехидратација и кај истовремена примена на одредени лекови, итн.).

Времетраење на примената

Времетраењето на терапијата треба да се прилагоди на индивидуалните потреби на основа на проценката на односот корист и ризик.

Пропуштена доза

Заборавената доза на лекот дабигатранетексилат може се уште да се земе до 6 часа пред следната планирана доза според распоредот на дозирање. Ако преостанатото време до следната планирана доза е пократко од 6 часа, пропуштената доза треба да се прескокне. Никогаш не смее да се зема двојна доза за да се надокнади пропуштената еднократна доза.

Прекинување на терапијата со лекот дабигатранетексилат

Терапијата со лекот дабигатранетексилат не смее да се прекине без совет на лекар. Пациентите или нивните негователи треба да се советуваат да се обратат кај својот лекар ако кај пациентот се развијат гастроинтестинални симптоми како што е доспесија (види дел 4.8).

Преод на друг лек

Преод од терапија со лекот дабигатранетексилат на парентерален антикоагуланс:

Се препорачува да се чека 12 часа после последната доза, пред преодот од лекот дабигатранетексилат на парентерален антикоагуланс (види дел 4.5).

Преод од терапија со парентерален антикоагуланс на дабигатранетексилат:

Потребно е да се прекине примената на парентералниот антикоагуланс и да се започне со терапијата со лекот дабигатранетексилат 0-2 часа пред времето предвидено за следната доза од досегашната терапија или во моментот на прекин во случај на континуирана терапија (на пр. интравенски нефракциониран хепарин (англ. *Unfractionated Heparin, UFH*)) (види дел 4.5).

Преод од терапија со лекот дабигатранетексилат на антагонисти на витамин К (англ. *vitamin K antagonists, VKA*):

Пациентот би требало да ја започне терапијата со VKA 3 дена пред прекилот на примената на лекот дабигатранетексилат.

Бидејќи дабигатранетексилат може да влијае на вредностите на интернационалниот нормализирачки сооднос (англ. *international normalised ratio, INR*), INR подобро ќе го покаже ефектот на VKA дури после најмалку 2 дена од прекилот на примената на лекот дабигатранетексилат. Дом тогаш, е потребно внимание во интерпертацијата на INR вредностите.

Преод од терапија со VKA на дабигатранетексилат:

Примената на VKA треба да се прекине. Дабигатранетексилат може да се даде кога INR достигне вредност $< 2,0$.

Начин на употреба

Овој лек е наменет за перорална употреба. Капсулата може да се зема со или без храна. Капсулата треба да се проголта цела, со чаша вода, со што ќе се осигура нејзиното доспевање до желудникот. На пациентите треба да им се каже да не ја отвораат капсулата затоа што тоа

може да го зголеми ризикот од крварење (види дел 5.2 и 6.6).

4.3 Контраиндикации

- Пречувствителност на активната супстанција или на било кој од ексципиентите (види дел 6.1)
- Тешко оштетување на функцијата на бубрезите ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$), кај возрасни
- Вредност на $\text{eГФР} < 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$ кај педијатрски пациенти
- Активно клинички значајно крварење
- Лезија или состојба која се смета за значаен ризик фактор за поголемо крварење. Ова може да се однесува на актуелни или до неодамнешни гастроинтестинални улцерации, присуство на малигни неоплазми со висок ризик од крварење, мозочна повреда или повреда на 'рбетниот мозок од неодамна, неодамнешна хируршка интервенција на мозокот, 'рбетниот мозок или очите, неодамнешна интракранијална хеморагија, присуство на езофагеални варикози или сомнение за нивно постоење, артериовенски малформации, васкуларни анеуризми или поголеми интраспинални или интрацеребрални васкуларни абнормалности.
- Истовремена терапија со други антикоагуланти пр. нефракциониран хепарин, нискомолекуларен хепарин (еноксапарин, далтепарин итн.), деривати на хепарин (фондапаринукс итн.), перорални антикоагуланти (варфарин, ривроксабан, апиксабан итн.) со исклучок во специфични услови. Тоа е при промена од една на друга антикоагулантна терапија (види дел 4.2) или кога НФХ се применува во доза која е неопходна за одржување на проодноста на централниот венски или артериски катетер или кога НФХ се даваат во тек на катетарска аблација кај атријална фибрилација (види дел 4.5).
- Хепатална инсуфициенција или заболување на хепарот кое се очекува да има влијание врз преживувањето на пациентот
- Истовремен третман со следните јаки Р-гр инхибитори: системски кетоконазол, циклоспорин, итраконазол, дронедазон и фиксна комбинација глекапревир/пибрентасвир (види дел 4.5).
- Присуство на вештачки срцеви залистоци каде е потребна антикоагулантна терапија (види дел 5.1).

4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредување

Ризик од крварење

Дабигатранетексилат треба да се користи со претпазливост при состојби со зголемен ризик од крварење, како и во состојби кога истовремено се користат лекови кои влијаат на хемостазата по пат на инхибиција на агрегација на тромбоцити. Крварењето може да се јави на било кое место во текот со терапијата. Необјаснив пад на нивото на хемоглобин и/или хематокритот или крвниот притисок бара наоѓање на местото на крварење.

Кај возрасни пациенти во состојби кои се животозагрозувачки или при неконтролирано крварење, кога е потребно брзо поништување на антикоагулантното дејство на дабигатран, достапен е специфичен антагонист (идаруцизумаб). Ефикасноста и безбедноста на идаруцизумаб не е утврдена кај педијатриски пациенти. Дабигатран може да се отстрани по пат на хемодијализа. За возрасни пациенти, други можни опции се свежа полна крва или свежа замрзната плазма, концентрат на фактори на коагулација (активирани или неактивирани), рекомбинантен фактор VIIa или концентрирани тромбоцити (види истотака дел 4.9).

Во клиничките испитувања дабигатранетексилат бил поврзан со повисока стапка на големи

гастроинтестинални (ГИ) крварења. Зголемени ризик е забележан кај повозрасни пациенти (≥ 75 години), кои примале доза од 150 mg два пати на ден. Дополнителни ризик фактори (види исто така табела 5) претставуваат истовремена терапија со инхибитори на агрегација на тромбоцити како што се клопидогрел и ацетилсалицилна киселина (АСК) или нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) како и присуство на езофагитис, гастритис или гастроезофагеален рефлукс.

Ризик фактори

Во табела 5 се прикажани факторите кои може да го зголемат ризикот од хеморагии.

Табела 5: Фактори на ризик кои може да го зголемат ризикот од хеморагии

	Ризик фактори
Фармакодинамски и фармакокинетички фактори	Возраст ≥ 75 години
Фактори кои ги зголемуваат нивото на дабигатран во плазмата	<u>Значајни:</u> • Умерена бубрежна инсуфициенција, кај возрасни пациенти (30-50 mL/min CrCL) • Јаки Р-gr инхибитори (види дел 4.3 и 4.5) • Истовремена употреба на благи до умерени Р-gr инхибитори (на пр. амиодарон, верапамил и тикагрелор, види дел 4.5) <u>Помалку значајни:</u> • мала телесна тежина (< 50 kg), кај возрасни пациенти
Фармакодинамски интеракции (види дел 4.5)	• АСК и други инхибитори на агрегација на тромбоцити како што е клопидогрел • НСАИЛ • SSRI или SNRI • Други агенси кои можат негативно да влијаат на хемостазата
Заболувања / процедури со посебен ризик од хеморагии	• Конгенитални или стекнати коагулациони пореметувања • Тромбоцитопенија или функционален дефект на тромбоцитите • Неодамнешна биопсија или голема траума • Бактериски ендокардитис • Езофагитис, гастритис или гастроезофагеален рефлукс

Податоците за возрасни пациенти со телесна тежина < 50 kg се ограничени (види дел 5.2).

Не е испитувана истовремена примена на дабигатранетексилат и Р-gr инхибитори кај педијатриски пациенти, но ризикот од крварење може да биде зголемен (види дел 4.5).

Мерки на претпазливост и справување со ризик од крварење

За справување со компликации од крварење, види исто така дел 4.9.

Проценка на односот корист и ризик

Присуството на лезии, состојби, процедури и/или фармаколошко лекување (како што се НСАИЛ, инхибитори на агрегација со тромбоцити, SSRI и SNRI, види дел 4.5), кои значително го зголемуваат ризикот од големо крварење бараа внимателна процена на

односот ризик корист. Дабигатранетексилат треба да се примени само ако користа е поголема од проценетиот ризик од крварење.

За педијатриските пациенти со ризик фактори, вклучително пациенти со активен менингитис, енцефалитис и интракранијален апсес, достапни се ограничени клинички податоци (види дел 5.1).

Кај овие пациенти дабигатранетексилат треба да се даде само ако очекуваната корист го надминува ризикот од крварење.

Внимателно клиничко следење

Се препорачува внимателно следење поради знаците на крварење или анемија во тек на времетраење на терапијата, посебно во случај на комбинација на различни ризик фактори (види погоре табела 4). Посебно внимание е потребно кога лекот дабигатранетексилат се употребува истовремено со верапамил, амиодарон, кинидин или кларитромицин (P-гр инхибитори), посебно во случај на крварење, особено кај пациенти кои имаат намален функција на бубрезите (види дел 4.5).

Се препорачува внимателно следење поради знаците на крварење кај пациенти кои истовремено се лечат со НСАИЛ (види дел 4.5).

Прекинување на дабигатранетексилат

Пациентите кај кои доаѓа до развој на акутна бубрежна инсуфициенција, треба да ја прекинат терапијата со дабигатранетексилат (види исто така дел 4.3).

Доколку дојде до тешко крварење, терапијата треба да се прекине и да се побара изворот на крварење, а може да се разгледа и можноста за примена на специфичен антагонист, кај возрасни пациенти. Ефикасноста и безбедоста на лекот идаруцизумаб не е утврдена кај педијатриски пациенти. Дабигатран може да се отстрани со хемодијализа.

Примена на инхибитори на протонска пумпа

За да се спречи гастроинтестинално крварење, може да се разгледа можноста за употреба на инхибитори на протонска пумпа (ИПП). Во случај на педијатриски пациенти мора да се следат препораките кои се наоѓаат во локалните информации за лекот за инхибитори на протонска пумпа.

Лабораториски параметри на коагулација

Иако терапијата со овој лек во принцип не бара рутинско следење на антикоагулантниот ефект, мерењето на интензитетот на антикоагулантниот ефект кој е постигнат со дабигатран може да биде од корист како би се открило претерано голема изложеност на дабигатран доколку постојат дополнителни ризик фактори.

Разблаженото тромбинско време (англ. *diluted thrombin time dTT*), екариското време на коагулација (англ. *ecarin clotting time ECT*) и активираното парцијално тромбопластинско време (англ. *activated partial thromboplastin time aPTT*) може да обезбедат корисни информации, но нивните резултати треба да се толкуваат внимателно поради варијабилност помеѓу тестовите (види дел 5.1). Тестот за интернационален нормализиран сооднос (INR) е несигурен кај пациентите кои го примаат лекот дабигатранетексилат и пријавувани се лажно-позитивни зголемувања на INR вредностите. Поради тоа INR не треба да се работи.

Табела 6 ги прикажува граничните вредности на тестот на коагулација кај возрасни пациенти при крај на интервалот на дозирање кои може да бидат поврзани со зголемен ризик на



крварење. Соодветните гранични вредности за педијатриски пациенти, не се познати (види дел 5.1).

Табела 6: Гранични вредности на тестот на коагулација, кај возрасни пациенти кои можат да бидат поврзани со зголемен ризик од крварење.

Тест (на крај на интервалот на дозирање)	Индикација	
	Примарна превенција на ВТЕ во ортопедската хирургија	Превенција МУ и СЕ кај АФ, ДВТ/БЕ
dTT [ng/mL]	> 67	>200
ЕСТ [x-пати зголемени вредности над нормалните]	Нема податоци	>3
aPTT [x- пати зголемени вредности над нормалните]	> 1.3	>2
INR	Не треба да се работи	Не треба да се работи

Употреба на фибринолитички лекови во терапија на акутен исхемичен мозочен удар

Употребата на фибринолитички лекови во терапија на акутен исхемичен мозочен удар може да се разгледа кај пациенти чии вредности на dTT, ЕСТ или aPTT не ја поминуваат ГГН согласно локалните референтни вредности.

Оперативни зафати и други интервенции

Пациентите кои го употребуваат дабигатранетексилат и кои подлежат на оперативен зафат или инвазивни процедури, имаат зголемен ризик од крварење. Поради тоа, при хируршки интервенции може да е потребно привремено прекинување на терапијата со дабигатранетексилат.

Во случај на кардиоверзија, пациентите може да останат на терапија со дабигатранетексилат. Нема достапни за лечење со дабигатранетексилат 110 mg два пати на ден кај пациенти кои подлежат на катетарска аблација поради атријална фибрилација (види дел 4.2).

Потребна е претпазливост кога третманот е привремено прекинат за интервенции и се наложува антикоагулатно мониторирање. Клиренсот на дабигатран кај пациенти со бубрежна инсуфициенција може да е продолжен (види дел 5.2). Ова треба да се има во предвид пред било какви процедури. Во вакви случаи, тестовите на коагулација (види дел 4.4 и 5.1) може да помогнат за одредување дали е сеуште пореметена хемостазата.

Итни оперативни зафати или итни процедури

Потребно е привремено прекинување на примената на дабигатранетексилат. Во случаи кога е потребно брзо поништување на антикоагулантното дејство, достапен е специфичен антагонист за дабигатран (идаруцизумаб), кај возрасни пациенти. Ефикасноста и безбедноста на идаруцизумаб не е утврдена кај педијатриски пациенти. Дабигатран може да се отстрани со хемодијализа.

Со поништување на терапијата со дабигатран пациентите се изложуваат на ризик од

тромбоза поради нивната основна болест.

Терапијата со дабигатранетексилат може повторно да се започне 24 часа после примената на (идаруцизумаб), ако пациентот е клинички стабилен и ако е постигната соодветна хемостаза.

Субкутани оперативни зафати/интервенции

Потребно е привремено прекинување на примената на дабигатранетексилат. Потребно е, доколку постои можност да се одложи оперативниот зафат/интервенција, за најмалку 12 часа после последната доза. Ако не може да се одложи оперативниот зафат, може да биде зголемен ризикот од крварење. Потребно е да се процени ризикот од крварење во однос на итноста на интервенцијата.

Елективен оперативен зафат

Доколку постои можност, примената на дабигатранетексилат треба да се прекине најмалку 24 часа пред инвазивни или хируршки постапки. Кај пациенти со зголемен ризик од крварење или во случај на голем оперативен зафат при кој може да биде потребна потполна хемостаза, треба да се разгледа можноста за прекинување на примената на дабигатранетексилат, 2 - 4 дена пред оперативниот зафат.

Табела 7 ги сумира правилата за прекин пред хируршки или инвазивни процедури, кај возрасни пациенти

Табела 7: Правила за прекин на терапијата пред хируршки или инвазивни процедури, кај возрасни пациенти

Бубрежна функција (CrCL во mL/min)	Пресметан полуживот (часови)	Употребата на лекот дабигатранетексилат треба да се прекине пред елективен оперативен зафат	
		Висок ризик од крварење или голем оперативен зафат	Стандарден ризик
≥ 80	~ 13	2 дена пред	24 часа пред
≥ 50-< 80	~ 15	2-3 дена пред	1-2 дена пред
≥ 30-< 50	~ 18	4 дена пред	2-3 дена пред (> 48 часа)

Правила за прекин на терапијата пред инвазивни или хируршки процедури за педијатриски пациенти збирно е прикажана во табела 8.

Табела 8: Правила за прекин на терапијата пред хируршки или инвазивни процедури, кај педијатриски пациенти

Бубрежна функција (eGFR во mL/min/1,73 m ²)	Да се прекине примената на лекот дабигатранетексилат пред елективен хируршки зафат
>80	24 часа пред
50 - 80	2 дена пред
<50	Овие пациенти не биле испитувани (види дел 4.3).

Спинална анестезија / епидурална анестезија / лумбална пункција

Процедурите како што се спинална анестезија може да налагаат потреба од зачувана хемостатска функција.

Ризикот од спинален или епидурален хематом може да е покачен во случај на трауматско или повторувано боцкање и при пролонгирана употреба на епидурални катетри. По

отстранувањето на катетрите, потребно е да помине интервал од најмалку 2 часа пред администрацијата на првата доза на дабигатранетексилат. Кај овие пациенти има потреба од почеста опсервација за појава на невролошки знаци и симптоми на спинален или епидурален хематом.

Постоперативна фаза

Дабигатранетексилат треба што е можно порано поново да се воведи после инвазивна процедура или хируршка интервенција, под услов тоа да го овозможи клиничката ситуација и да е воспоставена соодветна хемостаза.

Пациентите со ризик од крварење или пациентите со ризик од преголема изложеност, пред се пациенти со намалена функција на бубрезите (види истотака табела 5) треба со претпазливост да се третираат (види дел 4.4 и 5.1).

Пациенти со висок ризик од смртност при оперативниот зафат и со интринзични ризик фактори за тромбоемболични настани

Постојат ограничени податоци за ефикасноста и безбедноста на дабигатранетексилат кај овие пациенти и поради тоа тие треба да се третираат со претпазливост.

Операција на фрактура на колк

Не постојат податоци за употребата на дабигатранетексилат кај пациенти кои подлежат на операција за фрактура на колкот. Поради тоа третманот не се препорачува.

Хепатално оштетување

Пациентите со зголемени вредности на хепатални ензими >2 пати над горната граница на нормала (ГГН) биле исклучени од клиничките испитувања. Не постои искуство во лечењето на оваа субпопулација на пациенти, поради тоа, употребата на дабигатранетексилат не се препорачува кај оваа популација. Хепатална инсуфициенција или заболување на хепарот кои би имале влијание на преживувањето, се контраиндикација за примена (види дел 4.3).

Интеракција со индуктори на P-gp

Истовремена употреба на лекот Pradaxa со индуктори на P-гликопротеини може да предизвика пад на концентрациите на дабигатран во плазмата и поради тоа треба да се избегнува (види дел 4.5 и 5.2).

Пациенти со антифосфолипиден синдром

Употребата на директни перорални антикоагуланси (ДПАК), вклучително дабигатран етексилат, не се препорачува кај пациенти кои во анамнеза имаат тромбоза, а им е дијагностициран антифосфолипиден синдром. Посебно не се препорачува кај пациенти кои се позитивни на сите три антифосфолипидни теста - лупус антикоагуланс, антикардиолипин антитела и анти-бета 2 гликопротеин I антитела, кај кои терапијата со директни перорални антикоагуланси би можела да се поврзе со зголемена стапка на рекурентни тромботички настани, во споредба со терапија со антагонисти на Витамин К.

Инфаркт на миокард (ИМ)

Во фаза III студија RE-LY (превенција на МУ и СЕ кај АФ, види дел 5.1) севкупната инциденца на миокарден инфаркт (МИ) била 0.82 годишно за дабигатран етексилат 110 mg два пати на ден, 0.81 годишно дабигатран етексилат 150 mg два пати на ден и 0.64% годишно за варфарин, со зголемување на релативниот ризик за дабигатран од 29% и 27%

споредбено со варфарин. Независно од терапијата, највисокиот апсолутен ризик на МИ е забележан во следните подгрупи, со сличен релативен ризик: пациенти со претходен МИ, пациенти ≥ 65 години со или дијабетес или коронарна артериска болест, пациенти со ејакциона фракција на лева комора $< 40\%$, и пациенти со умерено оштетување на бубрежната функција. Понатаму, повисок ризик на МИ е забележан кај пациентите кои истовремено примаат АСК плус клопидогрел или само клопидогрел.

Во три активно контролирани ДВТ/БЕ испитувања фаза III пријавена е повисока стапка на ИМ за пациенти кои примале дабигатран етексилат отколку за пациенти кои примале варфарин: 0.4% наспроти 0.2% во краткотрајни испитувања Re-COVER и RE-COVER II; и 0.8% наспроти 0.1% во долготрајни испитувања RE-MEDY. Кај овие испитувања зголемувањето било статистички значајно ($p=0.022$).

Во RE-SONATE испитувањата каде е споредувано дабигатран етексилат со плацебо, стапката на ИМ била 0.1% за пациенти кои примале дабигатранетексилат и 0.2% за пациенти кои примале плацебо.

Пациенти со карцином во активна фаза на болеста (ДВТ/БЕ, педијатриска ВТЕ)

Постојат ограничени податоци за ефикасноста и безбедноста за педијатриски пациенти со рак во активна фаза на болеста.

Педијатриска популација

За некои многу специфични педијатриски пациенти, на пр. пациенти со заболување на тенкото црево каде можеби е променета ресорпцијата, потребно е да се разгледа примена на антикоагуланси кој се применува парентерално.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Интеракции на ниво на транспортни механизми

Дабигатран етексилат е супстрат за ефлукс на транспортниот протеин P-гр. Се очекува дека истовремена администрација на јаки инхибитори на P-гр (види табела 9) се очекува да резултира со покачени концентрации на дабигатран, во плазмата.

Ако не е поинаку опишано, потребно е внимателно клиничко опсервирање (знаци за крварење или анемија) кога дабигатран е ко-администриран со јаки инхибитори на P-гр. Кај комбинација со некои P-гр инхибитори може да биде потребно намалување на дозата (види дел 4.2, 4.3, 4.4 и 5.1).

Табела 9: Интеракции на ниво на транспортни механизми

<u>P-гр инхибитори</u>	
Истовремена употреба е контраиндицирана (види дел 4.3)	
Кетоконазол	Кетоконазол ги зголемил вкупните $PK_{0-\infty}$ и C_{max} вредности на дабигатран 2,38 пати односно 2,35 пати по поединечна доза од 400 mg и 2,53 пати односно 2,49 пати по повеќе дози од 400 mg кетоконазол еднаш на ден.
Дронедарон	Кога дабигатранетексилат и дронедарон се употребувале истовремено,

	вкупните $PK_{0-\infty}$ и C_{max} вредности на дабигатран се зголемиле 2,4 пати, односно 2,3 пати по повеќе дози од 400 mg дронедазон два пати на ден и за околу 2,1 пати, односно 1,9 пати по поединечна доза од 400 mg дронедазон.
Итраконазол, циклоспорин	На база на резултатите во <i>in vitro</i> услови може да се очекува сличен ефект како и кај кетоназол
Глекапревир/ пибрентасвир	Покажано е дека истовремена употреба на дабигатран етексилат со фиксна комбинација на P- <i>gp</i> инхибитор глекапревир / пибрентасвир, ја зголемува изложеноста на дабигатран и може да го зголеми ризикот од крварење
<i>Истовремена употреба не се препорачува</i>	
Такролимус	Во <i>in vitro</i> услови е показано дека такролимус има сличен инхибиторен ефект P-гликопротеинот како и итраконазол и циклоспорин. Дабигатранетексилат не бил клинички испитуван со такролимус. Маѓутоа, ограничените клинички податоци со другите супстанции на P-гликопротеини (еверолимус) покажуваат дека инхибицијата на P-гликопротеините со такролимус е послаба од онаа воочена со појаки P- <i>gp</i> инхибитори.
<i>Потребно внимание во случај на истовремена употреба (види дел 4.2 и 4.4)</i>	
Верапамил	Кога дабигатранетексилат (150 mg) се давал истовремено со перорално применет верапамил, C_{max} и PK на дабигатран биле зголемени, но големината на оваа промена се разликува во зависност од времето на примената и формулацијата на верапамил (види дел 4.2 и 4.4). Најголемо зголемување на изложеност на дабигатран било забележано со првата доза на верапамил применет како формулација со моментално ослободување на супстанцијата 1 час пред земање на дабигатранетексилат (зголемување на C_{max} од околу 2,8 пати и PK од околу 2,5 пати). Ефектот бил прогресивно намалуван со примена на верапамил формулација со постепено ослободување на супстанцијата (зголемување на C_{max} од околу 1,9 пати и PK од околу 1,7 пати), или примена на повеќе дози верапамил (зголемување на C_{max} за околу 1,6 пати и PK од околу 1,5 пати). Не е забележана значителна интеракција доколу верапамил се дава 2 часа по дабигатранетексилат (зголемување на C_{max} од околу 1,1 пати и PK од околу 1,2 пати). Ова е објаснето со комплетната ресорпција на дабигатран по 2 часа.
Амидарон	Кога дабигатранетексилат се применува заедно со поединечна перорална доза на амидарон од 600 mg, големината и степенот на ресорпција на амидарон и неговиот активен метаболит DEA суштински не се промениле. PK и C_{max} на дабигатран биле зголемени околу 1,6 пати, односно 1,5 пати. Поради долгото полувреме на елиминација на амидарон потенцијалот за интеракции со лекови може да постои со недели по прекинување на терапијата со амидарон (види дел 4.2 и 4.4).
Кинидин	Кинидин е даван во дози од 200 mg секој втор час се до доза од 1000 mg. Дабигатранетексилат е даван два пати на ден, континуирано во тек на три дена, а третиот ден е даден со или без кинидин. PK_{ss} и C_{max} за дабигатран биле зголемени во просек за 1,53 пати, односно 1,56 пати во тек на истовремена употреба со кинидин (види дел 4.2 и 4.4).
Кларитромицин	Кога кларитромицин (500 mg два пати на ден) се употребил заедно со дабигатранетексилат кај здрави доброволци, забележано е зголемување на PK за околу 1,19 пати и C_{max} од околу 1,13 пати.
Тикагрелор	Кога се употребила истовремено поединечна доза на дабигатран етексилат од 75 mg со иницијална доза од 180 mg тикагрелор, PK и C_{max} за дабигатран се

	зголемиле за 1,73, односно 1,95 пати. По повторувачки дози на тикагрелор од 90 mg два пати на ден, зголемената изложеност на дабигатран изнесувала 1,56 пати за C_{max} и 1,46 пати за PK. Истовремена употреба на ударна доза од 180 mg тикагрелор и 110 mg дабигатран етексилат (во состојба на динамичка рамнотежа) ги зголемила $PK_{t,ss}$ и $C_{max,ss}$ за дабигатран за 1,49 пати и 1,65 пати, во споредба со монотерапија со дабигатран етексилат. Кога ударната доза од 180 mg тикагрелор се применувала 2 часа по 110 mg дабигатран етексилат (во состојба на динамичка рамнотежа), зголемувањето на $PK_{t,ss}$ и $C_{max,ss}$ за дабигатран било намалено 1,27 пати и 1,23 пати во споредба со и poređenju s монотерапија со дабигатран етексилат. Ваквиот распоред на дозирање со ударна доза се препорачува за почеток на употреба на тикагрелор. Истовремена употреба на 90 mg тикагрелор два пати на ден (доза на одржување) со 110 mg дабигатран етексилат, ги зголемила вредностите на прилагодените $PK_{t,ss}$ и $C_{max,ss}$ за дабигатран за 1,26 пати, односно 1,29 пати споредено со монотерапија со дабигатран етексилат.
Посаконазол	Посаконазол истотака до некаде го инхибира Р-гликопротеинот, но не бил клинички испитуван. Треба да бидете внимателни кога дабигатранетексилат се применува истовремено со посаконазол.
<u>Индуктори на Р-gp</u>	
Истовремена употреба треба да се избеднува.	
на пр. рифампицин, кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>), карбамазепин или фенитоин	Истовремена употреба може да предизвика пад на концентрацијата на дабигатран и треба да се избегнува. Предходна примена на пробен индуктор на рифампицин при доза од 600 mg еднаш на ден во тек на 7 дена ја намалила вкупната максимална концентрација на дабигатран и вкупната изложеност на лекот за 65,5 % односно 67%. Индукторскиот ефект бил намален што довело до изложеност на дабигатран која била близу до референтните вредности седмиот ден по прекилот на терапијата со рифампицин. Не било забележано понатамошно зголемување на биорасположливоста после дополнителните седум дена.
<u>Инхибитори на протеаза како што е ритонавир</u>	
Истовремена употреба не се препорачува	
на пр. ритонавир и негови комбинации с други инхибитори на протеаза	Делуваат на Р-гликопротеинот (било како инхибитор било како индуктор). Тие не биле испитувани и поради тоа не се препорачува истовремена употреба со дабигатранетексилат.
<u>Супстрати за Р-гликопротеин</u>	
Дигоксин	Во студиите во кои биле вклучени 24 здрави испитаници, при употреба на дабигатранетексилат заедно со дигоксин, немало промени во изложеноста на



дигоксин и немало релевантни клинички промени во изложеноста на дабигатран.

Антикоагуланси и инхибитори на агрегација на тромбоцити

Нема искуство, или истите се многу ограничени, во поглед на истовремената употреба на дабигатранетексилат и следните лекови кои може да го зголемат ризикот од крварење: антикоагуланси како што е нефракциониран хепарин (НФХ), нискомолекуларни хепарини (НМХ), хепарински деривати (фондапаринукс, десирудин), тромболитички лекови и антагонисти на Витамин К, ривароксабан или други перорални антикоагуланси (види дел 4.3) и инхибитори на агрегација на тромбоцити како што се антагонисти GPIIb/IIIa рецептори, тиклопидин, прасутрел, тикагрерол, декстран и сулфинпиразон (види дел 4.4).

На основа на ограничените податоци добиени во фаза III од RE-LY студиите (види дел 5.1) кај пациенти со атријална фибрилација, забележано е дека истовремена употреба на други перорални или парентерални антикоагуланси ја зголемила стапката на поголеми крварења и со дабигатран етексилат и со варфарин за приближно 2,5 пати и ова генерално бил случај во ситуации кога се преминувало од еден на друг антикоагуланс (види дел 4.3). Дополнително, истовремена употреба на антитромбоцитни лекови, АСК или колопидогрел приближно двојно ја зголемила стапката на поголеми крварења и со дабигатран етексилат и со варфарин (види дел 4.4).

НФХ може да се применат во дози неопходни да се одржи вградениот централен венски или артериски катетер или во тек на катетарска аблација при атријална фибрилација (види дел 4.3).



Табела 10: Интеракции со антикоагуланси и инхибитори на агрегација на тромбоцити

НСАИЛ	Покажано е дека кога се даваат НСАИЛ, за краткотрајна периперативна аналгезија, не се поврзани со зголемен ризик од крварење кога се даваат со дабигатран етексилат. Со хронична употреба во RE-LY испитувањето на НСАИЛ се зголемил ризикот од крварење за околу 50 % и со дабигатран етексилат и со варфарин.
Клопидогрел	Кај млади, здрави доброволци од машки пол, истовремена употреба на дабигатран етексилат и клопидогрел не дала поголемо продолжување на времето на капиларно крварењево однос на монотерапија со клопидогрел. Покарј тоа, $PIK_{t,ss}$ и $C_{max,ss}$ за дабигатран и марките за коагулација за дејството на дабигатран или инхибицијата на агрегација на тромбоцитите како мерка на дејството на клопидогрел остануваат во суштина непроменети во споредба со комбинирана терапија и соодветните монотерапии. Со ударни дози од 300 mg или 600 mg клопидогрел, $PIK_{t,ss}$ и $C_{max,ss}$ за дабигатран се зголемиле за околу 30-40 % (види дел 4.4).
АСК	Истовремено давање на АСК и 150 mg дабигатран етексилат два пати на ден може да го зголеми ризикот од било какво крварење за 12 % до 18 % со 81 mg АСК, односно 24 % со 325 mg АСК (види дел 4.4).
НМК	Истовремена употреба на НМК, како што се еноксапарин и дабигатран етексилат не е посебно испитувана. После промена од тридневна терапија во која да дава еднаш на ден 40 mg еноксапарин s.c., 24 часа по последната доза на еноксапарин изложувањето на дабигатран било незначително пониско отколку по давање на само дабигатран етексилат (една доза од 220 mg). Поголем ризик од анти-FXa/FIIa активности е забележан по давање на дабигатран етексилат со пред-терапија со еноксапарин во споредба со ризикот после давање на самиот дабигатран етексилат. Ова се смета како последица на пренесување на дејството (carry-over effect) на еноксапарин и не е клинички релевантно. Резултатите од другите тестови за антикоагулантното дејство на дабигатран не се промениле значително под влијание на предходната терапија со еноксапарин.

Други интеракции

Табела 11: Други интеракции

<u>Селективни инхибитори за повторно превземање на серотонин (SSRI) или селективни инхибитори за повторно превземање на серотонин и норепинефрин (SNRI)</u>	
SSRI, SNRI	SSRI и SNRI го зголемиле ризикот од крварење во RE-LY кај сите групи на пациенти во клиничките испитувања од фаза III во кои се споредувале дабигатран и варфарин за превенција на мозочен удар кај пациенти со атријална фибрилација ().
<u>Супстанции кои влијаат на pH на желудник</u>	
Пантопразол	Кога лекот Pradaxa се употребувал заедно со пантопразол, забележано е намалување на PIK -от за дабигатран за околу 30%. Кога пантопразол и другите инхибитори на протонската пумпа (ИПП) се употребувале заедно со лекот Pradaxa во клиничките испитувања, не е забележано влијание на крварењето или намалување на ефикасноста на лекот Pradaxa.
Ранитидин	Употребата на ранитидин заедно со дабигатранетексилат немала клинички релевантен ефект на степенот на ресорпција на дабигатран.

Интеракции поврзани со дабигатранетексилат и метаболитички профил на дабигатран

Дабигатранетексилат и дабигатран не се метаболизираат со помош на цитохром P450 системот и немаат *in vitro* ефекти на ензимите на хуманиот цитохром P450. Поради тоа, не се очекуваат интеракции на лековите кои се метаболизираат по овој пат со дабигатран.

Педијатриска популација

Испитувања на интеракции биле спроведувани само кај возрасни.

4.6 Фертилитет, бременост и доење

Жени во репродуктивен период

Жените во репродуктивен период треба да избегнуваат зачнување за време на третман со лекот Pradaxa.

Бременост

Не постојат адекватни податоци за употребата на лекот Pradaxa кај бремени жени. Студии на животни покажале репродуктивна токсичност (види дел 5.3). Потенцијалниот ризик за луѓето е непознат.

Лекот Pradaxa не смее да се користи во тек на бременоста освен ако нема јасна потреба.

Доење

Нема клинички податоци за ефектот на дабигатран врз доенчињата во тек на доењето. Доењето треба да се прекине за време на третман со лекот Pradaxa.

Фертилитет

Нема достапни податоци од луѓе.

Во студии на животни ефектот врз женската фертилност е забележан во форма на намалување на имплантите и покачување во пре-имплантациониот губиток при 70 mg/kg (што претставува 5 пати повисоко експозиционо ниво споредбено со пациентите). Никакви други ефекти врз женската фертилност не се забележани. Немало влијание врз машката фертилност. При дози кои биле токсични за мајките (што претставува 5-10 пати повисоко експозиционо ниво споредбено со пациентите), забележано е намалување во телесната тежина на фетусот и ембриофеталната одржливост заедно со зголемување во феталните варијации кај стаорци и зајаци. Во пре- и пост-натални студии, забележано е покачување во феталниот морталитет при дози кои биле токсични за мајките (доза која одговара на ниво на плазматска експозиција кое е 4-пати повисоко отколку она забележано кај пациентите).

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Дабигатранетексилат нема или има занемарливо влијание на способноста за возење или ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Збирен безбедносен профил

Дабигатранетексилат бил проценуван во клиничките испитувања со вкупно приближно 64 000 пациенти, од кои приближно 35 000 пациенти биле на терапија со дабигатранетексилат.

Вкупно околу 9% од пациентите на терапија поради елективен оперативен зафат на вградување на ендопротеза на колк или колено краткотрајно лекување до 42 дена) 22% пациенти со атријална фибрилација лечени со цел превенција на мозочен удар и системска емболија (долготрајна терапија, до 3 години), 14% од пациентите лечени поради ДВТ/БЕ и 15% од пациентите лечени поради превенција на ДВТ/БЕ имале несакани дејства.

Најчестите пријавени состојби се крварења кои се јавиле кај 14% од пациентите лечени краткотрајно после елективен оперативен зафат на вградување на ендопротеза на колк или колено 16.6% од пациентите со атријална фибрилација лечени во тек на подолг временски период со цел превенција на мозочен удар и системска емболија и кај 14.4% од возрасни пациенти лечени поради ДВТ/БЕ. Покрај тоа крварење се појавило кај 19.4% од пациентите кај RE-MEDY испитувањата за превенција на ДВТ/БЕ (возрасни пациенти) и кај 10.5% од пациентите кај RE-SONATE испитувањата за превенција на ДВТ/БЕ (возрасни пациенти).

Со оглед на тоа дека популациите на пациенти лечени во овие три индикации не можат да се споредуваат и појавите на крварење се дистрибуирани на повеќе различни Класи на системски органи (SOC), збирниот опис на големи и било какви крварења е поделен согласно индикациите дадени во табела 12 и 16.

Иако со ниска фреквенција на појавување во клиничките студии, може да се јават големи или сериозни крварења и во зависност од местото, може да предизвикаат неспособност, закана по живот или смртен исход.

Табеларен преглед на несакани дејства

Табела 12 ги прикажува несаканите реакции идентификувани на основа на клиничките испитувања и во периодот после ставање на лекот во промет за индикацијата превенција на тромбоемболичен мозочен удар и системска емболија кај пациенти со атријална фибрилација, и во испитувања за лечење на ДВТ/БЕ и превенција на ДВТ/БЕ. Истите се распоредени според класата на системи на опргани и зачестеноста со користење на следната конвенција: многу често ($\geq 1/10$); често ($\geq 1/100$, $< 1/10$); не толку често ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); ретко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); многу ретко ($< 1/10\ 000$), непознато (не може да се проценат според достапните информации).

Табела 12: Несакани дејства



SOC / Препорачан назив	Честота		
	Примарна превенција на ВТЕ после оперативен зафат на замена на колк или колено	Превенција на мозочен удар и системска емболија кај пациенти со атријална фибрилација	Лечење на ДВТ/БЕ и превенција на ДВТ/БЕ
<i>Пореметување на крвта и лимфниот систем</i>			
Анемија	Не толку често	Често	Не толку често
Намалување на концентранцијата на	Често	Не толку често	Непознато

хемоглобин			
Тромбоцитопенија	Ретко	Не толку често	Ретко
Намалување на хематокритот	Не толку често	Ретко	Непознато
Неутропенија	Непознато	Непознато	Непознато
Агранулоцитоза	Непознато	Непознато	Непознато
<i>Имунолошки пореметувања</i>			
Пречувствителност на лек	Не толку често	Не толку често	Не толку често
Исип	Ретко	Не толку често	Не толку често
Пруритис	Ретко	Не толку често	Не толку често
Анафилактична реакција	Ретко	Ретко	Ретко
Ангиедем	Ретко	Ретко	Ретко
Уртикарија	Ретко	Ретко	Ретко
Бронхоспазам	Непознато	Непознато	Непознато
<i>Пореметувања на нервниот систем</i>			
Интракранијална хеморагија	Ретко	Не толку често	Ретко
<i>Васкуларни пореметувања</i>			
Хематом	Не толку често	Не толку често	Не толку често
Хеморагија	Ретко	Не толку често	Не толку често
Крварење од раната	Не толку често	-	
<i>Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања</i>			
Епистакса	Не толку често	Често	Често
Хемоптиза	Ретко	Не толку често	Не толку често
<i>Гастроинтестинални пореметувања</i>			
Гастроинтестинална хеморагија	Не толку често	Често	Често
Абдоминална болка	Ретко	Често	Не толку често
Дијареа	Не толку често	Често	Не толку често
Диспепсија	Ретко	Често	Често
Наузеа	Не толку често	Често	Не толку често
Ректална хеморагија	Не толку често	Не толку често	Често
Хемороидална хеморагија	Не толку често	Не толку често	Не толку често
Гастроинтестинален улкус вклучувајќи езофагеален улкус	Ретко	Не толку често	Не толку често
Гастроезофагитис	Ретко	Не толку често	Не толку често
Гастроезофагеална рефлуксна болест	Ретко	Не толку често	Не толку често
Повраќање	Не толку често	Не толку често	Не толку често
Дисфагија	Ретко	Не толку често	Ретко
<i>Хепатобилијарни пореметувања</i>			
Пореметена функција на хепар/изменети тестови на функцијата на хепарот	Често	Не толку често	Не толку често
Зголемено ниво на аланин-амино трансфераза	Не толку често	Не толку често	Не толку често
Зголемено ниво на аспартат-амино трансфераза	Не толку често	Не толку често	Не толку често
Зголемена концентрација на ензими на хепар	Не толку често	Ретко	Не толку често
Хипербилирубинемия	Не толку често	Ретко	Непознато
<i>Пореметувања на ниво на кожа и поткожно ткиво</i>			
Крварење од кожа	Не толку често	Често	Често
Алопеција	Непознато	Непознато	Непознато

<i>Пореметувања на мускулно-скелетното, сврзното и коскено ткиво</i>			
Хемартроза	Не толку често	Ретко	Не толку често
<i>Пореметувања на ниво на бубрег и уринарен систем</i>			
Урогенитална хеорагија, вклучувајќи хематурија	Не толку често	Често	Често
<i>Општи пореметувања местото на примена</i>			
Хеморагија на местото на инјектирање	Ретко	Ретко	Ретко
Хеморагија на местото на катетерот	Ретко	Ретко	Ретко
Крвав исцедок	Ретко	-	
<i>Повреди, труења и процедурални компликации</i>			
Трауматска хеморагија	Не толку често	Ретко	Не толку често
Крварење на местото на инцизија	Ретко	Ретко	Ретко
Постпроцедурален хематом	Не толку често	-	-
Постпроцедурално крварење	Не толку често	-	-
Постоперативна анемија	Ретко	-	-
Постпроцедурален исцедок	Не толку често	-	-
Секрети од раната	Не толку често	-	-
<i>Хируршки и медицински процедури</i>		-	-
Дренажа на раната	Ретко	-	-
Постпроцедурална дренажа	Ретко	-	-

Опис на одредени несакани дејства

Крварење

Поради фармаколошкиот начин на дејство, употребата на дабигатраетексилат може да биде поврзана со зголемен тизик од окултно или видливо крварење од било кое ткиво или орган. Значи, симптомите и тежината (вклучувајќи смртен исход) ќе се разликуваат зависно од местото и степенот или обемот на крварење и /или анемијата. Во клиничките испитувања почести биле крварењата од слузокожата (на пр. гастроинтестинално, урогенитално) во текот на долготрајна терапија со дабигатраетексилат во споредба со терапија со антагонисти на витамин К (ВКА). Затоа, покрај соодветно клиничко следење, корисно е и лабораториско одредување вредностите на хемоглобинот /хематокритот за откривање на окултно крварење. Ризикот од крварење може да биде зголемен кај одредени групи на пациенти, на пр. пациенти со умерено оштетување на бубрезите и/или на истовремена терапија која влијае на хемостазата или на терапија на силни Р-гр инхибитори (види дел 4.4 Ризик од крварење). Хеморагиските компликации може да се манифестираат како слабост, бледило, вртоглавица, главоболка или необјасливо отекување, диспнеа и необјаслив шок.

При терапија со дабигатранетексилат забележани се познати компликации на крварење како компартмент синдром и акутна слабост на бубрезите поради хипоперфузија и нефропатија поврзани со антикоагуланси кај пациенти со предиспонирачки ризици фактори. Поради тоа при проценка на состојбата на секој пациент кој прима антикоагулантна терапија, треба да се земе во предвид можноста за крварење. За возрасни пациенти во случај на крварење кое не може да се контролира, достапен е посебен антагонист кој го поништува дејството на дабигатран, идаруцизумаб (види дел 4.9).

Примарна превенција на ВТЕ во ортопедската хирургија

Табела 13 го покажува бројот на пациенти (%) кои имале крварење во текот на третманот на превенирање на ВТЕ во две пивотални испитувања според дозата на лекот.

Табела 13: Број (%) на пациенти кои имале крварење како несакано дејство

	Дабигатранетексилат 150 mg N(%)	Дабигатранетексилат 220 mg N (%)	Еноксапарин N (%)
Број на лечени пациенти	1866 (100.0)	1825 (100.0)	1848 (100.0)
Големо крварење	24 (1.3)	33 (1.8)	27 (1.5)
Било кое крварење	258 (13.8)	251 (13.8)	247 (13.4)

Превенција на мозочен удар и системска емболија кај возрасни пациенти со невалвуларна атријална фибрилација (НВАФ) со еден или повеќе ризик фактори

Табела 14 ги покажува епизодите на крварење класифицирани како тешки, односно било какво крварење во збирната клиничка студија во кое се испитувала превенција од тромбоемболиски мозочен удар и системска емболија кај пациенти со атријална фибрилација.

Табела 14: Епизоди на во збирната клиничка студија во кое се испитувала превенција од тромбоемболиски мозочен удар и СЕ кај пациенти со атријална фибрилација

	Дабигатранетексилат 110mg два пати на ден	Дабигатранетексилат 150mg два пати на ден	Варфарин
Број на рандомизирани пациенти	6015	6076	6022
Големо крварење	347 (2.92%)	409 (3.40%)	426 (3.61%)
Интракранијално крварење	27 (0.23%)	39 (0.32%)	91 (0.77%)
ГИ крварења	134 (1.13%)	192 (1.60%)	128 (1.09%)
Фатално крварења	26 (0.22%)	30 (0.25%)	42 (0.36%)
Мало крварење	1566 (13.16%)	1787 (14.85%)	1931 (16.37%)
Било какво крварење	1759 (14.78%)	1997 (16.60%)	2169 (18.39%)

Испитаниците рандомизирани да го примаат лекот дабигатранетексилат 110 mg два пати на ден или 150 mg два пати на ден, имале значајно помал ризик од крварења опасни по живот и интракранијални крварења во споредба со пациентите кои добивале варфарин [$p < 0.05$]. Двете дози на дабигатранетексилат исто така биле поврзани со статистички значајно помала вкупна стапка на крварење. Испитаниците рандомизирани да примаат дабигатранетексилат 110 mg два пати на ден, имале значајно помал ризик од големи крварења во споредба со

варфарин (*hazard ratio* 0.81 [$p=0.0027$]). Испитаниците рандомизирани да примаат дабигатранетексилат 150 mg два пати на ден, имале значајно поголем ризик од големи ГИТ крварења во споредба со варфаринот (*hazard ratio* 1.48 [$p=0.0005$]). Ова дејство се јавило првенствено кај пациенти ≥ 75 години.

Клиничката корист од дабигатран, кога се работи за превенција на мозочен удар и СЕ превенција и намален ризик од ИКХ во споредба со варфарин е зачувана во сите поединечни подгрупи, пр., кај оние со оштетена функција на бубрезите, возраст, истовремена употреба на лекови како тромботици или инхибитори на P-gr. Иако некои подгрупи на пациенти се изложени на зголемен ризик од големи крварења кога се на третман со антикоагуланси, зголемениот ризик од крварења кога се работи за дабигатран е поради ГИ крварења, кои вообичаено се гледаат во тек на првите 3 - 6 месеци по започнување на терапија со дабигатранетексилат.

Лечење на (ДВТ) и (БЕ) и превенција на рекурентна ДВТ и БЕ кај возрасни пациенти (ДВТ/БЕ)

Табела 15 ги покажува настаните поврзани со крварења во збирните пивотални клинички испитувања, RE-COVER и RE-COVER II, во кои се испитува лечење на (ДВТ) и (БЕ). Во здружените испитувања примарните цели за процена на сигурноста на големо крварење, големо или клинички значајно крварење. Како и секое друго крварење, биле значително помали отколку со варфарин на номинално алфа-ниво од 5%.

Табела 15: Настаните поврзани со крварења во клинички испитувања, RE-COVER и RE-COVER II, за процена на лечење на длабока венска тромбоза (ДВТ) и белодробна емболија (БЕ)

	Дабигатранетексилат 150 mg два пати на ден	Варфарин	Однос на ризик во однос на варфарин (интервал на доверба 95%)
Пациенти вклучени во анализа на безбедност	2456	2462	
Настани на големи крварења	24 (1.0%)	40 (1.6%)	0.60 (0.36;0.99)
Интракранијално крварење	2 (0.1%)	4 (0.2%)	0.50 (0.09;2.74)
Големо ГИ крварење	10 (0.4%)	12 (0.5%)	0.83 (0.36;1.93)
Крварење опасно по живот	4 (0.2%)	6 (0.2%)	0.66 (0.19;2.36)
Настани на големо крварење / клинички значајно крварење	109 (4.4%)	189 (7.7%)	0.56 (0.45;0.71)
Секое друго крварење	354 (14.4%)	503 (20.4%)	0.67 (0.59;0.77)
Секое ГИ крварење	70 (2.9%)	85 (3.4%)	1.27 (0.90;1.82)

Настаните со крварење за двете лечења се сметаат од првиот внес на дабигатранетексилат или варфарин после прекин на парентерално лечење (временски период на исклучително перорално лечење). Ова ги вклучува сите настани на крварење кои се јавиле за време на лечењето со дабигатранетексилат. Вклучени се сите настани на крварење кои се јавиле за време на лечењето со варфарин, освен оние кои се јавиле за време на прклопување помеѓу варфарин и парентерално лечење.

Табела 16 ги покажува настаните на крварења во главните испитувања RE-MEDY кои испитуваат превенција на длабока венска тромбоза (ДВТ) и белодробна емболија (БЕ). Поединечни настани на крварење (MBE/CRBE (анг. *major bleeding events / clinically relevant*

bleeding events); секое крварење) биле значително помали на номинално алфа-ниво 5% кај пациенти на лекот Pradaxa во споредба со пациенти на варфарин.

Табела 15: настани на крварење при испитувања RE-MEDY за процена на превенција на (ДВТ) и (БЕ)

	Дабигатранетекслат 150 mg два пати на ден	Варфарин	Однос на ризик во однос на варфарин (интервал на доверба 95%)
Лечени пациенти	1430	1426	
Настани на големи крварења	13 (0.9%)	25 (1.8%)	0.54 (0.25;1.16)
Интракранијално крварење	2 (0.1%)	4 (0.3%)	Не може да се пресмета*
Големо ГИ крварење	4 (0.3%)	8 (0.5%)	Не може да се пресмета*
Крварење опасно по живот	1 (0.1%)	3 (0.2%)	Не може да се пресмета*)
Настани на големо крварење / клинички значајно крварење	80 (5.6%)	145 (10.2%)	0.55 (0.41;0.72)
Секое друго крварење	278 (19.4%)	373 (26.2%)	0.71 (0.61;0.83)
Секое ГИ крварење	45 (3.1%)	32 (2.2%)	1.39 (0.87;2.20)

*HR (Однос ризик-ХР, англ. Hazard ratio) не може да се процени бидејќи нема настани во ниту една кохорта/лечење

Табела 17 ги покажува настаните на крварење во главните RE-SONATE испитувања за процена на превенција на ДВТ и БЕ. Стапката на комбинација МБЕ/ЦРБЕ и секое крварење биле значително пониски на номинално алфа ниво 5% кај пациенти на плацебо во споредба со пациенти на дабигатранетекслат.

Табела 17: Настани на крварење во RE-SONATE испитувања за процена на превенција на ДВТ и БЕ

	Дабигатранетекслат 150 mg два пати на ден	Плацебо	Однос на ризик во однос на плацебо (интервал на доверба 95%)
Лечени пациенти	684	659	
Настани на големи крварења	2 (0.3%)	0	Не може да се пресмета*
Интракранијално крварење	0	0	Не може да се пресмета*
Големо ГИ крварење	2 (0.3%)	0	Не може да се пресмета*
Крварење опасно по живот	0	0	Не може да се пресмета*
Настани на големо крварење / клинички значајно крварење	36 (5.3%)	13 (2.0%)	2.69 (1.43;5.07)
Секое друго крварење	72 (10.5%)	40 (6.1%)	1.77 (1.20;2.61)
Секое ГИ крварење	5 (0.7%)	2 (0.3%)	2.38 (0.46;12.27)

*Односот на ризик не може да се процени поради одсуство на настани во сите лечења

Агранулоцитоза и неутропенија

Агранулоцитоза и неутропенија се пријавувани многу ретко во тек на примената на дабигатранетексилат после добивање на одобрение за ставање на лек во промет. Со оглед на тоа дека во тек на постмаркетиншкото следење на лекот, несаканите дејства се пријавени од популација со несигурен број, не е можно со сигурност да се одреди нивната зачестеност. Стапката на пријавувања била проценета на 7 настани на 1 милион пациенти годишно за агранулоцитоза и како 5 настани на 1 милион пациенти годишно за неутропенија.

Педијатриска популација

Безбедноста на дабигатранетексилат во терапија на ВТЕ и превенција на рекурентна ВТЕ кај педијатриски пациенти била испитувана во две испитувања фаза III (DIVERSITY и 1160.108). Вкупно, 328 педијатриски пациенти биле лекувани со дабигатранетексилат. Пациентите ја примале формулацијата дабигатранетексилат во согласност со нивната возраст и во дози кои биле прилагодени на нивната возраст и телесна маса.

Генерално, се очекува безбедносниот профили кај децата да биде ист како кај возрасните.

Кај вкупно 26% педијатриски пациенти на терапија со дабигатранетексилат за ВТЕ и за превенција на рекурентна ВТЕ, се појавиле несакани дејства.

Табеларен приказ на несакани дејства

Табела 12 го прикажува несаканите дејства во испитувањата во терапија на ВТЕ и превенција на рекурентна ВТЕ кај педијатриски пациенти. Класифицирани се според класи на системи на органи (*англ. System Organ Class, SOC*) и честота, користејќи ја следната конвенција: многу често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), помалку често ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), ретко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), многу ретко ($< 1/10000$), непознато (не може да се проценат според достапните информации).

Табела 18: Несакани дејства

SOC / Препорачан назив	Честота
	Терапија на ВТЕ и превенција на рекурентна ВТЕ кај педијатриски пациенти
<i>Пореметување на крвта и лимфниот систем</i>	
Анемија	Често
Намалување на вредностите на хемоглобин	Помалку често
Тромбоцитопенија	Често
Намалување на хематокритот	Помалку често
Неутропенија	Помалку често
Агранулоцитоза	Непознато
<i>Имунолошки пореметувања</i>	
Пречувствителност на лек	Помалку често
Исип	Често
Пруритис	Помалку често
Анафилактична реакција	Непознато

Ангиоедем	Непознато
Уртикарија	Често
Бронхоспазам	Непознато
<i>Пореметувања на нервниот систем</i>	
Интракранијална хеморагија	Помалку често
<i>Васкуларни пореметувања</i>	
Хематом	Често
Хеморагија	Непознато
<i>Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања</i>	
Епистакса	Често
Хемоптиза	Помалку често
<i>Гастроинтестинални пореметувања</i>	
Гастроинтестинална хеморагија	Помалку често
Абдоминална болка	Помалку често
Дијареа	Често
Диспепсија	Често
Наузеа	Често
Ректална хеморагија	Помалку често
Хемороидална хеморагија	Непознато
Гастроинтестинален улкус вклучувајќи езофагеален улкус	Непознато
Гастроезофагитис	Помалку често
Гастроезофагеална рефлуксна болест	Често
Повраќање	Често
Дисфагија	Помалку често
<i>Хепатобилијарни пореметувања</i>	
Пореметена функција на хепар/изменети тестови на функцијата на хепарот	Непознато
Зголемено ниво на аланин-амино трансфераза	Помалку често
Зголемено ниво на аспартат-амино трансфераза	Помалку често
Зголемена концентрација на ензими на хепар	Често
Хипербилирубинемија	Помалку често
<i>Пореметувања на ниво на кожа и поткожно ткиво</i>	
Крварење од кожа	Помалку често
Алопеција	Често
<i>Пореметувања на мускулно-скелетното, сврзното и косеното ткиво</i>	
Хемартроза	Непознато
<i>Пореметувања на ниво на бубрег и уринарен систем</i>	
Урогенитална хеморагија, вклучувајќи хематурија	Помалку често
<i>Опити поремени на местото на примена</i>	
Хеморагија на местото на инјектирање	Непознато
Хеморагија на местото на катетерот	Непознато
<i>Повреди, труења и процедурални компликации</i>	
Трауматска хеморагија	Помалку често
Крварење на местото на инцизија	Непознато

Крварење

Во две испитувања во фаза III за индикација ВТЕ и превенција на рекурентна ВТЕ кај педијатриски пациенти, вкупно 7 пациенти (2,1%) имале настан со големо крварење. 5 пациенти (1,5 %) имале настан со клинички релевантно крварење кое не било големо (англ. *Clinically Relevant Non-Major*), а 75 пациенти (22,9%) имале настан на помало крварење. Зачестеноста на крварењата вкупно, била поголема во групата со најголема возраст (12 до < 18 години: 28,6 %) отколку во групите со помала возраст (од раѓање до < 2 години: 23,3 %; 2 до < 12 години: 16,2 %). Големо или тешко крварење, без оглед на местото, може да доведе до онеспособувачки, опасен по живот или дури и смртен исход.

Пријавување на сомневање на несакани дејства

Пријавување на секое сомневање за несакано дејство после добивање на одобрение за ставање на готов лек во промет, е важно. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист и ризик на лекот.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Дозите на дабигатранетексилат над препорачаните го изложуваат пациентот кон зголемен ризик од крварење.

Во случај на сомневање за предозирање, коагулационите тестови може да помогнат за да се одреди ризикот од крварење (види дел 4.4 и 5.1). Калибрираниот квантитативен dTT тест или повторливите dTT мерења, дозволуваат предвидување на времето кога може да се постигне одредена концентрација дабигатран (види дел 5.1), исто така и во случај да се започнати дополнителни мерки (пр. дијализа).

Прекумерната инхибиција на коагулација може да бара прекин на терапијата со дабигатранетексилат. Со оглед на тоа дека дабигатран се излачува воглавно преку бубрезите, мора да се одржува адекватна диуреза. Со оглед на тоа дека врзувањето за протеините е мало, дабигатран може да биде дијализиран; постои ограничено клиничко искуство за да се прикаже користа од овој пристап во клиничките испитувања (види дел 5.2).

Згрижување при компликацијата крварење

Во случај на хеморагични компликации, терапијата со дабигатранетексилат мора да прекине и да се најде изворот на крварењето. Во зависност од клиничката состојба, треба да се земе во предвид отпочнување на соодветна потпорна терапија како што е хируршка хемостаза или надокнадување на волуменот на крв према упатството на производителот.

За возрасни пациенти, во ситуации кога е потребно брзо поништување на антикоагулантното дејство на дабигатранетексилат достапен е специфичен антагонист (идаруцизумаб) кој го антагонизира фармакодинамскиот ефект на дабигатран. Ефикасноста и безбедноста на идаруцизумаб, не е утврдена кај педијатриски пациенти (види дел 4.4).

Може да се земат во предвид концентрати на фактори на коагулација (активирани и

неактивирани) или рекомбинантен фактор VIIa. Постојат одредени експериментални докази кои ја подржуваат улогата на овие агенси во неутрализирање (реверзија) на антикоагулантното дејство на дабигатранот, но податоците за нивната корист во клинички услови и можниот ризик од повторна (rebound) тромбоемболија се доста оскудни. Тестовите на коагулација може да станат несигурни по давање на концентрати на фактори на коагулација. Потребна е внимателност при тумачење на резултатите од овие тестови. Треба да се размисли за можноста за давање на концентрат на тромбоцити во случаи во кои постои тромбоцитопенија или ако се користени антитромбоцитни агенси со долго дејство. Симптоматската терапија е одлука на лекарот.

Зависно од локалните услови и дали е на располагање, во случај на поголеми крварења потребна е консултација со трансфузиолог.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: директен инхибитор на тромбинот

АТС код: B01AE07

Механизам на дејство

Дабигатран етексилат е мала молекула на пролек кој не поседува било каква фармаколошка активност. По перорална администрација, дабигатран етексилат бргу се апсорбира и се конвертира до дабигатран преку естераза-катализирана хидролиза во плазмата и хепарот. Дабигатран е јак, компетитивен, реверзибилен директен инхибитор на тромбинот и е главна активна материја во плазмата.

Поради тоа што тромбинот (серин протеаза) ја овозможува конверзијата на фибриноген во фибрин во тек на коагулационата каскада, неговата инхибиција го превенира развојот на тромбите. Дабигатран исто така го инхибира слободниот тромбин, фибрин-врзаниот тромбин и тромбин-индуцираната тромбоцитна агрегација.

Фармакодинамски ефекти

In vivo и ex vivo анимални студии покажале антитромботична ефикасност и антикоагулантна активност на дабигатран по интравенска администрација и на дабигатран етексилат по перорална администрација на различни анимални модели на тромбоза.

Постои јасна корелација помеѓу плазматските концентрации на дабигатран и степенот на антикоагулантниот ефект базирано врз студии од фаза II. Дабигатран со продолжува тромбинското време (TT), ECT и aPTT.

Тестот на калибрирано квантитативно разблажено тромбинско време (dTT) обезбедува процена на концентрациите на дабигатран во плазмата која може да се спореди со очекуваните концентрации на дабигатран во плазмата. Кога резултатот за концентрација на дабигатран во плазмата добиен со калибриран dTT тест е еднаков или под границата на квантификација, потребно е да се разгледа можноста за воведување дополнителен тест на коагулација како што е TT, ECT или aPTT.

ECT тестот може непосредно да укаже на активноста на директните инхибитори на тромбин.

Активираното парцијално тромбoplastинско време (aPTT) е тест кој масовно се употребува

и овозможува апроксимативно да се одреди интензитетот на антикоагулација постигнат со дабигатран. Меѓутоа, аРТТ тестот има ограничена сензитивност и не е адекватен за прецизна квантификација на антикоагулантниот ефект, особено кај високи концентрации на дабигатран во плазмата. Иако високите вредности на аРТТ треба внимателно да се разгледуваат, високите аРТТ вредности укажуваат на антикоагулација кај пациентот.

Во принцип, може да се претпостави дека овие мерења на антикоагулантната активност ја одржува вредноста на дабигатран и можат да помогнат при процена на ризикот од крварење (на пример во случај почетните вредности на дабигатран или почетните вредности на аРТТ тестот да надминат 90 перцентила, (за аРТТ праг види табела 6 во дел 4.4), се смета дека ризикот од настанување на крварење е зголемен.

Примарна превенција во ортопедската хирургија

Геометриската средина на максималните плазматски концентрации на дабигатран во состојба на рамнотежа (steady-state) (после 3 дена), одредени околу 2 часа по администрација на 220 mg дабигатран етексилат биле 70.8 ng/mL, во опсег од 35.2-162 ng/mL (опсег на 25–75^{ти} перцентил). Геометриските средни концентрации, одредувани наутро, на крајот на интервалот на дозирање (на пр. 12 часа по вечерната доза на дабигатран од 220 mg), биле средно 22 ng/mL, во опсег од 13.0-35.7 ng/mL (опсег на 25–75^{ти} перцентил).

Во испитувањата спроведени исклучително кај пациенти со умерено оштетување на бубрезите (креатинин клиренс, CrCl 30 - 50 mL/min) кои се лечени со дабигатранетексилат 150 mg еднаш дневно, најниската средна геометриска вредност на концентрацијата на дабигатран мерена на крај на дозниот интервал била во просек 47,5 ng/mL, во опсег 29,6 – 72,2 ng/mL (опсег на 25–75^{ти} перцентил).

Кај пациенти лечени за превенција на ВТЕ после операција на замена на колк или колено со 220 mg дабигатран етексилат еднаш на ден:

- 90 перцентил концентрации на дабигатран во плазмата биле 67 ng/mL, мерено при најниска концентрација во плазмата (20-28 часа после предходната доза) (види дел 4.4 и 4.9),
- 90 перцентил аРТТ при најниска концентрација во плазмата (20-28 часа после предходната доза) биле 51 секунда, што претставува 1.3 пати повеќе во однос на горната граница на нормалата.

ЕСТ не е мерен кај пациенти лечени за превенција на ВТЕ после оперативен зафат на замена на колено или колк лечени со 220 mg дабигатран етексилат еднаш на ден.

Превенција на мозочен удар и системска емболија кај возрасни пациенти со НВАФ со еден или повеќе ризик фактори (превенција на МУ и СЕ кај АФ)

Геометриската средина на максимални плазматски концентрации на дабигатран во состојба на рамнотежа, мерени околу 2 часа по администрација на 150 mg дабигатран етексилат два пати на ден биле 175 ng/mL, во опсег од 117-275 ng/mL (опсег на 25–75^{ти} перцентил).

Геометриската средина на најниските концентрации на дабигатран, одредувани во текот на утрото, на крајот на интервалот на дозирање (на пр. 12 часа по вечерната доза на дабигатран од 150 mg), биле во просек 91 ng/mL, во опсег од 61.0-143 ng/mL (опсег на 25–75^{ти} перцентил).

Кај пациенти со НВАФ лечени за превенција на мозочен удар и системска емболија со 150 mg дабигатран етексилат два пати на ден:

- 90 перцентил концентрации на дабигатран во плазмата биле 200 ng/mL, мерено при најниска концентрација во плазмата (10-16 часа после предходната доза)
- Најниската вредност на ECT (10-16 часа после предходната доза), била зголемена за околу 3 пати над ГГН, што одговара со обсервираните 90, перцентили продолжени ECT од 103 секунди.
- aPTT вредноста е двојно поголема од ГГН (продолжување на aPTT од околу 80 секунди), при најниска вредност (10-16 часа после предходната доза) што одговара со обсервираните 90 перцентили.

Лечење на ДВТ и БЕ и превенција на рекурентна ДВТ и БЕ кај возрасни пациенти (ДВТ/БЕ)

Кај пациенти кои се лечат од ДВТ и БЕ со 150 mg дабигатран етексилат два пати на ден, геометрички просек на минимална концентрација на дабигатран , мерени во тек на 10-16 часа после примената доза, при крај на дозниот интервал (т.е. после вечерна доза на дабигатран) бил 59.7ng/mL, со распон од 38.6-94.5 ng/mL (распон 25.-75.перцентили). За лечење на ДВТ и БЕ со дабигатран етексилат 150 mg два пати на ден.

- 90. перцентили концентрации на дабигатран во плазмата мерени при крај на дозниот интервал (10-16 часа после предходната доза) била околу 146 ng/mL.
- ECT при крај на дозниот интервал (10-16 часа после предходната доза) е зголемен за околу 2,3 пати во споредба со почетните вредности се однесува на опсервација 90. Перцентили продолжување на ECT ос 74 секунди
- 90 перцентили aPTT про крај на дозниот интервал (10-16 часа после предходната доза) била 62 секунди што е 1.8 пати повисоко споредено со почетните вредности.

Не се достапни фармакокинетички податоци за пациенти кои се лечат поради превенција на рекурентна ДВТ и БЕ со 150 mg дабигатран етексилат два пати на ден.

Клиничка ефикасност и безбедност

Етничко потекло

Не се забележани клинички релевантни интер-етнички разлики помеѓу белците, црните, шпанските, јапонските или кинеските пациенти.

Клинички испитувања во профилакса на ВТЕ по голем оперативен зафат на замена на зглоб

Во 2 големи рандомизирани, во паралелни групи, двојно-слепи, испитувања за потврдување на дозите, пациентите кои подлежат на елективен голем ортопедски зафат (еден за замена на коленото и еден за замена на колк) примиле дабигатранетексилат 75 mg или 110 mg во тек на 1-4 часа од операцијата следено со 150 mg или 220 mg дневно потоа, со осигурена хемостаза, или еноксапарин 40 mg на денот пред операцијата и потоа секојдневно. Во испитувањето RE-MODEL (замена на колено) третманот траел 6-10 дена и во RE-NOVATE испитувањето (замена на колк) 28-35 дена. Вкупно 2076 пациенти (колени) и 3494 (колк) биле третирани.

Комбинацијата од вкупна ВТЕ (вклучително и пулмонална емболија (ПЕ), проксимална и дистална длабока венска тромбоза (ДВТ), било симптоматска или асимптоматска детектирана со рутинска венографија и смртноста поради сите причинители, го сочинуваат примарниот параметар на ефикасност во двете студии. Комбинацијата од вкупна ВТЕ (вклучително и ПЕ и проксимална ДВТ било симптоматска или асимптоматска детектирана со рутинска венографија) и морталитетот поврзан со ВТЕ го сочинуваат секундарниот параметар на ефикасност за кој се смета дека има поголема клиничка релевантност.

Резултатите од обете студии покажале дека антиромботичниот ефект на дабигатранетексилат 220 mg и 150 mg бил статистички неинфериорен во однос на тој на еноксапарин врз вкупните ВТЕ и морталитетот. Крајната цел за инциденца за големи ВТЕ и ВТЕ поврзаниот морталитет за дозата од 150 mg бил нешто полош отколку еноксапарин (табела 19). Подобри резултати биле забележани со доза од 220 mg каде крајната цел на големи ВТЕ била нешто подобра отколку еноксапарин (табела 19).

Клиничките студии се изведени на популација со средна возраст >65 години.

Не постојат разлики во фаза 3 клиничките студии за податоците за ефикасноста и безбедноста помеѓу мажите и жените.

Во испитувањето RE-MODEL и RE-NOVATE (5539 третирани пациенти), 51% имале истовремена хипертензија, 9% дијабетес, 9% од истовремена коронарна артериска болест и 20% имале историја од венска инсуфициенција. Ниедна од овие болести не покажала влијание врз ефектите на дабигатран врз превенирање на ВТЕ или опсегот на крварење.

Податоците за крајната цел при главните ВТЕ и ВТЕ-поврзаниот морталитет биле хомогени во однос на крајната цел и се прикажани во табела 19.

Податоците за вкупните ВТЕ и морталитет од сите причини се покажани во табела 20.

Податоците за крајната цел при големите крварења се покажани во табела 21.

Табела 19: Анализа на главните ВТЕ и ВТЕ-поврзаниот морталитет за време на третманот во тек на RE-MODEL и RE-NOVATE ортопедските хируршки студии

Испитување	Дабигатранетексилат 220 mg еднаш на ден	Дабигатранетексилат 150 mg еднаш на ден	Еноксапарин 40 mg
RE-NOVATE (колк)			
N	909	888	917
Инциденца (%)	28 (3.1)	38 (4.3)	36 (3.9)
Однос на ризикот во однос на еноксапарин	0.78	1.09	
95% CI	0.48;1.27	0.7;1.70	
RE-MODEL (колк)			
N	506	527	517
Инциденца (%)	13(2.6)	20(3.8)	18(3.5)
Однос на ризикот во однос на еноксапарин	0.73	1.08	
95% CI	0.36;1.47	0.58;2.01	



Табела 20: Анализа на вкупната ВТЕ и морталитетот поради сите причини во терапевтскиот период во тек на RE-MODEL и RE-NOVATE ортопедските хируршки студии

Испитување	Дабигатранетексилат 220 mg еднаш на ден	Дабигатранетексилат 150 mg еднаш на ден	Еноксапарин 40 mg
RE-NOVATE (колк)			
N	880	874	897
Инциденца (%)	53 (6.0)	75 (8.6)	60 (6.7)
Однос на ризикот во однос на еноксапарин	0.9	1.28	
95% CI	(0.63;1.29)	(0.93;1.78)	
RE-MODEL (колк)			
N	503	526	512
Инциденца (%)	183 (36.4)	213 (40.5)	193 (37.7)
Однос на ризикот во однос на еноксапарин	0.97	1.07	
95% CI	(0.82; 1.13)	(0.92; 1.25)	

Табела 21: Поголеми посттерапевтски крварења во тек на индивидуални RE-MODEL и RE-NOVATE студии

Испитување	Дабигатранетексилат 220 mg еднаш на ден	Дабигатранетексилат 150 mg еднаш на ден	Еноксапарин 40 mg
RE-NOVATE (колк)			
Број на пациенти на терапија N	1146	1163	1154
Број на поголеми крварења N (%)	23 (2.0)	15 (1.3)	18 (1.6)
RE-MODEL (колк)			
Број на пациенти на терапија N	679	703	694
Број на поголеми крварења N (%)	10 (1.5)	9 (1.3)	9 (1.3)

Превенција на мозочен удар и системска емболија кај возрасни пациенти со НВАФ со еден или повеќе ризик фактори

Клиничките докази за ефикасност на дабигатран етексилат се изведени во студиите RE-LY (Рандомизирана оцена на долготрајна терапија со антикоагуланси), мултицентрични, мултинационални, рандомизирани студии во паралелни групи во кои со слепи методи се испитувани две дози на дабигатран етексилат (110 mg и 150 mg два пати на ден) во споредба со транспарентно дадениот варфарин кај пациенти со атријална фибрилација кои имале умерен до висок ризик од мозочен удар и системска емболија. Главната цел на овие студии била да се утврди отсуството на инфериорност на дабигатран етексилат во споредба со варфаринот за намалување на композитната крајна точка за мозочен удар и системска емболија.. Анализирана е и статистичката супериорност.

Во RE-LY студиите вкупно се рандомизирани 18113 пациенти, со средна возраст од 71.5 години и среден CHADS2 од 2.1. Попопацијата на пациенти ја сочинувале 64% мажи, 70% белци и 16% азијати. Кај пациентите рандомизирани да примаат варфарин, средниот процент

од времето на терапевтскиот опсег ВТО (INR 2-3) изнесувал 64.4% (средно ВТО 67%).

RE-LY студиите покажале дека дабигатран етексилат во доза од 110 mg два пати на ден, не е инфериорен во однос на варфарин за превенција на мозочен удар и системска емболија. кај испитаници со атријални фибрилација, со намален ризик на ИКХ, укупно крварење и потешки крварења. Дозата од 150 mg два пати на ден аначително го намалува ризикот од исхемичен и хеморагичен мозочен удар, васкуларна смрт, ИКХ и вкупно крварење во однос на варфарин. Стапката на потечно крварење со оваа доза биле слични како кај варфарин. Инфарктите на миокардот биле незначително почести со дабигатран етексилат 110 mg двапати на ден и 150 mg два пати на ден во споредба со варфарин (коефициент на штетност 1.29 ; $p=0.0929$ и коефициент на штетност 1.27; $p=0.1240$). Со подобро следење на INR забележаната корист од дабигатран етексилат во однос на варфарин се намалува.

Табелите 22 - 24 ги покажуваат деталите од клучните резултати кај вкупната популација:

Табела 22: Анализа на првата појава на мозочен удар или системска емболија (примарен параметар на следење) во тек на RE-LY студиите

	Дабигатранетексилат 110 mg два пати на ден	Дабигатранетексилат 150 mg два пати на ден	Варфарин
Рандомизирани пациенти	6015	6076	6022
Мозочен удар и/или системска емболија			
Инциденца (%)	183 (1.54)	135 (1.12)	203 (1.72)
Однос на ризик над варфарин (95% CI)	0.89 (0.73, 1.09)	0.65 (0.52, 0.81)	
p - вредност супериорност	$p=0.2721$	$p=0.0001$	

% се однесува на годишна инциденца

Табела 23: Анализа на првата појава на исхемичен или хеморагичен удар во текот на периодот на студијата во RE-LY.

	Дабигатранетексилат 110 mg два пати на ден	Дабигатранетексилат 150 mg два пати на ден	Варфарин
Рандомизирани испитаници	6015	6076	6022
Мозочен удар			
Инциденца (%)	171 (1.44)	123 (1.02)	187 (1.59)
Однос на ризик над варфарин (95% CI)	0.91 (0.74, 1.12)	0.64 (0.51, 0.81)	
p вредност	0.3553	0.0001	
СЕ			
Инциденца (%)	15 (0.13)	13 (0.11)	21 (0.18)
Однос на ризик над варфарин (95% CI)	0.71 (0.37, 1.38)	0.61 (0.30, 1.21)	
p вредност	0.3099	0.1582	

Исхемичен удар			
Инциденца (%)	152 (1.28)	104 (0.86)	134 (1.14)
Однос на ризик над варфарин (95% CI)	1.13 (0.89, 1.42)	0.76 (0.59, 0.98)	
p вредност	0.3138	0.0351	
Хеморагичен удар			
Инциденца (%)	14 (0.12)	12 (0.10)	45 (0.38)
Однос на ризик над варфарин (95% CI)	0.31 (0.17, 0.56)	0.26 (0.14, 0.49)	
p - вредност	0.0001	<0.0001	

% се однесува на годишна инциденца

Табела 24: Анализа на сите причини и кардиоваскуларно преживување во текот на периодот на студијата во RE-LY.

	Дабигатранетексилат 110 mg два пати на ден	Дабигатранетексилат 150 mg два пати на ден	Варфарин
Рандомизирани субјекти	6015	6076	6022
Сите причини за морталитет			
Инциденца (%)	446 (3.75)	438 (3.64)	487 (4.13)
Однос на ризик над варфарин (95% CI)	0.91 (0.80, 1.03)	0.88 (0.77, 1.00)	
p вредност	0.1308	0.0517	
Васкуларен морталитет			
Инциденца (%)	289 (2.43)	274 (2.28)	317 (2.69)
Однос на ризик над варфарин (95% CI)	0.90 (0.77, 1.06)	0.85 (0.72, 0.99)	
p вредност	0.2081	0.0430	

% се однесува на годишна инциденца

Табела 25-26: ги прикажуваат резултатите од ефикасноста и безбедноста на примарните параметри на следење во релевантните подгрупи:

За примарниот параметар на следење, мозочниот удар и системска емболија, не се идентификувани подгрупи (на пр. тежина, пол, бубрежна функција, етицитет итн.) со различен однос на ризик споредено со варфарин.



Табела 25: Однос на ризик и 95% CI за мозочен удар/системска емболија по подгрупи

Параметар на следење	Дабигатранетексилат 110 mg два пати на ден споредено со варфарин	Дабигатранетексилат 150 mg два пати на ден споредено со варфарин
Возраст (години)		
<65	1.10 (0.64, 1.87)	0.51 (0.26, 0.98)

65 ≤ и <75	0.86 (0.62, 1.19)	0.67 (0.47, 0.95)
≥75	0.88 (0.66, 1.17)	0.68 (0.50, 0.92)
≥80	0.68 (0.44, 1.05)	0.67 (0.44, 1.02)
CrCL (mL/min)		
30 ≤ и <50	0.89 (0.61, 1.31)	0.48 (0.31, 0.76)
50 ≤ и <80	0.91 (0.68, 1.20)	0.65 (0.47, 0.88)
≥80	0.81 (0.51, 1.28)	0.69 (0.43, 1.12)

За крајната точка на големите крварења постоела интеракција на ефектот од третманот и возраста. Релативниот ризик од крварење со дабигатран споредено со варфарин се зголемувал со возраста. Релативниот ризик бил највисок кај пациентите ≥75. Истовремена употреба на анти тромбоцитна терапија, АСК или клопидогрел приближно го дуплираат ризикот од поголеми крварења и со дабигатран етексилат и со варфарин. Немало значајна интеракција на ефектите од третманите во подгрупите со бубрежна функција и CHADS₂ резултат.

Табела 26: Однос на ризик и 95% CI за големи крварења по подгрупи

Параметар на следење	Дабигатранетексилат 110 mg два пати на ден споредено со варфарин	Дабигатранетексилат 150 mg два пати на ден споредено со варфарин
Возраст (години)		
<65	0.32 (0.18, 0.57)	0.35 (0.20, 0.61)
65 ≤ и <75	0.71 (0.56, 0.89)	0.82 (0.66, 1.03)
≥75	1.01 (0.84, 1.23)	1.19 (0.99, 1.43)
≥80	1.14 (0.86, 1.51)	1.35 (1.03, 1.76)
CrCL (mL/min)		
30 ≤ и <50	1.02 (0.79, 1.32)	0.94 (0.73, 1.22)
50 ≤ и <80	0.75 (0.61, 0.92)	0.90 (0.74, 1.09)
≥80	0.59 (0.43, 0.82)	0.87 (0.65, 1.17)
АСК	0.84 (0.69, 1.03)	0.97 (0.79, 1.18)
Клопидогрел	0.89 (0.55, 1.45)	0.92 (0.57, 1.48)

RELY-ABLE (Долгорочно мултицентрично продолжување на терапијата со дабигатран етексилат кај пациенти со атријална фибрилација кои го завршиле испитувањето RE-LY)

Продолжување на испитувањето RE-LY (RELY-ABLE) дава дополнителни безбедносни информации за кохорта на пациенти кои продолжиле да примаат иста доза на дабигатран етексилат како онаа која им била одредена во испитуваната RE-LY. Пациенти погодни за RELY-ABLE испитување биле оние кои немале трен прекин на примена на лекот во момент на заклучната посета во склоп на RE-LY испитувањата. Вклучените пациенти продолжиле да примаат иста двојно слепа доза на дабигатран етексилат која им е доделена по методата на случаен избор во RE-LY испитувањата, во траење од 43 месеци следење после RE-LY испитувањата (вкупниот просек на следење за RELY+RELY-ABLE бил 4.5 години). Вклучени биле 5897 пациенти, кои представуваат 49% од пациентите прелиминарно случајно избрани да примаат дабигатран етексилат во RE-LY испитувањата, како и 86% од пациентите кои биле погодни за RELY-ABLE испитувањето.

Во тек на дополнителните 2.5 години од терапијата во RELY-ABLE испитувањата, при максимална изложеност подолга од 6 години (вкупна изложеност во RELY+RELY-ABLE)

долгорочниот профил на безбедност на дабигатран етексилат е потврден за двете дози, 110 mg два пати на ден и 150 mg два пати на ден. Не се забележани нови податоци во врска со безбедноста.

Стапката на исходот, вклучувајќи ги големите крварења, одговарала на оние забележани во RE-LY испитувањата.

Податоци од неинтервенциско испитување

Неинтервенцискот испитување (GLORIA-AF) проспективно собрало (во својата втора фаза) податоци за безбедноста и ефикасноста на дабигатран етексилат во секојдневната клиничка пракса кај новодијагностицирани пациенти со НБАФ. Испитувањето вклучувало 4859 пациенти на дабигатран етексилат (55% од нив биле лечени со доза од 150 mg два пати на ден, 43% од нив биле лечени со доза од 110 mg два пати на ден, 2% од нив биле лечени со доза од 75 mg два пати на ден). Пациентите биле следени во тек на 2 години. Средната вредност CHADS₂ и HAS-BLED на резултатите била 1,9, односно 1,2. Средната вредност на времето на следење во тек на терпијата била 18,3 месеци. Големо крварење се јавило кај 0,97 на 100 пациент-година. Опасно по живот крварење било забележано кај 0,46 на 100 пациент-година, интракранијално крварење кај 0,17 на 100 пациент-година и гастроинтестинално крварење кај 0,60 на 100 пациент-година. Мозочен удар настанал кај 0,65 на 100 пациент-година.

Покрај тоа, во неинтервенцискот испитување [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] на повеќе од 134 000 повозрасни пациенти со НБАФ во Соединетите Американски Држави (што резултирало со времен на следење од над 37 500 пациент-година во тек на терпијата), дабигатран етексилат (84% од пациентите лечени со доза од 150 mg два пати на ден, 16% од пациентите лечени со доза од 75 mg два пати на ден) бил поврзан со намален ризик од исхемичен мозочен удар (hazard ratio 0,80, 95% интервал на доверба [CI] 0,67 – 0,96), интракранијално крварење (hazard ratio 0,34, CI 0,26 – 0,46) и морталитет (hazard ratio 0,86, CI 0,77 – 0,96) како и со зголемен ризик од гастроинтестинално крварење (hazard ratio 1,28, CI 1,14 – 1,44) во споредба со варфарин. За големо крварење не била пронајдена разлика (hazard ratio 0,97, CI 0,88 – 1,07).

Овие забелешки во секојдневната употреба одговараат на профилот за безбедност и ефикасност на дабигатран етексилат утврден за оваа индикација во испитувањата RE-LY.

Пациенти кои биле подложени на перкутана коронарна интервенција (ПКИ) со вградување на стент

Проспективно, рандомизирано, отворено испитување (фаза IIb) sa zaslepljenim ishodom (PROBE) за проценка на двојната терапија со дабигатран етексилат (110 mg или 150 mg два пати на ден) плус клопидогрел или тикагрелор (натагонисти на P2Y₁₂ рецепторот) наспроти тројна терапија со варфарин (со прилагодени вредности на INR 2,0 – 3,0) плус клопидогрел или тикагрелор и АСК било спроведено кај 2725 пациенти со невалвуларна атријална фибрилација кои биле подложени на ПКИ со вградување на стент (RE-DUAL PCI). Пациентите биле рандомизирани во група која примала двојна терапија со дабигатран етексилат 110 mg два пати на ден, група која примала двојна терапија со дабигатран етексилат 150 mg два пати на ден или група која примала тројна терапија со варфарин. Повозрасните пациенти надвор од Соединетите Американски Држави (возраст од ≥80 години во сите држави, ≥70 години за Јапонија) случајно биле доделени во група која примала двојна терапија со дабигатран етексилат 110 mg или група која примала тројна терапија со варфарин. Примарната цел на испитувањето била комбинирана и вклучувала големи

крварења на основа на дефиницијата за ISTH или клинички значаен настан кај не-големо крварење.

Инциденцата на примарната цел на испитувањето била 15,4% (151 пациент) во група која примала двојна терапија со дабигатран етексилат 110 mg во споредба со 26,9% (264 пациенти) во група која примала тројна терапија со варфарин (HR 0,52; 95% CI 0,42; 0,63; $P < 0,0001$ за неинфериорност и $P < 0,0001$ за супериорност) и 20,2% (154 пациенти) во група која примала двојна терапија со дабигатран етексилат 150 mg во споредба со 25,7% (196 пациенти) во соодветната група која примала тројна терапија со варфарин (HR 0,72; 95% CI 0,58; 0,88; $P < 0,0001$ за неинфериорност и $P = 0,002$ за супериорност). Во дескриптивната анализа, настаните на големо крварење според TIMI (тромболиза при инфаркт на миокард) критериумите биле поретки во двете групи кои примале двојна терапија со дабигатран етексилат во однос на групата која примала тројна терапија со варфарин: 14 настани (1,4%) која примала двојна терапија со дабигатран етексилат 110 mg споредено со 37 настани (3,8%) во групата која примала тројна терапија со варфарин (HR 0,37; 95% CI 0,20, 0,68; $P = 0,002$) и 16 настани (2,1%) во групата која примала двојна терапија со дабигатран етексилат 150 mg во споредба со 30 настани (3,9%) во соодветната група која примала тројна терапија со варфарин (HR 0,51; 95% CI 0,28; 0,93; $P = 0,03$). Двете групи кои примале двојна терапија со дабигатран етексилат имале пониска стапка на интракранијално крварење од соодветната група која примала тројна терапија со варфарин: 3 настани (0,3%) во групата кој примала двојна терапија со дабигатран етексилат 110 mg во споредба со 10 настани (1,0%) во групата која примала тројна терапија со варфарин (HR 0,30; 95% CI 0,08; 1,07; $P = 0,06$) и 1 настан (0,1%) во групата која примала двојна терапија со дабигатран етексилат 150 mg споредено со 8 настани (1,0%) од соодветната група која примала тројна терапија со варфарин (HR 0,12; 95% CI 0,02; 0,98; $P = 0,047$). Инциденцата на композитната цел на ефикасноста во вид на смрт, тромбоемболиски настани (инфаркт на миокард, мозочен удар или системска емболија) или непланирана реваскуларизација во двете здружени групи кои примале двојна терапија со дабигатран етексилат, била неинфериорна онаа во групата која примала тројна терапија со варфарин (13,7% наспроти 13,4%; HR 1,04; 95% CI: 0,84; 1,29; $P = 0,0047$ за неинфериорност). Немало статистички разлики во поединачните компоненти на целта на ефикасност помеѓу било која од групите кои примале двојна терапија со дабигатран етексилат и групите кои примале тројна терапија со варфарин.

Ова испитување покажало дека двојната терапија со дабигатран етексилат и антагонисти на P2Y12 рецепторите значително го намалила ризикот од крварење наспроти тројна терапија со варфарин со неинфериорност за композитен ацел во тромбоемболиските настани кај пациенти со атријална фибрилација кои биле подложени на ПКИ со вградување на стент.

Лечење на ДВТ и БЕ кај возрасни пациенти (лечење на ДВТ/БЕ)

Ефикасноста и безбедноста се испитувани во RE-COVER и RE-COVER II, две мултицентрични, рандомизирани, двојно слепи, паралелни групи. Овие испитувања го споредувале дабигатран етексилат (150 mg два пати на ден) со варфарин (целен INR 2.0-3.0) кај пациенти со акутна ДВТ и/или БЕ. Примарната цел на овие испитувања била да се одреди дали дабигатран етексилат е неинфериорен во однос на варфарин во намалување на настаните на примарната цел која го представувала вкупниот број на рекурентни симптоматски ДВТ и/или БЕ и поврзани со смрт во тек на преидот на лечење во траење од 6 месеци.

Во здружените RE-COVER и RE-COVER II, вкупно рандомизирани 5153 пациенти, а 5107 биле лечени.

Времетраењето на лечењето со фиксна доза на дабигатран били 174,0 дена без следење на коагулацијата. За пациенти рандомизирани за варфарин, средното време во терапевтски распон (INR 2.0 до 3.0) бил 60.6%.

Испитувањата покажале дека лечењето со дабигатран етексилат 150 mg два пати на ден не било инфериорно во однос на лечењето со варфарин (граница на неинфериорност за RE-COVER и RE-COVER II: 3.6 за разлика на ризик и 2.75 за однос на ризик).

Табела 27: Анализа на примарни и секундарни цели на ефикасност (ВТЕ е збир од ДВТ и/или БЕ) до крај на посттерапевтскиот период од обединетите испитувања RE-COVER и RE-COVER II

	Дабигатранетексилат 150 mg два пати на ден	Варфарин
Лечени пациенти	2553	2554
Рекурентна симптоматска ВТЕ и смрт поврзана со ВТЕ	68 (2.7%)	62 (2.4%)
Однос ризик во однос на варфарин (интервал на доверба 95%)	1.09 (0.77;1.54)	
Секундарни цели на ефикасност		
Рекурентна симптоматска ВТЕ и смрт предизвикана од сите причинители	109 (4.3%)	104 (4.1%)
Интервал на доверба 95%	3.52;5.13	3.34;4.91
Симптоматска ДВТ	45 (1.8%)	39 (1.5%)
Интервал на доверба 95%	1.29;2.35	1.09;2.08
Симптоматска БЕ	27 (1.1%)	26 (1.0%)
Интервал на доверба 95%	0.70;1.54	0.67;1.49
Смрт поврзана со ВТЕ	4 (0.2%)	3 (0.1%)
Интервал на доверба 95%	0.04;0.40	0.02;0.34
Смрт предизвикана од сите причинители	51 (2.0%)	52 (2.0%)
Интервал на доверба 95%	1.49;2.62	1.52;2.66

Превенција на ДВТ и БЕ кај возрасни пациенти (превенција ДВТ/БЕ)

Две рандомизирани, двојно слепи испитувања на паралелни групи биле спроведени на пациенти кои предходно биле лечени со антикоагулантна терапија. RE-MEDY, варфарин контролирано испитување, кое вклучувало пациенти кои веќе биле лечени 3 до 12 месеци, со потреба од понатамошно антикоагулантно лечење, а RE-SONATE, плецебо контролираното испитување вклучувало пациенти кои веќе биле лечени 6 до 18 месеци со антагонисти на витамин К.

Целта на RE-MEDY испитувањето била да се спореди безбедноста и ефикасноста на пероралниот дабигатран етексилат (150 mg два пати на ден) со варфарин (целен INR2.0-3.0) во долготрајно лечење и превенција на рекурентна симптоматска ДВТ и/или БЕ. Вкупно биле рандомизирани 2866 пациенти, а 2856 пациенти биле лечени. Траењето на лечењето со

дабигатран етексилат варираше од 6 до 36 месеци (медијан 534.0 дена). За пациенти рандомизирани на варфарин, медијан време во терапевтски распон (INR 2.0-3.0) било 64.9%.

RE-MEDY покажало дека лечењето со дабигатран етексилат 150 mg два пати на ден не било инфериорно во однос на варфарин (граница на неинфериорност 2.85 за однос ризик и 2.8 за разлика на ризикот).

Табела 28: Анализа на примарните и секундарните цели на ефикасност (ВТЕ е збир од ДВТ и/или БЕ) до крај на постерапевтскиот период од RE-MEDY испитувањето

	Дабигатранетексилат 150 mg два пати на ден	Варфарин
Лечени пациенти	1430	1426
Рекурентна симптоматска ВТЕ и смрт поврзана со ВТЕ	26 (1.8%)	18 (1.3%)
Однос ризик во однос на варфарин (Интервал на доверба 95%)	144 (0.78;2.64)	
Граница на неинфериорност	2.85	
Пациенти со настани после 18 месеци	22	17
Кумулативен ризик после 18 месеци (%)	1.7	1.4
Разлика на ризикот во однос на варфарин (%)	0.4	
Интервал на доверба 95%		
Граница на неинфериорност	2.8	
Секундарни цели на ефикасност		
Рекурентна симптоматска ВТЕ и смрт предизвикана од сите причинители	42 (2.9%)	36 (2.5%)
Интервал на доверба 95%	2.12;3.95	1.77;3.48
Симптоматска ДВТ	17 (1.2%)	13 (0.9%)
Интервал на доверба 95%	0.69;1.90	0.49;1.55
Симптоматска БЕ	10 (0.7%)	5 (0.4%)
Интервал на доверба 95%	0.34;1.28	0.11;0.82
Смрт поврзана со ВТЕ	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Интервал на доверба 95%	0.00;0.39	0.00;0.39
Смрт предизвикана од сите причинители	17 (1.2%)	19 (1.3%)
Интервал на доверба 95%	0.69;1.90	0.80; 2.07

Целта на RE-SONATE испитувањата била проценка на супериорноста на дабигатран етексилат во однос на плацебо поради превенција на рекурентна ДВТ и/или БЕ кај пациенти кои завршиле со лечење со ВКА од 6-18 месеци. Целата на лечењето бил дабигатран етексилат во тек на 6 месеци два пати на де, без потреба од следење.

RE-SONATE покажал дека дабигатран етексилат бил супериорен во однос на плацебо во превенција на рекурентни симптоматски настани на ДВТ/БЕ исклучувајќи необјаслива смрт,

со намален ризик од 5.6% на 0.4% (намалување на релативниот ризик за 92% на основа однос ризик во тек на периодот на лечењето ($p < 0.0001$)). Сите секундарни анализи како и анализата на чувствителност на примарната цел и сите секундарни цели покажале супериорност на дабигатран етексилат во однос на плацебо.

Испитувањето го исклучува периодот на опсервација во траење од 12 месеци после прекинувањето на лечењето. После прекинувањето на примената на испитуваниот лек ефектот се одржал до крај на периодот на следење, што укажува дека ефектот на дабигатра етексилат од почетното лечење е задржан. Не бил забележан повратен (rebound) ефект. На крај на следењето стапката на ВТЕ кај пациентите лечени со дабигатран етексилат била 6.9% наспроти 10.7% во плацебо групата (однос на ризик 0.61(95%CI 0.42;0.88), $p = 0.0082$).

Табела 29: Анализа на примарните и секундарните цели на ефикасност (ВТЕ е збир на ДВТ и/или БЕ) до крај на периодот по прекинувањето на лечењето во RE-SONATE испитувањата

	Дабигатранетексилат 150 mg два пати на ден	Плацебо
Лечени пациенти	681	662
Рекурентна симптоматска ВТЕ и смрт поврзана со ВТЕ	3 (0.4%)	37 (5.6%)
Однос ризик во однос на плацебо (Интервал на доверба 95%)	0.08 (0.02;0.25)	
Р-вредност за супериорност	<0.0001	
Секундарни цели на ефикасност		
Рекурентна симптоматска ВТЕ и смрт предизвикана од сите причинители	3 (0.4%)	37 (5.6%)
Интервал на доверба 95%	0.09;1.28	3.97;7.62
Симптоматска ДВТ	2 (0.3%)	23 (3.5%)
Интервал на доверба 95%	0.04;1.06	2.21;5.17
Симптоматска БЕ	1 (0.1%)	14 (2.1%)
Интервал на доверба 95%	0.00;0.82	1.16;3.52
Смрт поврзана со ВТЕ	0 (0)	0 (0)
Интервал на доверба 95%	0.00;0.54	0.00;0.56
Необјаслива смрт	0 (0)	2 (0,3%)
Интервал на доверба 95%	0.00; 0.54	0.04;1.09
Смрт предизвикана од сите причинители	0 (0)	2 (0.3%)
Интервал на доверба 95%	0.00;0.54	0.04;1.09

Клинички испитувања за превенција на тромбоемболија кај пациенти со вештачки срцеви залистоци

Во фаза II од клиничките студии испитувани се дабигатра етексилат и варфарин кај вкупно 252 пациенти со неодамна вградени механички срцеви залистоци (односно тек на хоспитализација) и кај пациенти кај кои механичките срцеви залистоци се вградени пред повеќе од 3 месеци. Повеќе случаи на тромбоемболија (воглавно мозочни удари и симптоматска/асимптоматска тромбоза на вештачкиот залисток) и повеќе случаи на

- крварење се забележани кај дабигатран етексилат отколку кај варфарин. Кај пациентите во рана пост-оперативна фаза, поголемо крварење воглавно се манифестираше како хеморагиски перикардијален излив, особено кај пациенти кои ја започнале терапијата со дабигатран етексилат рано (на пр. третиот ден) после вградувањето на вештачкиот залисток (види дел 4.3).

Педијатриска популација

Клинички студии во профилакса на ВТЕ после големи операции на замена на зглоб Превенција на мозочен удар и системска емболија кај возрасни пациенти со НБАФ со еден или повеќе ризик фактори.

Европската Агенција за лекови ја повлекла обврската за поднесување на резултати од студиите со лекот Pradaxa кај сите подгрупи на педијатриската популација (види дел 4.2 за информации за педијатриска употреба).

Терапија на ВТЕ и превенција на рекурентна ВТЕ кај педијатриски пациенти

Студијата DIVERSITY била спроведена за да се покаже ефикасноста и безбедноста на лекот дабигатранетексилат во споредба со стандардната терапија (*англ. standard of care SOC*) за ВТЕ кај педијатриски пациенти на возраст од раѓање до помалку од 18 годишна возраст. Студијата била формулирана како отворена, рандомизирана студија на неинфериорност со паралелни групи. Вклучените пациенти биле рандомизирани според шемата 2:1 во една од групите со формулацијата дабигатранетексилат во согласност со нивната возраст (капсули, обложени гранули или перорален раствор) (дозите се прилагодени според возраста и телесната маса) или во групата со стандардна терапија која се состоела од нискомолекуларен хепарин (LMWH) или антагонисти на витамин К (ВКА) или лекот фондапаринукс (1 пациент на возраст од 12 години). Примарната цел на ефикасност била композитна цел на следење кај пациентите со целосно разградување на тромбот, отсуство на рекурентна ВТЕ и отсуство на смртен исход поврзани со ВТЕ. Критериумите за исклучување биле активни менингитис, енцефалитис и интракранијален апсцес.

Биле рандомизирани вкупно 267 пациенти. Од тие 176 пациенти биле на терапија со лекот дабигатранетексилат, а 90 пациенти примале стандардна терапија (1 рандомизиран пациент не бил на терапија). 168 пациенти биле на возраст од 12 до помалку од 18 години, 64 пациенти 2 до помалку од 12 години, а 35 пациенти биле помлади од 2 години.

Од 267 рандомизирани пациенти, 81 пациент (45,8 %) во групата со лекот дабигатранетексилат и 38 пациенти (42,2 %) во групата со стандардна терапија, ги исполнувале критериумите на композитната цел на следење (потполно разградување на тромбот, отсуство на рекурентна ВТЕ и отсуство на смртен исход поврзани со ВТЕ). Соодветното ниво на разлики покажало неинфериорност на дабигатранетексилат во однос на стандардната терапија. Конзистентните резултати исто така, генерално, биле забележани во сите подгрупи: немало значајни разлики во ефектот од терапијата за подгрупите формирани според возраста, полот, регијата и присуството на одредени ризик фактори. За 3 различни старосни стратификации, уделот на пациентите кои го исполнувале примарниот параметар на ефикасност биле во групата дабигатранетексилат и во групата со стандардна терапија во однос 13/22 (59,1 %) и 7/13 (53,8 %) па пациенти на возраст од раѓање до < 2 години, 21/43 (48,8 %) и 12/21 (57,1 %) за пациенти на возраст од 2 до < 12 години и 47/112 (42,0 %) и 19/56 (33,9 %) за пациенти на возраст од 12 < 18 години.

Појава на големи крварења била пријавена кај 4 пациенти (2,3%) во групата со лекот дабигатранетексилат и 2 пациенти (2,2 %) во групата со стандардна терапија, немало статистички значајни разлики во времето до појава на првиот настан на големо крварење. Триесет и осум пациенти (21,6 %) во групата со лекот дабигатранетексилат и 22 пациенти (24,4 %) во групата со стандардна терапија имале појава на некакво крварење, од кое

поголемиот дел се класифицирани како мало крварење. Композитниот исход за следење на појавата на настани на големо крварење или клинички значајно крварење кое не е големо (во тек на терапијата) биле пријавени за 6 (3,4%) пациенти од групата со лекот дабигатранетексилат и 3 (3,3 %) пациенти во групата со стандардна терапија.

Отворено, мултицентрично испитување фаза III со една потенцијална група (1160.108) спроведено е заради проценка на безбедноста на примената на лекот дабигатраетексилат за превенција на рекурентна ВТЕ кај педијатриски пациенти на возраст од раѓање до помалку од 18 години. На пациентите на кои им била потребна идна антикоагулација заради присутноста на клинички ризик фактори, по завршување на почетната терапија за потврдена ВТЕ (во траење од најмалку 3 месеци) или по завршување на студијата DIVERSITY, им било дозволено да бидат вклучени во студијата. Подобните пациенти примале дабигатранетексилат во формулација според нивната возраст (капсули, обложени гранули или перорален раствор) и во доза прилагодена на нивната возраст и телесна маса, се додека не исчезанле клиничките ризик фактори или во траење на максимално 12 месеци. Примарниот параметар на ефикасност на студиите вклучувал повторна појава на ВТЕ, настан на големо или мало крварење како и смртност (вкупна и поврзана со тромботичен или тромбоемболиски настан) во 6. и 12. месец. За настаните на исходите одлучувала независна слепа комисија за проценка на исходи.

Вкупно 214 пациенти биле вклучени во студијата; од нив 162 пациенти во старосна стратификација 1 (на возраст од 12 до помалку од 18 години), 43 пациенти во старосна стратификација 2 (на возраст од 2 до помалку од 12 години) и 9 пациенти во старосна стратификација 3 (на возраст од раѓање до помалку од 2 години). Во тек на периодот на терапијата, 3 пациенти (1,4 %) имале потврдена појава на рекурентна ВТЕ во тек на првите 12 месеци после почеток на терапијата. Потврдени крварења во тек на периодот на терапија биле пријавени за 48 пациенти (22,5 %) во тек на првите 12 месеци. Поголемиот дел од настаните биле помали крварења. Кај 3 пациенти (1,4 %) се јавиле потврдени настани на големи крварења во тек на првите 12 месеци. Кај 3 пациенти (1,4 %) пријавена е појава на потврдени клинички релевантни крварења кои не биле големи, во тек на првите 12 месеци. Во тек на терапијата немало смртни случаи. Во тек на периодот на терапијата, кај 3 пациенти (1,4 %) се развил посттромботски синдром (ПТС) или влошување на ПТС во тек на првите 12 месеци.

5.2 Фармакокинетски својства

По перорална администрација, дабигатран етексилат брзо и комплетно се конвертира до дабигатран, кој е активна форма во плазмата. Претварањето на пролекот дабигатран етексилат преку естераза-катализирана хидролиза до активната материја дабигатран е предоминантна метаболичка реакција. Апсолутната биорасположивост на дабигатран по перорална администрација на Pradaxa е околу 6.5%.

По перорална администрација на Pradaxa кај здрави доброволци, фармакокинетскиот профил на дабигатран во плазмата се карактеризира со брз пораст во плазматските концентрации, со C_{max} кој се постигнува во тек на 0.5 и 2 часа по администрацијата.

Апсорпција

Во студијата во која е евалуирана пост-оперативната апсорпција на дабигатран етексилат, 1-3 часа по операцијата, покажана е релативно спора апсорпција во споредба со таа забележана кај здрави доброволци, покажувајќи добар плазма-концентрациски профил без високи максимални плазматски концентрации. Максималните плазматски концентрации се постигнуваат на 6-от час по администрација на лекот во пост-оперативниот период поради



други фактори како што се анестезија, гастроинтестинална пареза, и хируршки ефекти независни од оралната формулација. Покажано е во понатамошната студија дека спора и пролонгирана апсорпција најчесто е присутна на денот на операцијата. Следните денови апсорпцијата на дабигатран е брза со максимални плазматски концентрации кои се постигнуваат 2 часа по администрацијата на лекот.

Храната не влијае врз биорасположивоста на дабигатран етексилат но го пролонгира времето на постигнување на максималните концентрации за 2 часа.

$C_{\max}$ и PK биле дозно пропорционални.

Оралната биорасположивост може да е зголемена за 75% после еднакратна доза и 37% во состојба на динамичка рамнотежа, во однос на референтна формулација, капсула кога пелетите се земаат без хидроксипропилметилцелулоза (HPMC) во телото на капсулата. Така, интегритетот на HPMC капсулата треба секогаш да биде сочуван во клиничката употреба за да се избегне ненамерно зголемување на биорасположивоста на дабигатран етексилат (види дел 4.2).

Дистрибуција

Забележана е ниска концентрација (34-35%) независна од врзувањето на дабигатран за плазматските протеини. Волуменот на дистрибуција на дабигатран од 60-70 L го надминува волуменот на вкупна телесна течност што укажува на умерена ткивна дистрибуција на дабигатран.

Метаболизам

Метаболизмот и екскрецијата на дабигатран биле разгледувани по поединечна интравенска доза на радиомаркиран дабигатран кај здрави машки субјекти. По интравенска доза, дабигатран-ослободената радиоактивност се елиминирала главно преку урината (85%). Фекалната екскреција била 6% од администрираната доза. Наодот на вкупна радиоактивност се движел од 88-94% од администрираната доза за 168 часа по дозата.

Дабигатран се конјугира создавајќи фармаколошки активни ацилглукурониди. Постојат 4 позициски изомери, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-ацилглукуриниди, секој зафаќа помалку од 10% од вкупниот дабигатран во плазмата. Траги од метаболитите се детектирале само со високо сензитивни аналитички методи. Дабигатран се елиминира главно како непроменет во урината, во опсег кој е околу 100 mL/min што одговара на гломеруларната филтрација.

Излачување

Плазматските концентрации на дабигатран покажуваат биекспоненцијална крива со среден полуживот на елиминација од 11 часа кај здрави постари доброволци. По мултипли дози е забележан полуживот од околу 12-14 часа. Полуживотот бил независен од дозата. Полуживотот е пролонгиран ако бубрежната функција е пореметена како што е покажано на Табела 30.

Посебни популациони групи

Бубрежна инсуфициенција

Во студии од фаза I експозицијата (AUC) на дабигатран по перорална администрација на дабигатранетексилат е околу 2.7 пати повисока кај возрасни доброволци со умерена бубрежна инсуфициенција ($CrCl$ помеѓу 30-50 mL/min) отколку кај оние без бубрежна инсуфициенција.



Кај мал број на возрасни доброволци со сериозно нарушување на бубрежната функција (CrCL 10-30 mL/min), експозицијата (AUC) кон дабигатран била околу 6 пати повисока и полуживотот бил околу 2 пати подолг отколку тој забележан кај популација без бубрежна инсуфициенција (види дел 4.2, 4.3 и 4.4).

Табела 30: Полуживот на вкупен дабигатран кај здрави испитаници и испитаници со пореметена бубрежна функција

Брзина на гломеруларна филтрација (CrCL _с) [mL/min]	Геометриска средна вредност (gCV %; опсег) полуживот [h]
≥ 80	13.4 (25.7 %; 11.0-21.6)
≥ 50-< 80	15.3 (42.7 %; 11.7-34.1)
≥ 30-< 50	18.4 (18.5 %; 13.3-23.0)
< 30	27.2 (15.3 %; 21.6-35.0)

Освен тоа, експозицијата на дабигатран (најниска и највисока) била проценета во проспективно, отворено, рандомизирано фармакокинетичко испитување кај пациенти со невалвуларна атријална фибрилација (НВАФ) и тешко оштетување на бубрезите (дефинирани како клиренс на креатинин [CrCL] 15-30 mL/min) кои примале дабигатранетексилат во доза од 75 mg двапати дневно. Овој режим довел до средна геометриска вредност на најниската концентрација од 155 ng/mL (gCV од 76,9 %), измерени непосредно пред примена на следната доза и средна геометриска вредност на највисоката концентрација од 202 ng/mL (gCV од 70,6) измерени два часа после примена на последната доза.

Клиренсот на дабигатран, со помош на дијализа, бил испитан кај 7 возрасни пациенти во терминален стадиум на бубрежна инсуфициенција кои немале атријална фибрилација. Дијализата е спроведена со стапка на проток од 700 mL/min, во тек на 4 часа и со стапка на проток на крв од 200 mL/min или 350-390 mL/min. Резултатот бил 50% елиминација, односно 60% од концентрацијата на дабигатран. Количината на супстанцата елиминирана со дијализа била пропорционална на стапката на проток на крвта од 300 mL/min. Антикоагулантната активност на дабигатран се намалувала со падот на неговата концентрација во плазмата, но ова немало влијание на односот PK/PD.

Средниот CrCL во RE-LY бил 68.4 mL/min. Скоро половината (45.8 %) од пациентите во RE-LY имале CrCL > 50-< 80 mL/min. Пациентите со умерено бубрежно оштетување (CrCL помеѓу 30 и 50 mL/min) имале средно 2.29-пати и 1.81-пати повисоки пре- и пост-дозни плазматски концентрации на дабигатран споредбено со пациентите кои немале бубрежно оштетување (CrCL ≥ 80 mL/min).

Средниот CrCL во RE-COVER испитувањата бил 100.4 mL/min. 21.7% од пациентите имале благо оштетување на бубрезите (CrCL > 50-< 80 mL/min) и 4.5% од пациентите имале умерено оштетување на бубрезите (CrCL помеѓу 30 и 50 mL/min). Пациенти со благо до умерено бубрежно оштетување имале, при состојба на рамнотежа, во просек 1.8 пати односно 3.6 пати поголеми концентрации на дабигатран во плазмата пред дозирањето, во однос на пациентите со CrCL > 80 mL/min. Слични вредности за CrCL се најдени во RE-COVER II испитувањето.



Средниот CrCL во RE-MEDY и RE-SONATE испитувањата бил 99.0 mL/min, односно 99.7 mL/min., 22.9% и 22.5% од пациентите имале CrCL > 50- < 80 mL/min, а 4.1% и 4.8% имале CrCL помеѓу 30 и 50 mL/min во RE-MEDY и RE-SONATE испитувањата.

Постари пациенти

Посебни фармакокинетски студии од фаза I со постари пациенти покажале покачување од 40-60% во AUC-то и повеќе од 25% во C_{max} споредбено со млади испитаници.

Ефектот на возраста врз експозицијата кон дабигатран бил потврден во студијата RE-LY со околу 31% повисоки концентрации кај испитаници ≥ 75 години и за околу 22% пониски нивоа кај испитаници < 65 години споредбено кај испитаници помеѓу 65 и 75 години (види дел 4.2 и 4.4).

Хепатална инсуфициенција

Не е забележана промена во експозицијата кон дабигатран кај 12 возрасни испитаници со умерена хепатална инсуфициенција (Child-Pugh B) споредбено со 12 контролни испитаници (види дел 4.2 и 4.4.).

Телесна тежина

Концентрациите на дабигатран биле околу 20% пониски кај возрасни пациенти со телесна тежина > 100 kg споредбено со оние со 50-100 kg. Најголемиот дел (80.8%) од испитаниците биле помеѓу ≥ 50 kg и < 100 kg со нејасна разлика. (види дел 4.2 и 4.4). Достапни се ограничени податоци кај возрасни пациенти < 50 kg.

Пол

Во студиите за примарна превенција на ВТЕ изложеноста кон лекот кај женски пациенти е околу 40-50% повисока отколку кај мажите и не се препорачува прилагодување на дозата.

Кај женски пациенти со атријална фибрилација имало 30% повисоки (средни вредности) и во тек на студијата) и пост-дозни концентрации. Не е потребно прилагодување на дозата (види дел 4.2).

Етничко потекло

Не се забележани клинички релевантни разлики помеѓу припадниците на белата раса, Афро-Американците, Шпаниците, Јапонците или Кинезите.

Фармакокинетски интеракции

In vitro студиите за интеракција не покажале било каква инхибиција или индукција на главните изоензими на цитохром P450. Ова било потврдено со *in vivo* студии кај здрави доброволци, кај кои не е покажана интеракција помеѓу овој третман и следните активни материи: аторвастатин (CYP3A4), дигоксин (интеракција со P-гликопротеинскиот транспортер) и диклофенак (CYP2C9).

Педијатриска популација

Орална примена на лекот дабигатрантексилат, према алгоритмот на дозирање дефиниран во протоколот, како исход ја имала изложеноста во рамките на распонот забележан кај возрасните со ДБТ/ПЕ. На основа на групните анализи на фармакокинетските податоци од студиите DIVERSITY и 1160.108, забележаните геометриски средни вредности на најниската изложеност биле 53,9 ng/mL, 63,0 ng/mL односно 99,1 ng/mL во групите на педијатриски пациенти со ВТЕ на возраст од 0 до < 2 години, 2 до < 12 години, односно 12 до < 18 години.

5.3 Претклинички податоци за сигурноста на лекот

Претклиничките податоци не покажуваат специјален ризик за луѓето врз основ на конвенционални студии за безбедносна фармакологија, токсичност при повторувани дози и генотоксичност.

Ефектите кои биле забележани во студии со повторувани дози биле поради појачаните фармакодинамски ефекти на дабигатран.

Ефект врз фертилноста кај женките е забележан во форма на намалување на имплантациите и покачување на преимплантациониот губиток при доза од 70 mg/kg (5 пати над плазматските експозициски нивоа кај пациентите). При дози кои се токсични за мајките (5-10 пати над плазматските експозициски нивоа кај пациентите), забележано е кај стаорци и зајаци намалување во феталната тежина и вијабилност заедно со зголемување на феталните варијации. Во пре- и пост-наталните студии, зголемување во феталниот морталитет е забележан при дози кои се токсични за гравидните женки (доза која одговара на плазма експозиција кое е 4 пати над она забележано кај пациентите).

Во испитувањата за јувенилна токсичност спроведена на стаорци Han Wistar, смртноста била поврзана со настани на крварење при слична изложеност, како што се оние изложености кај кои било забележано крварење кај возрасни животни. И кај возрасни и кај јувенилни стаорци се смета дека смртноста била во врска со прекумерната фармаколошка активност на дабигатран во комбинација со дејството на механичките сили во тек на дозирањето и ракувањето. Податоците од испитувањата на јувенилната токсичност не покажале на зголемена чувствителност во токсичноста, ниту на било која токсичност специфична за јувенилните животни.

Кај долгорочни токсиколошки студии кај стаорци и глвци, немало докази за тумороген потенцијал на дабигатран до максимални дози од 200 mg/kg.

Дабигатран, активната состојка дабигатран етексилат месилат, се задржува во надворешната средина.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенти

Содржина на капсулата

Винска киселина, акација (арапска гума), хипромелоза, диметикон 350, талк, хидроксипропилцелулоза.

Тело и капа на капсула

Карагенан, калиум хлорид, титаниум диоксид (E171), индигокармин, хипромелоза.

Црно мастило за принтање

Шелак, црн железен (III) оксид (C.I.77499) и калиум хидроксид.

6.2 Инкомпатибилност

Нема податоци.

6.3 Рок на траење

3 години.



6.4 Начин на чување

Да се чува во оригинално пакување поради заштита од влага.

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.5 Природа и содржина на пакување

Контактното пакување е алуминиум / алуминиум блистер деллив на поедниначни дози (10 x 1).

Надворешното пакување е сложлива картонска кутија која содржи три блистери делливи на поедниначни дози (3x(10x1)) – вкупно 30 капсули, тврди, или шест блистери делливи на поедниначни дози (6x(10x1)) – вкупно 60 капсули, тврди, упатство за пациентот и картица за предупредување за пациентот.

6.6 Посебни мерки за ракување и мерки на претпазливост при отстранување на неискористен лек односно отпаден материјал кој потекнува од лекот

Кога се земаат капсулите Pradaха, Ве молиме да се придржувате на следните инструкции:

- Треба да се одвои поединачниот блистер од блистер плочката по линијата на перфорација.
- Треба да се одлепи фолијата за да се извади капсулата
- Да не се притиска капсулата низ фолијата.
- Да не се отвора фолијата ако нема потреба да се зема капсула.

Отстранувањето на неискористениот лек односно отпаден материјал се врши согласно локалните прописи.

7.0 НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ЗЕГИН ДОО Скопје

ул.Народен Фронт бр.5-3/1, 1000 Скопје, Р. Северна Македонија.

8.0 БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Pradaха® капсула, тврда 30 x 110 mg: 11-5578/2 од 06.02.2017

Pradaха® капсула, тврда 60 x 110 mg: 11-5579/2 од 06.02.2017

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

Датум на првото одобрение за ставање на лекот во промет 30.12.2008

Датум на последното обновено одобрение 06.02.2017

10.0 ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

