

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dabigatran etexilat SaneXcel 75 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține 75 mg dabigatran etexilat (ca mesilat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule cu capac alb opac și corp alb opac, mărimea nr. 2 (lungime $17,7 \pm 0,6$ mm și lățime: $6,2 \pm 0,3$ mm) și imprimare cu negru cu „75”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase (TEV) la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală electivă de înlocuire completă a articulației șoldului sau genunchiului.

Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurente la pacienții copii și adolescenți, începând de la naștere și până la 18 ani.

Pentru formele de dozare adecvate vârstei, vezi pct. 4.2.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dabigatran etexilat SaneXcel capsule poate fi utilizat la adulți și pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 8 ani și peste, care pot înghiți capsulele întregi. Alte formulări de medicamente care conțin dabigatran etexilat în concentrații adecvate vârstei pot fi utilizate la copiii cu vârsta sub 12 ani, imediat ce copilul este capabil să înghită alimente moi.

Atunci când treceți de la o formă de prezentare la alta, este posibil să fie necesară modificarea dozei prescrise. Doza indicată în tabelul de dozare trebuie prescrisă în funcție de greutatea și vârsta copilului.

Prevenția primară a TEV în chirurgia ortopedică

Dozele recomandate de dabigatran etexilat și durata tratamentului pentru prevenția primară a TEV în chirurgia ortopedică sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1: Recomandări privind dozele și durata tratamentului pentru prevenția primară a TEV în chirurgia ortopedică

		Doza de întreținere începând cu prima zi după intervenția chirurgicală	Durata administrării dozei de întreținere
Pacienți care au suferit o intervenție chirurgicală electivă de înlocuire a articulației genunchiului	o capsulă de 110 mg dabigatran etexilat	220 mg dabigatran etexilat o dată pe zi prin administrarea a 2 capsule a câte 110 mg	10 zile
Pacienți care au suferit o intervenție chirurgicală electivă de înlocuire a articulației șoldului			28-35 zile
<u>Se recomandă reducerea dozei</u>			
Pacienți cu insuficiență renală moderată (clearance- ul creatininei ClCr 30-50 ml/minut)	o capsulă de 75 mg dabigatran etexilat	150 mg dabigatran etexilat o dată pe zi prin administrarea a 2 capsule a câte 75 mg	10 zile (intervenție chirurgicală de înlocuire a articulației genunchiului) sau 28-35 zile (intervenție chirurgicală de înlocuire a articulației șoldului)
Pacienți cărora li se administrează concomitent verapamil*, amiodaronă, chinidină			
Pacienți cu vârsta de 75 de ani sau peste			

*Pentru pacienții cu insuficiență renală moderată cărora li se administrează concomitent verapamil, vezi Grupe speciale de pacienți

În ambele tipuri de intervenții chirurgicale, dacă nu se realizează hemostaza, inițierea tratamentului trebuie amânată. Dacă tratamentul nu este inițiat în ziua intervenției chirurgicale, atunci tratamentul trebuie inițiat cu 2 capsule o dată pe zi.

Evaluarea funcției renale înainte de începerea tratamentului cu dabigatran etexilat și pe parcursul acestuia

La toți pacienții și mai ales la vârstnici (>75 ani), deoarece insuficiența renală poate fi frecventă la această grupă de vârstă:

Funcția renală trebuie evaluată prin calcularea clearance-ului creatininei (ClCr) înainte de inițierea tratamentului cu dabigatran etexilat pentru a exclude pacienții cu insuficiență renală severă (adică ClCr <30 ml/minut) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Funcția renală trebuie de asemenea evaluată atunci când apare suspiciunea de degradare a funcției renale pe parcursul tratamentului (de exemplu hipovolemie, deshidratare și în cazul administrării concomitente a anumitor medicamente).

Metoda care trebuie utilizată pentru estimarea funcției renale (ClCr în ml/minut) este metoda Cockcroft- Gault.

Doze omise

Se recomandă continuarea administrării dozelor de dabigatran etexilat rămase la aceeași oră în ziua următoare.

Nu trebuie administrate doze duble pentru a compensa dozele individuale omise.

Întreruperea administrării de dabigatran etexilat

Tratamentul cu dabigatran etexilat nu trebuie întrerupt fără a consulta medicul. Pacienții trebuie instruiți să se adreseze medicului curant în cazul în care manifestă simptome gastro-intestinale, de exemplu dispepsie (vezi pct. 4.8).

Modificarea tratamentului

De la tratamentul cu dabigatran etexilat la un anticoagulant parenteral:

Se recomandă păstrarea unui interval de 24 ore între administrarea ultimei doze și schimbarea de la tratamentul cu dabigatran etexilat la un anticoagulant parenteral (vezi pct. 4.5).

De la tratamentul cu un anticoagulant parenteral la dabigatran etexilat:

Tratamentul cu anticoagulant parenteral trebuie întrerupt și administrarea dabigatranului etexilat trebuie începută cu 0-2 ore anterior momentului administrării următoarei doze de tratament alternativ sau în momentul întreruperii acestuia în cazul tratamentelor continue (de exemplu heparină nefracționată (HNF) administrată intravenos) (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

La pacienți cu insuficiență renală severă (ClCr <30 ml/minut) tratamentul cu dabigatran etexilat este contraindicat (vezi pct. 4.3).

Se recomandă reducerea dozei în cazul pacienților cu insuficiență renală moderată (ClCr 30-50 ml/minut) (vezi tabelul 1 de mai sus și pct. 4.4 și 5.1).

Administrare concomitentă a dabigatranului etexilat cu inhibitori slabi spre moderați ai glicoproteinei P (gp-P), adică amiodaronă, chinidină sau verapamil

Doza trebuie redusă după cum se arată în tabelul 1 (vezi și pct. 4.4 și 4.5). În această situație, dabigatranul etexilat și aceste medicamente trebuie administrate concomitent.

La pacienții cu insuficiență renală moderată cărora li s-a administrat concomitent verapamil, trebuie luată în considerare o reducere a dozei de dabigatran etexilat la 75 mg pe zi (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Vârstnici

La pacienții vârstnici (>75 ani) se recomandă reducerea dozei (vezi tabelul 1 de mai sus și pct. 4.4 și 5.1).

Greutate

Experiența clinică este foarte limitată în cazul pacienților cu o greutate corporală <50 kg sau >110 kg la dozele recomandate. Având în vedere datele clinice și cinetice disponibile, nu sunt necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 5.2), dar se recomandă monitorizarea clinică atentă (vezi pct. 4.4).

Sex

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Nu există date relevante privind utilizarea dabigatranului etexilat la copii și adolescenți pentru indicația de prevenție primară a TEV la pacienți care au suferit o intervenție chirurgicală electivă de înlocuire completă a articulației șoldului sau genunchiului.

Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurente la pacienții copii și adolescenți

În cazul tratamentului TEV la pacienții copii și adolescenți, tratamentul trebuie început după tratamentul cu un anticoagulant administrat parenteral timp de cel puțin 5 zile. Pentru prevenirea TEV recurente, tratamentul trebuie început după tratamentul anterior.

Dabigatran etexilat capsule trebuie luat de două ori pe zi, o doză dimineața și o doză seara, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Intervalul dintre doze trebuie să fie, pe cât posibil, 12 ore. Doza recomandată de dabigatran etexilat capsule se bazează pe greutatea și vârsta pacientului, așa cum se arată în tabelul 2. Tabelul prezintă doze unice care trebuie administrate de două ori pe zi. Doza trebuie ajustată conform greutății și vârstei pe măsură ce tratamentul avansează.

Tabelul 2: Doze unice și totale zilnice de dabigatran etexilat, în miligrame (mg), în funcție de greutatea în kilograme (kg) și vârsta în ani a pacientului

Combi-nații de greutate/vârsta		Doza unică în mg	Doza totală zilnică în mg
Greutatea în kg	Vârsta în ani		
între 11 și <13	între 8 și <9	75	150
între 13 și <16	între 8 și <11	110	220
între 16 și <21	între 8 și <14	110	220
între 21 și <26	între 8 și <16	150	300
între 26 și <31	între 8 și <18	150	300
între 31 și <41	între 8 și <18	185	370
între 41 și <51	între 8 și <18	220	440
între 51 și <61	între 8 și <18	260	520
între 61 și <71	între 8 și <18	300	600
între 71 și <81	între 8 și <18	300	600
>81	între 10 și <18	300	600

Doze unice care necesită combinații cu mai mult de o capsulă:

- 300 mg: două capsule de 150 mg sau patru capsule de 75 mg
- 260 mg: o capsulă de 110 mg plus o capsulă de 150 mg sau o capsulă de 110 mg plus două capsule de 75 mg
- 220 mg: sub forma a două capsule de 110 mg
- 185 mg: sub forma unei capsule de 75 mg plus o capsulă de 110 mg
- 150 mg: sub forma unei capsule de 150 mg sau a două capsule de 75 mg

Evaluarea funcției renale înainte de începerea tratamentului și pe parcursul acestuia

Înainte de începerea tratamentului, trebuie să se calculeze rata de filtrare glomerulară estimată (RFGe) folosind formula Schwartz (metodă utilizată pentru evaluarea creatininei care trebuie verificată împreună cu laboratorul local).

Tratamentul cu dabigatran etexilat este contraindicat la pacienți copii și adolescenți cu o valoare a RFGe <50 ml/minut și 1,73 m² (vezi pct. 4.3).

Pacienții cu o valoare a RFGe ≥50 ml/minut și 1,73 m² trebuie tratați cu o doză conformă tabelului 2.

Funcția renală trebuie evaluată pe parcursul tratamentului în anumite situații clinice unde există suspiciunea că funcția renală poate fi afectată sau deteriorată (de exemplu hipovolemie, deshidratare și în cazul administrării concomitente a anumitor medicamente etc.).

Durata de utilizare

Durata tratamentului trebuie individualizată, pe baza evaluării raportului risc-beneficiu.

Doze omise

O doză omisă de dabigatran etexilat poate fi încă administrată într-un interval de timp de până la 6 ore înainte de următoarea doză. Dacă au rămas mai puțin de 6 ore înainte de administrarea următoarei doze planificate, doza omisă nu mai trebuie administrată.

Nu trebuie niciodată administrată o doză dublă pentru a compensa dozele individuale omise.

Întreruperea administrării de dabigatran etexilat

Tratamentul cu dabigatran etexilat nu trebuie întrerupt fără a consulta medicul. Pacienții sau îngrijitorii trebuie instruiți să se adreseze medicului curant în cazul în care pacientul manifestă simptome gastrointestinale, de exemplu dispepsie (vezi pct. 4.8).

Modificarea tratamentului

De la tratamentul cu dabigatran etexilat la un anticoagulant parenteral:

Se recomandă păstrarea unui interval de 12 ore între administrarea ultimei doze și schimbarea de la tratamentul cu dabigatran etexilat la un anticoagulant parenteral (vezi pct. 4.5).

De la tratamentul cu un anticoagulant parenteral la dabigatran etexilat:

Tratamentul cu anticoagulant parenteral trebuie întrerupt și administrarea dabigatranului etexilat trebuie începută cu 0-2 ore anterior momentului administrării următoarei doze de tratament alternativ sau în momentul întreruperii acestuia în cazul tratamentelor continue (de exemplu heparină nefracționată (HNF) administrată intravenos) (vezi pct. 4.5).

De la tratamentul cu dabigatran etexilat la antagoniști ai vitaminei K (AVK):

Pacienții trebuie să înceapă administrarea de AVK cu 3 zile înainte de a întrerupe administrarea dabigatranului etexilat.

Deoarece dabigatranul etexilat poate afecta valoarea raportului internațional normalizat (INR), testele INR vor reflecta mai bine efectul AVK numai după oprirea timp de minimum 2 zile a administrării dabigatranului etexilat. În această perioadă de timp valorile INR trebuie interpretate cu prudență.

De la tratamentul cu AVK la dabigatran etexilat:

Tratamentul cu AVK trebuie oprit. Dabigatranul etexilat poate fi administrat de îndată ce INR este <2,0.

Mod de administrare

Acest medicament este indicat administrării orale.

Capsulele pot fi administrate cu sau fără alimente. Capsulele trebuie înghițite întregi cu un pahar cu apă, pentru a ușura transferul către stomac.

Pacienții trebuie instruiți să nu deschidă capsula deoarece acest lucru poate crește riscul de sângerare (vezi pct. 5.2 și 6.6).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1

Insuficiență renală severă (ClCr <30 ml/minut) la pacienții adulți

Valoare a RFGe <50 ml/minut și 1,73 m² la pacienții copii și adolescenți

Sângerări active semnificative din punct de vedere clinic

Leziuni sau afecțiuni, dacă sunt considerate un factor de risc important pentru sângerări majore.

Acestea pot include ulceratii gastro-intestinale curente sau recente, prezență a neoplasmului malign cu

Risc crescut de sângerare, leziuni recente la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenții

chirurgicale cerebrale, spinale sau oftalmologice recente, sângerări intracraniene recente, varice

esofagiene prezente sau suspectate, malformații arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii

vasculare majore intraspinale sau intracerebrale

Tratamentul concomitent cu orice alte anticoagulante, de exemplu heparine nefracționate (HNF),

heparine cu masă moleculară mică (enoxaparină, dalteparină, etc), derivați heparinici (fondaparinux

etc), anticoagulante orale (warfarină, rivaroxaban, apixaban, etc), cu excepția unor situații specifice.

Acestea sunt atunci când se modifică tratamentul anticoagulant (vezi pct. 4.2), atunci când HNF sunt

administrare în dozele necesare pentru a menține funcțional cateterul venos central sau cateterul

arterial sau atunci când HNF sunt administrate în timpul ablației prin cateter pentru fibrilație atrială

(vezi pct. 4.5)

Insuficiență hepatică sau boală hepatică la care se așteaptă un impact asupra supraviețuirii

Tratament concomitent cu următorii inhibitori puternici ai gp-P: ketoconazol cu administrare

sistemică, ciclosporină, itraconazol, dronedaronă și combinația în doze fixe glecaprevir/pibrentasvir

(vezi pct. 4.5)

Proteză valvulară cardiacă mecanică ce necesită tratament cu anticoagulante (vezi pct. 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Risc hemoragic

Dabigatranul etexilat trebuie utilizat cu precauție în afecțiunile cu risc crescut de sângerare sau la administrarea concomitentă de medicamente care afectează hemostaza prin inhibarea agregării plachetare.

Sângerarea în timpul tratamentului poate avea orice localizare. Scăderea inexplicabilă a valorilor hemoglobinei și/sau a hematocritului sau a tensiunii arteriale trebuie să conducă la căutarea sursei sângerării.

Pentru pacienții adulți aflați în situații în care viața pacientului este în pericol sau în cazul unor sângerări necontrolate, atunci când este necesară oprirea rapidă a efectului anticoagulant al dabigatranului, este disponibil agentul specific de neutralizare idarucizumab. Eficacitatea și siguranța idarucizumabului nu au fost stabilite la pacienții copii și adolescenți. Hemodializa poate îndepărta dabigatranul. La pacienții adulți, alte opțiuni posibile sunt sângele integral proaspăt sau plasma congelată proaspătă, concentrat de factor de coagulare (activat sau neactivat), concentrat de factor VIIa recombinant sau concentrat trombocitar (vezi și pct. 4.9).

Administrarea inhibitorilor agregării plachetare, de exemplu clopidogrel și acid acetilsalicilic (AAS) sau a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), precum și prezența esofagitei, gastritei sau a refluxului gastro-esofagian cresc riscul de apariție a sângerării gastro-intestinale.

Factori de risc

Tabelul 3 prezintă sumar factorii ce pot crește riscul de apariție a sângerărilor.

Tabelul 3: Factori ce pot crește riscul de apariție a hemoragiilor

	Factor de risc
Factori farmacodinamici și farmacocinetici	Vârsta ≥ 75 ani
Factori care cresc concentrațiile plasmatice de dabigatran	Majori: Insuficiență renală moderată la pacienții adulți (ClCr 30-50 ml/minut) Inhibitori gp-P puternici (vezi pct. 4.3 și 4.5) Administrare concomitentă de inhibitor gp-P slab până la moderat (de exemplu amiodaronă, verapamil, chinidină și ticagrelor; vezi pct. 4.5) Minori: Greutate corporală mică (<50 kg) la pacienții adulți
Interacțiuni farmacodinamice (vezi pct. 4.5)	AAS și alți inhibitori ai agregării plachetare, de exemplu clopidogrel AINS ISRS sau INRS Alte medicamente care pot afecta hemostaza
Afecțiuni/proceduri care implică un risc hemoragic deosebit	Tulburări de coagulare congenitale sau dobândite Trombocitopenie sau tulburări ale funcției plachetare Biopsie recentă, traumatism major Endocardită bacteriană Esofagită, gastrită sau reflux gastroesofagian

Datele disponibile referitoare la pacienții adulți cu greutatea corporală <50 kg sunt limitate (vezi pct. 5.2).

Utilizarea concomitentă de dabigatran etexilat și inhibitori ai gp-P nu a fost studiată la pacienții copii și adolescenți, însă poate crește riscul de sângerare (vezi pct. 4.5).

Precauții și abordarea terapeutică a riscului hemoragic

Pentru abordarea terapeutică a complicațiilor hemoragice, vezi și pct. 4.9.

Evaluarea raportului risc-beneficiu

Prezența leziunilor, afecțiunilor, procedurilor și/sau tratamentului farmacologic (cum este administrarea de medicamente AINS, ISRS și INRS, vezi pct. 4.5) cu un risc de sângerare majoră semnificativ crescut necesită o evaluare atentă a raportului risc-beneficiu. Dabigatranul etexilat trebuie administrat numai dacă beneficiile depășesc riscul de sângerare.

Sunt disponibile date clinice limitate de la pacienții copii și adolescenți cu factori de risc, care includ pacienții cu meningită activă, encefalită și abces intracranian (vezi pct. 5.1). La acești pacienți, dabigatranul etexilat trebuie administrat numai dacă se anticipează că beneficiile depășesc riscul de sângerare.

Monitorizare clinică atentă

Observarea atentă a semnelor de sângerare sau a anemiei este recomandată pe tot parcursul perioadei de tratament, în special în cazul în care factorii de risc sunt asociați (vezi tabelul 3 de mai sus). Este necesară prudență specială în cazul administrării dabigatranului etexilat concomitent cu verapamil, amiodaronă, chinidină sau claritromicină (inhibitori gp-P) și în special în cazul apariției sângerărilor, mai ales la pacienți cu funcție renală redusă (vezi pct. 4.5). Observarea atentă a semnelor de sângerare este recomandată la pacienții tratați concomitent cu AINS (vezi pct. 4.5).

Întreruperea administrării de dabigatran etexilat

Pacienții care dezvoltă insuficiență renală acută trebuie să întrerupă tratamentul cu dabigatran etexilat (vezi și pct. 4.3).

Atunci când apar sângerări severe, tratamentul trebuie întrerupt și căutată sursa sângerării și poate fi avută în vedere la pacienții adulți utilizarea agentului specific de neutralizare (idarucizumab). Eficacitatea și siguranța idarucizumabului nu au fost stabilite la pacienții copii și adolescenți. Hemodializa poate îndepărta dabigatranul.

Utilizarea de inhibitori ai pompei de protoni

Poate fi avută în vedere administrarea unui inhibitor al pompei de protoni (IPP) pentru prevenirea sângerărilor gastro-intestinale. În cazul pacienților copii și adolescenți, trebuie respectate recomandările de prescriere locale pentru inhibitorii pompei de protoni.

Parametrii de laborator privind coagularea

Cu toate că, în general, administrarea acestui medicament nu necesită monitorizarea de rutină a efectului anticoagulant, măsurarea efectului de anticoagulare legat de administrarea de dabigatran poate fi utilă pentru detectarea expunerii excesive la dabigatran în prezența factorilor de risc adiționali. Teste ca timpul de trombină diluată (dTT), timpul de coagulare ecarin (ECT) și testul timpului de tromboplastină parțial activată (aPTT) pot furniza informații utile, dar rezultatele lor trebuie interpretate cu precauție din cauza variabilității între teste (vezi pct. 5.1). Testul privind raportul internațional normalizat (INR) este neconcludent la pacienții cărora li se administrează dabigatran etexilat și au fost raportate creșteri fals pozitive ale INR-ului. Din această cauză, nu trebuie efectuate teste INR. Tabelul 4 indică acele valori de bază ale rezultatelor testelor pentru pacienții adulți care pot fi asociate cu un risc crescut de sângerare. Valorile de bază respective la pacienții copii și adolescenți nu sunt cunoscute (vezi pct. 5.1).
Tabelul 4: Valori de bază ale rezultatelor testelor pentru pacienții adulți care pot fi asociate cu un risc crescut de sângerare

Test (valoarea de bază)	Prag
dTT [ng/ml]	>67
ECT [x-ori limita superioară a normalului]	Nu există date
aPTT [x-ori limita superioară a normalului]	>1,3
INR	Nu trebuie efectuat

Utilizarea medicamentelor fibrinolitice pentru tratamentul accidentului vascular cerebral ischemic acut
Poate fi avută în vedere utilizarea medicamentelor fibrinolitice pentru tratamentul accidentului vascular ischemic acut dacă pacientul prezintă un dTT, ECT sau un aPTT care nu depășesc limita superioară a valorilor normale (LSVN) conform limitei de referință locale. Intervenții chirurgicale sau proceduri
Pacienții tratați cu dabigatran etexilat supuși unor intervenții chirurgicale sau unor proceduri invazive prezintă un risc crescut de apariție a sângerărilor. De aceea, efectuarea intervențiilor chirurgicale poate necesita întreruperea temporară a tratamentului cu dabigatran etexilat.
Întreruperea temporară a tratamentului trebuie efectuată cu precauție și este necesară monitorizarea terapiei anticoagulante. La pacienți cu insuficiență renală, clearance-ul dabigatranului poate fi mai prelungit (vezi pct. 5.2). Acest aspect trebuie luat în considerare înaintea oricărei proceduri. În astfel de situații poate fi utilă efectuarea unui test de coagulare pentru a stabili dacă hemostaza este încă afectată (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Intervenții chirurgicale sau proceduri de urgență

Administrarea dabigatranului etexilat trebuie întreruptă temporar. Atunci când este necesară neutralizarea rapidă a efectului anticoagulant al dabigatranului, pentru pacienții adulți, este disponibil agentul specific de neutralizare (idarucizumab). Eficacitatea și siguranța idarucizumabului nu au fost stabilite la pacienții copii și adolescenți. Hemodializa poate îndepărta dabigatranul. Tratamentul de neutralizare a efectului dabigatranului expune pacienții la riscul trombotic al patologiei subiacente. Tratamentul cu dabigatran etexilat poate fi reinițiat la 24 de ore de la administrarea idarucizumabului, dacă pacientul este stabil clinic și a fost atinsă starea adecvată de hemostază.

Intervenții chirurgicale/proceduri subacute

Administrarea dabigatranului etexilat trebuie întreruptă temporar. O operație/intervenție trebuie amânată, dacă este posibil, cu cel puțin 12 ore după administrarea ultimei doze. Dacă intervenția chirurgicală nu poate fi amânată, riscul de sângerare poate fi crescut. Riscul apariției sângerării trebuie evaluat în comparație cu caracterul urgent al intervenției. Intervenții chirurgicale electivă
Dacă este posibil, administrarea dabigatranului etexilat trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte de procedurile invazive sau chirurgicale. La pacienți cu risc crescut de sângerare sau în cazul intervențiilor chirurgicale majore, când poate fi necesară hemostaza completă, trebuie avută în vedere întreruperea administrării dabigatranului etexilat cu cel puțin 2-4 zile înaintea intervenției. Tabelul 5 prezintă concis regulile care trebuie aplicate la întreruperea tratamentului cu dabigatran înainte de efectuarea unor proceduri invazive sau chirurgicale la pacienții adulți.

Tabelul 5: Regulile care trebuie aplicate la întreruperea tratamentului înainte de efectuarea unor proceduri invazive sau chirurgicale la pacienții adulți

Funcție renală (CICr în ml/minut)	Timp de înjumătățire estimativ (ore)	Administrarea dabigatranului etexilat trebuie oprită înainte de intervenția chirurgicală electivă	
		Risc crescut de sângerare sau intervenție chirurgicală majoră	Risc normal
≥80	~ 13	2 zile înainte	24 ore înainte
≥50-<80	~ 15	2-3 zile înainte	1-2 zile înainte
≥30-<50	~ 18	4 zile înainte	2-3 zile înainte (>48 ore)

Regulile care trebuie aplicate la întreruperea tratamentului înainte de efectuarea unor proceduri invazive sau chirurgicale la pacienții copii și adolescenți sunt rezumate în Tabelul 6.

Tabelul 6: Regulile care trebuie aplicate la întreruperea tratamentului înainte de efectuarea unor proceduri invazive sau chirurgicale la pacienții copii și adolescenți

Funcție renală (RFGe în ml/minut și 1,73 m ²)	Oprirea dabigatranului înainte de intervenția chirurgicală elective
>80	24 ore înainte
50 – 80	2 zile înainte
<50	Acești pacienți nu au fost studiați (vezi pct. 4.3).

Anestezie rahidiană/anestezie epidurală/puncție lombară

Proceduri precum anestezia rahidiană pot necesita funcție hemostatică completă.

Riscul apariției hematoamelor spinale sau epidurale poate fi mai mare în cazul puncțiilor traumatiche sau repetate și prin utilizarea prelungită a cateterelor epidurale. După îndepărtarea unui cateter, trebuie să treacă un interval de cel puțin 2 ore înainte de administrarea primei doze de dabigatran etexilat. Acești pacienți necesită monitorizarea frecventă a semnelor și simptomelor neurologice și a simptomelor unui posibil hematom spinal sau epidural.

Faza postoperatorie

Administrarea dabigatranului etexilat trebuie reluată după o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală imediat ce permite situația clinică și este restabilită hemostaza adecvată.

Pacienții cu risc de sângerare sau pacienții cu risc de supraexpunere, în special cei cu funcție renală redusă (vezi și Tabelul 3), trebuie tratați cu prudență (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Pacienți cu risc crescut de mortalitate operatorie și cu factori de risc intrinseci pentru evenimente tromboembolice

Datele privind siguranța și eficacitatea utilizării dabigatranului etexilat sunt limitate la acești pacienți și, ca urmare, aceștia trebuie tratați cu prudență.

Intervenție chirurgicală pentru fractura de șold

Nu există date disponibile privind administrarea dabigatranului etexilat la pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală pentru fractură de șold. Ca urmare, tratamentul nu este recomandat.

Insuficiență hepatică

Pacienții cu valori crescute ale enzimelor hepatice >2 ori LSVN au fost excluși din studiile principale. Nu sunt disponibile date privind administrarea la această grupă de pacienți și, de aceea, administrarea dabigatranului etexilat la această grupă de pacienți nu este recomandată. În insuficiența hepatică sau boala hepatică la care se așteaptă un impact asupra supraviețuirii, administrarea este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Interacțiuni cu inductori ai gp-P

Este de așteptat ca administrarea concomitentă a unor inductori ai gp-P să producă o scădere a concentrației plasmatice a dabigatranului și de aceea administrarea acestora trebuie evitată (vezi pct. 4.5 și 5.2).

Pacienți cu sindrom antifosfolipidic

Anticoagulantele orale cu acțiune directă (AOAD), incluzând dabigatran etexilat, nu sunt recomandate la pacienții cu antecedente de tromboză diagnosticată cu sindrom antifosfolipidic. În special la pacienții care prezintă teste triplu pozitive (la anticoagulant lupic, anticorpi anticardiolipinici și anticorpi anti-beta 2-glicoproteina I), tratamentul cu AOAD poate fi asociat cu frecvențe mai mari ale evenimentelor trombotice recurente, comparativ cu terapia cu antagoniști ai vitaminei K.

Pacienți cu neoplasme active (TEV la copii și adolescenți)

Datele privind eficacitatea și siguranța pentru pacienți copii și adolescenți cu neoplasme active sunt limitate.

Copii și adolescenți

Pentru unele grupe foarte specifice de pacienți copii și adolescenți, de exemplu pacienții cu boală a intestinului subțire în care absorbția poate fi afectată, trebuie luată în considerare utilizarea unui anticoagulant administrat pe cale parenterală.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni privind transportorul

Dabigatranul etexilat este un substrat pentru transportorul de eflux al gp-P. Se așteaptă ca administrarea concomitentă de inhibitori ai gp-P (vezi tabelul 7) să producă o creștere a concentrațiilor plasmatiche de dabigatran.

În cazul în care nu este menționat altfel, în cazul administrării concomitente a dabigatranului etexilat cu inhibitori puternici ai gp-P este necesară monitorizare clinică atentă (în vederea decelării semnelor de sângerare sau anemie). Poate fi necesară reducerea dozei în asocieră cu unii inhibitori ai gp-P (vezi pct. 4.2, 4.3, 4.4 și 5.1).

Tabelul 7: Interacțiuni privind transportorul

<i>Inhibitori ai gp-P</i>	
<i>Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3)</i>	
Ketoconazol	Administrarea de ketoconazol crește valorile totale ale ASC _{0-∞} și C _{max} pentru dabigatran de 2,38 ori, respectiv de 2,35 ori după o doză orală unică de 400 mg și de 2,53 ori, respectiv de 2,49 ori după multiple administrări orale de 400 mg ketoconazol o dată pe zi.
Dronedaronă	Atunci când dabigatranul etexilat și dronedaronă sunt administrate în același timp, valorile ASC _{0-∞} și C _{max} ale dabigatranului total cresc de aproximativ 2,4 ori, respectiv de 2,3 ori, după mai multe administrări de doze de dronedaronă 400 mg de două ori pe zi și de 2,1 ori, respectiv 1,9 ori după administrarea unei doze unice de 400 mg.
Îtraconazol, ciclosporină	Pe baza rezultatelor <i>in vitro</i> poate fi de așteptat un efect similar cu al ketoconazolului.
Glecaprevir / pibrentasvir	S-a demonstrat că utilizarea concomitentă de dabigatran etexilat cu combinația în doze fixe a inhibitorilor gp-P glecaprevir/pibrentasvir determină creșterea expunerii la dabigatran și poate crește riscul de sângerare.
<i>Utilizarea concomitentă nu este recomandată</i>	
Tacrolimus	A fost evidențiat că tacrolimusul are <i>in vitro</i> un efect inhibitor asupra gp-P similar cu itraconazolul și ciclosporina. Dabigatranul etexilat nu a fost studiat din punct de vedere clinic împreună cu tacrolimusul. Cu toate acestea, datele clinice limitate cu un alt substrat al gp-P (everolimus) sugerează că efectul inhibitor al gp-P exercitat de tacrolimus este mai slab decât acela observat la inhibitorii puternici ai gp-P.
<i>Este necesară prudență în cazul utilizării concomitente (vezi pct. 4.2 și 4.4)</i>	
Verapamil	Când dabigatranul etexilat (150 mg) a fost administrat pe cale orală concomitent cu verapamil, C _{max} și ASC ale dabigatranului au fost crescute, dar amplitudinea acestor modificări diferă în funcție de momentul administrării și forma farmaceutică a verapamilului (vezi pct. 4.2 și 4.4). Cea mai mare creștere a expunerii la dabigatran a fost observată odată cu prima doză de verapamil cu eliberare imediată administrată cu o oră înainte de administrarea dabigatranului etexilat (creșterea C _{max} de aproximativ 2,8 ori și a ASC de aproximativ 2,5 ori). Efectul a fost progresiv descrescător odată cu administrarea unei forme cu eliberare prelungită (creșterea C _{max} de aproximativ

	1,9 ori și a ASC de aproximativ 1,7 ori) sau administrarea de doze repetate de verapamil (creșterea C_{max} de aproximativ 1,6 ori și a ASC de aproximativ 1,5 ori). Nu a fost observată nicio interacțiune semnificativă la administrarea verapamilului în interval de 2 ore după dabigatran etexilat (creșterea C_{max} de aproximativ 1,1 ori și a ASC de aproximativ 1,2 ori). Acest lucru se explică prin absorbția completă a dabigatranului după 2 ore (vezi pct. 4.4).
Amiodaronă	Când dabigatranul etexilat a fost administrat în asociere cu o doză orală unică de amiodaronă 600 mg, mărimea și viteza de absorbție a amiodaronei și a metabolitului său activ, DEA, nu au fost modificate semnificativ. ASC și C_{max} ale dabigatranului au fost crescute de aproximativ 1,6 ori, respectiv 1,5 ori. Având în vedere timpul lung de înjumătățire plasmatică al amiodaronei, posibilitatea unei interacțiuni poate exista câteva săptămâni după întreruperea administrării amiodaronei (vezi pct. 4.2 și 4.4).
Chinidină	Chinidina a fost administrată în doze de 200 mg la interval de două ore până la o doză totală de 1000 mg. Dabigatranul etexilat a fost administrat de două ori pe zi timp de trei zile consecutiv, în cea de-a treia zi cu sau fără chinidină. La administrarea concomitentă a chinidinei, parametrii $ASC_{\tau,ss}$ și $C_{max,ss}$ au crescut în medie de 1,53 ori și respectiv 1,56 ori (vezi pct. 4.2 și 4.4).
Claritromicină	La administrarea concomitentă de claritromicină (500 mg de două ori pe zi) și dabigatran etexilat la voluntari sănătoși a fost observată o creștere a ASC de aproximativ 1,19 ori și a C_{max} de aproximativ 1,15 ori.
Ticagrelor	La administrarea concomitentă a unei doze unice de 75 mg dabigatran etexilat cu o doză de încărcare de 180 mg ticagrelor, ASC și C_{max} ale dabigatranului au crescut de 1,73 ori și respectiv 1,95 ori. După administrarea de doze multiple de ticagrelor 90 mg de două ori pe zi, expunerea la dabigatran a crescut de 1,56 ori și respectiv 1,46 ori pentru C_{max} și ASC. Administrarea concomitentă a unei doze de încărcare de 180 mg ticagrelor și 110 mg dabigatran etexilat (la starea de echilibru) a crescut $ASC_{\tau,ss}$ și $C_{max,ss}$ ale dabigatranului etexilat de 1,49 ori și respectiv 1,65 ori comparativ cu administrarea dabigatranului etexilat în monoterapie. La administrarea unei doze de încărcare de 180 mg ticagrelor după 2 ore de la administrarea a 110 mg dabigatran etexilat (la starea de echilibru), creșterea $ASC_{\tau,ss}$ și $C_{max,ss}$ ale dabigatranului etexilat a fost redusă la 1,27 ori și respectiv 1,23 ori comparativ cu administrarea dabigatranului etexilat în monoterapie. Această administrare eșalonată este administrarea recomandată pentru inițierea ticagrelorului cu o doză de încărcare. Administrarea concomitentă a 90 mg ticagrelor de două ori pe zi (doza de întreținere) cu 110 mg dabigatran etexilat crește $ASC_{\tau,ss}$ și $C_{max,ss}$ ajustate de 1,26 ori și respectiv 1,29 ori, comparativ cu dabigatranul etexilat administrat în monoterapie.
Posaconazol	Posaconazolul are, de asemenea, efect inhibitor asupra gp-P până la un punct, dar acest aspect nu a fost studiat clinic. Administrarea concomitentă a dabigatranului etexilat cu posaconazol trebuie făcută cu prudență.
<u>Inductori ai gp-P</u>	
<i>Utilizarea concomitentă trebuie evitată.</i>	
de exemplu rifampicină, sunătoare (Hypericum perforatum),	Administrarea concomitentă se așteaptă să producă o scădere a concentrațiilor de dabigatran. Predozarea inductorului rifampicină la o doză de 600 mg o dată pe zi timp de 7 zile a diminuat concentrația plasmatică maximă totală a dabigatranului și

carbamazepină sau fenitoină	expunerea totală cu 65,5% și respectiv 67%. Efectul inductor a fost scăzut rezultând o expunere la dabigatran apropiată referinței în ziua 7 după întreruperea tratamentului cu rifampicină. Nu s-a observat nicio creștere consecutivă a biodisponibilității în următoarele 7 zile.
<i>Inhibitori de protează, de exemplu ritonavir</i>	
<i>Utilizarea concomitentă nu este recomandată</i>	
de exemplu ritonavir și combinațiile sale cu alți inhibitori de proteaze	Acestea influențează gp-P (fie sub formă de inhibitori, fie ca inductori). Acțiunea acestora nu a fost studiată și, de aceea, nu se recomandă administrarea lor concomitent cu dabigatran etexilat.
<i>Substratul gp-P</i>	
Digoxină	Când dabigatranul etexilat a fost administrat concomitent cu digoxină, într-un studiu efectuat la 24 de subiecți sănătoși, nu s-au observat modificări în expunerea la digoxină și nici modificări relevante clinic în expunerea la dabigatran.

Medicamente anticoagulante și antiagregante plachetare

Nu există date sau există experiență limitată în cazul următoarelor tratamente care pot crește riscul de sângerare atunci când sunt administrate concomitent cu dabigatran etexilat: anticoagulante, cum sunt heparine nefracționate (HNF), heparine cu masă moleculară mică (HMMM) și derivați de heparină (fondaparinux, desirudină), medicamente trombolitice și antagoniști ai vitaminei K, rivaroxaban sau alte anticoagulante orale (vezi pct. 4.3) și alte medicamente antiagregante plachetare, cum sunt antagoniști ai receptorilor GPIIb/IIIa, ticlopidină, prasugrel, ticagrelor, dextran și sulfpirazonă (vezi pct. 4.4).

HNF poate fi administrată în doze necesare pentru menținerea unui cateter venos central sau arterial neobliterat sau în timpul ablației prin cateter pentru fibrilație atrială (vezi pct. 4.3).

Tabelul 8: Interacțiuni cu medicamente anticoagulante și antiagregante plachetare

AINS	S-a demonstrat că AINS administrate ca analgezice pentru o perioadă scurtă de timp nu se asociază cu un risc crescut de sângerare atunci când au fost administrate concomitent cu dabigatranul etexilat. Utilizarea de lungă durată a AINS în cadrul unui studiu clinic de fază III care a comparat dabigatranul cu warfarina pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu fibrilație atrială (RE-LY) a crescut riscul de sângerare cu aproximativ 50% atât pentru dabigatran, cât și pentru warfarină.
Clopidogrel	Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși tineri de sex masculin, administrarea concomitentă de dabigatran etexilat și clopidogrel nu a produs o prelungire suplimentară a timpilor de sângerare la nivelul capilarelor comparativ cu administrarea clopidogrelului în monoterapie. În plus, $ASC_{\tau,ss}$ și $C_{max,ss}$ și măsurătorile parametrilor de coagulare pentru efectul dabigatranului sau inhibarea agregării plachetare ca măsură a efectului clopidogrelului au rămas în esență nemodificate comparând tratamentul asociat cu monoterapia. La o doză de încărcare de 300 mg sau 600 mg clopidogrel $ASC_{\tau,ss}$ și $C_{max,ss}$ ale dabigatranului s-au mărit cu aproximativ 30-40% (vezi pct. 4.4).
AAS	Administrarea concomitentă de AAS și 150 mg dabigatran etexilat de două ori pe zi poate crește riscul pentru orice sângerare de la 12% la 18% și 24% cu 81 mg și respectiv 325 mg AAS (vezi pct. 4.4).
HMMM	Administrarea concomitentă a HMMM, cum sunt de exemplu enoxaparina și dabigatranul etexilat, nu a fost investigată în mod specific. După trecerea de la tratamentul de 3 zile cu o doză unică de 40 mg enoxaparină pe zi, administrată s.c., la

	24 ore după administrarea ultimei doze de enoxaparină expunerea la dabigatran a fost ușor mai scăzută decât după administrarea în monoterapie a dabigatranului etexilat (doză unică de 220 mg). După administrarea dabigatranului etexilat cu un tratament prealabil cu enoxaparină a fost observată o activitate anti-FXa/FIIa mai accentuată comparativ cu cea observată după tratamentul cu dabigatran etexilat în monoterapie. Se consideră că acest lucru se datorează efectului de carry-over (rezidual) al tratamentului cu enoxaparină și este considerat nesemnificativ din punct de vedere clinic. Alte teste de anticoagulare legate de tratamentul cu dabigatran nu au fost modificate semnificativ de tratamentul prealabil cu enoxaparină.
--	--

Alte interacțiuni

Tabelul 9: Alte interacțiuni

<i>Inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei (ISRS) sau inhibitori selectivi de recaptare a serotonin-norepinefrinei (INRS)</i>	
ISRS, INRS	ISRS și INRS au crescut riscul de apariție a sângerărilor la toate grupurile de tratament dintr-un studiu clinic de fază III în care dabigatranul a fost comparat cu warfarina pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienți cu fibrilație atrială (RE-LY).
<i>Substanțe care influențează pH-ul gastric</i>	
Pantoprazol	Când dabigatran etexilat a fost administrat concomitent cu pantoprazol, s-a observat o scădere de aproximativ 30% a ASC a dabigatranului. În studiile clinice, pantoprazolul și alți inhibitori ai pompei de protoni (IPP) au fost administrați concomitent cu dabigatran etexilat, iar acest tratament cu IPP nu a părut să reducă eficacitatea dabigatran etexilat.
Ranitidină	Administrarea ranitidinei împreună cu dabigatran etexilat nu a avut niciun efect clinic relevant asupra procentului absorbției dabigatranului.

Interacțiuni legate de profilul metabolic al dabigatranului etexilat și al dabigatranului

Dabigatranul etexilat și dabigatranul nu sunt metabolizate de sistemul enzimatic al citocromului P450 și nu au efecte *in vitro* asupra izoenzimelor citocromului uman P450. Prin urmare, nu se așteaptă interacțiuni medicamentoase în cazul dabigatranului.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei în perioada fertilă

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să evite sarcina pe durata tratamentului cu dabigatran etexilat.

Sarcina

Există un volum limitat de date privind utilizarea dabigatran etexilat la femeile gravide.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Dabigatran etexilat nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât în cazul în care este absolut necesar.

Alăptarea

Nu există date clinice privind efectul dabigatranului asupra nou născuților pe durata alăptării. Pe toată durata tratamentului cu dabigatran etexilat se va întrerupe alăptarea.

Fertilitatea

Nu există date disponibile la om.

În studiile efectuate la animale privind efectele asupra fertilității la femele a fost observată o scădere a implantărilor și o creștere a pierderii preimplantare la doze de 70 mg/kg (reprezentând o expunere

plasmatică de 5 ori mai mare decât expunerea la pacienți). Nu au fost observate alte efecte asupra fertilității la femele.

Nu s-a observat niciun efect asupra fertilității la masculi. La doze maternotoxice (reprezentând o expunere plasmatică de 5-10 ori mai mare decât expunerea la pacienți) a fost observată o scădere a masei corporale fetale și a viabilității embriofetale precum și o creștere a malformațiilor fetale la șobolani și iepuri. În studiile pre- și post-natale a fost observată o creștere a mortalității fetale la doze care au fost toxice pentru femelele gestante (o doză corespunzătoare unui nivel de expunere plasmatică de 4 ori mai mare decât expunerea la pacienți).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Dabigatranul etexilat nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Dabigatranul etexilat a fost evaluat în cadrul studiilor clinice, în ansamblu, la aproximativ 64000 pacienți; dintre aceștia, aproximativ 35000 pacienți au fost tratați cu dabigatran etexilat.

În studiile controlate activ privind prevenția TEV, 6684 pacienți au fost tratați cu dabigatran etexilat 150 mg sau 220 mg pe zi.

Cele mai frecvent raportate evenimente sunt sângerările, apărând la aproximativ 14% dintre pacienți; frecvența sângerărilor majore (incluzând sângerări la nivelul plăgii) este mai mică de 2%.

Deși rare ca frecvență în studiile clinice, pot să apară sângerări majore sau severe și indiferent de locul sângerării, pot avea ca rezultat invaliditate, evenimente care pun viața în pericol sau chiar deces.

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Tabelul 10 prezintă reacțiile adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 10: Reacții adverse

ASO/termen preferat	Frecvență
Tulburări hematologice și limfatice	
Hemoglobină scăzută	Frecvente
Anemie	Mai puțin frecvente
Valoare scăzută a hematocritului	Mai puțin frecvente
Trombocitopenie	Rare
Neutropenie	Cu frecvență necunoscută
Agranulocitoză	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	
Hipersensibilitate la medicament	Mai puțin frecvente
Reacție anafilactică	Rare
Angioedem	Rare
Urticarie	Rare
Erupție cutanată tranzitorie	
Prurit	Rare
Bronhospasm	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	
Hemoragie intracraniană	Rare
Tulburări vasculare	
Hematom	Mai puțin frecvente
Hemoragie a plăgii	Mai puțin frecvente
Hemoragie	Rare

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Epistaxis	Mai puțin frecvente
Hemoptizie	Rare
Tulburări gastro-intestinale	
Hemoragie gastro-intestinală	Mai puțin frecvente
Hemoragie rectală	Mai puțin frecvente
Hemoragie hemoroidală	Mai puțin frecvente
Diaree	Mai puțin frecvente
Greață	Mai puțin frecvente
Vărsături	Mai puțin frecvente
Ulcer gastro-intestinal, include ulcerul esofagian	Rare
Gastro-esofagită	Rare
Boală de reflux gastro-esofagian	Rare
Durere abdominală	Rare
Dispepsie	Rare
Disfagie	Rare
Tulburări hepatobiliare	
Funcție hepatică modificată / Valori anormale ale testelor funcției hepatice	Frecvente
Valori crescute ale alanin-aminotransferazei	Mai puțin frecvente
Valori crescute ale aspartat-aminotransferazei	Mai puțin frecvente
Valori crescute ale enzimelor hepatice	Mai puțin frecvente
Hiperbilirubinemie	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Hemoragie cutanată	Mai puțin frecvente
Alopecie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Hemartroză	Mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Hemoragie genito-urologică, include hematurie	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Hemoragie la locul injectării	Rare
Hemoragie la locul inserției cateterului	Rare
Secreție sanguinolentă	Rare
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Hemoragie traumatică	Mai puțin frecvente
Hematom postprocedural	Mai puțin frecvente
Hemoragie postprocedurală	Mai puțin frecvente
Secreție postprocedurală	Mai puțin frecvente
Plagă care supurează	Mai puțin frecvente
Hemoragie la locul inciziei	Rare
Anemie postoperatorie	Rare
Proceduri medicale și chirurgicale	

Drenaj al plăgii	Rare
Drenaj postprocedural	Rare

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții de sângerare

Având în vedere modul de acțiune farmacologică, utilizarea dabigatranului etexilat poate fi asociată cu un risc crescut de sângerări oculte sau manifeste la nivelul oricărui țesut sau organ. Semnele, simptomele și

severitatea (incluzând rezultatul letal) variază în funcție de localizare și de gradul sau anvergura sângerării și/sau a anemiei. În studiile clinice au fost observate sângerări la nivelul mucoaselor (de exemplu gastro- intestinală, genito-urinară) mai frecvent în timpul tratamentului pe termen lung cu dabigatran etexilat comparativ cu tratamentul cu AVK. Astfel, în plus față de monitorizarea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului este utilă pentru detectarea sângerării oculte. Riscul de apariție a sângerărilor poate fi crescut la anumite grupuri de pacienți, de exemplu cei cu insuficiență renală moderată și/sau care urmează un tratament concomitent care influențează hemostaza sau cu inhibitori puternici ai gp-P (vezi pct. 4.4 Risc hemoragic).

Complicațiile hemoragice se pot manifesta sub formă de slăbiciune, paloare, amețeală, cefalee sau edem inexplicabil, dispnee și șoc inexplicabil.

La administrarea dabigatranului etexilat au fost raportate complicații de sângerare cunoscute, de exemplu sindrom de compartiment și insuficiență renală acută cauzată de hipoperfuzie și nefropatie asociată tratamentului cu anticoagulante la pacienții cu factori de risc predispozanți. Prin urmare, la evaluarea stării oricărui pacient care urmează tratament cu anticoagulante trebuie avută în vedere posibilitatea apariției hemoragiei. Pentru pacienții adulți, în caz de sângerare necontrolată este disponibil un agent specific de neutralizare pentru dabigatran, idarucizumab (vezi pct. 4.9).

Tabelul 11 indică numărul (%) de pacienți care au prezentat ca reacții adverse episoade de sângerare pe parcursul perioadei de tratament în indicația primară de prevenție a TEV după intervenția chirurgicală de înlocuire a articulației șoldului sau genunchiului, în două studii clinice pivot, conform dozelor administrate.

Tabelul 11: Numărul (%) de pacienți care au prezentat ca reacții adverse episoade de sângerare

	Dabigatran etexilat 150 mg N (%)	Dabigatran etexilat 220 mg N (%)	Enoxaparină N (%)
Pacienți tratați	1866 (100,0)	1825 (100,0)	1848 (100,0)
Sângerări majore	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Orice tip de sângerare	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Agranulocitoză și neutropenie

Agranulocitoza și neutropenia au fost raportate foarte rar în cadrul utilizării dabigatranului etexilat ulterior aprobării. Întrucât au fost raportate reacții adverse în contextul supravegherii ulterioare punerii medicamentului pe piață de la un eșantion populațional de dimensiuni neclare, nu este posibilă stabilirea cu precizie a frecvenței. Incidența de raportare s-a estimat a fi de 7 evenimente la 1 milion de pacient-ani pentru agranulocitoză și de 5 evenimente la 1 milion de pacient-ani pentru neutropenie.

Copii și adolescenți

Siguranța dabigatranului etexilat în tratamentul TEV și prevenirea TEV recurente la pacienții copii și adolescenți a fost studiată în cadrul a două studii de fază III (DIVERSITY și 1160.108). În total, 328 pacienți copii și adolescenți au fost tratați cu dabigatran etexilat. Pacienților li s-au administrat doze ajustate în funcție de vârstă și greutate dintr-o formulă de dabigatran etexilat adecvată vârstei.

În ansamblu, se preconizează că profilul de siguranță la copii va fi similar celui observat la adulți. În total, 26% din pacienții copii și adolescenți tratați cu dabigatran etexilat pentru TEV și pentru prevenirea TEV recurente au manifestat reacții adverse.

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Tabelul 12 prezintă reacțiile adverse identificate în cadrul studiilor privind tratamentul TEV și prevenirea TEV recurente la pacienții copii și adolescenți. Acestea sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 12: Reacții adverse

	Frecvență
ASO/termen preferat.	tratamentul TEV și prevenirea TEV recurente la pacienții copii și adolescenți
Tulburări hematologice și limfatice	
Anemie	Frecvente
Hemoglobină scăzută	Mai puțin frecvente
Trombocitopenie	Frecvente
Valoare scăzută a hematocritului	Mai puțin frecvente
Neutropenie	Mai puțin frecvente
Agranulocitoză	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	
Hipersensibilitate la medicament	Mai puțin frecvente
Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente
Prurit	Mai puțin frecvente
Reacții anafilactice	Cu frecvență necunoscută
Angioedem	Cu frecvență necunoscută
Urticarie	Frecvente
Bronhospasm	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	
Hemoragie intracraniană	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	
Hematom	Frecvente
Hemoragie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Epistaxis	Frecvente
Hemoptizie	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	
Hemoragie gastro-intestinală	Mai puțin frecvente
Durere abdominală	Mai puțin frecvente
Diaree	Frecvente
Dispepsie	Frecvente
Greață	Frecvente
Hemoragie rectală	Mai puțin frecvente
Hemoragie hemoroidală	Cu frecvență necunoscută
Ulcer gastro-intestinal, inclusiv ulcer esofagian	Cu frecvență necunoscută
Gastro-esofagită	
Boală de reflux gastro-esofagian	Frecvente
Vărsături	Frecvente

Disfagie	Mai puțin frecvente
Tulburări hepatobiliare	
Funcție hepatică modificată / Valori anormale ale testelor funcției hepatice	Cu frecvență necunoscută
Valori crescute ale alanin-aminotransferazei	Mai puțin frecvente
Valori crescute ale aspartat-aminotransferazei	Mai puțin frecvente
Valori crescute ale enzimelor hepatice	Frecvente
Hiperbilirubinemie	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Hemoragie cutanată	Mai puțin frecvente
Alopecie	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Hemartroză	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Hemoragie genito-urologică, include hematurie	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Hemoragie la locul injectării	Cu frecvență necunoscută
Hemoragie la locul inserției cateterului	Cu frecvență necunoscută
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Hemoragie traumatică	Mai puțin frecvente
Hemoragie la locul inciziei	Cu frecvență necunoscută

Reacții de sângerare

În cadrul celor două studii de fază III în indicația de tratament al TEV și prevenire a TEV recurente la pacienții copii și adolescenți, în total, 7 pacienți (2,1%) au avut un eveniment de sângerare majoră, 5 pacienți (1,5%) au avut un eveniment de sângerare non-majoră relevant din punct de vedere clinic și 75 pacienți (22,9%) au avut un eveniment de sângerare minoră. Frecvența evenimentelor de sângerare a fost, în ansamblu, mai ridicată în grupa de vârstă cea mai mare (12 și <18 ani: 28,6%), comparativ cu grupele de vârstă cele mai mici (naștere și <2 ani: 23,3%; 2 și <12 ani: 16,2%). Sângerările majore sau severe, indiferent de locul sângerării, pot avea ca rezultat dizabilitate, punerea vieții în pericol sau chiar deces.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Doze de dabigatran etexilat mai mari decât cele recomandate expun pacientul unui risc crescut de sângerare.

În cazul unei suspiciuni de supradozaj, testele de coagulare pot ajuta la determinarea riscului de sângerare (vezi pct. 4.4 și 5.1). Un test cantitativ calibrat al dTT sau măsurători repetate ale dTT permit previziuni asupra momentului la care vor fi atinse anumite concentrații ale dabigatranului (vezi pct. 5.1) și de asemenea în cazul în care au fost inițiate măsuri suplimentare, de exemplu dializă.

Anticoagularea excesivă poate necesita întreruperea tratamentului cu dabigatran etexilat. Deoarece dabigatranul este excretat predominant pe cale renală, trebuie menținută o diureză adecvată. Deoarece legarea de proteine este scăzută, dabigatranul poate fi dializat; există experiență clinică limitată din studiile clinice care să demonstreze utilitatea acestei proceduri (vezi pct. 5.2).

Abordarea terapeutică a complicațiilor de sângerare

În cazul complicațiilor de sângerare, tratamentul cu dabigatran etexilat trebuie întrerupt și trebuie investigată sursa sângerării. În funcție de situația clinică se va avea în vedere inițierea tratamentului corespunzător, respectiv hemostaza chirurgicală și înlocuirea volumului de sânge pierdut, la recomandarea medicului prescriptor.

Pentru pacienții adulți, atunci când este necesară neutralizarea rapidă a efectului anticoagulant al dabigatranului, este disponibil agentul specific de neutralizare (idarucizumab) care antagonizează efectul farmacodinamic al dabigatranului. Eficacitatea și siguranța idarucizumabului nu au fost stabilite la pacienții copii și adolescenți (vezi pct. 4.4).

Trebuie luate în considerare concentrate de factori de coagulare (activate sau neactivate) sau Factor VIIa recombinant. Există unele dovezi experimentale care susțin rolul acestor medicamente în inversarea activității anticoagulante a dabigatranului, însă datele despre utilitatea în practica clinică și despre riscul posibil de reapariție a tromboemboliei sunt limitate. Testele de coagulare pot deveni nesigure după administrarea concentratelor de factori de coagulare sugerate. Se recomandă atenție la interpretarea acestor teste. Trebuie luată în considerare administrarea de concentrate plachetare în cazul prezenței trombocitopeniei sau a utilizării medicamentelor antiplachetare cu acțiune lungă. Toate tratamentele simptomatice trebuie administrate doar la recomandarea medicului. În cazul unor sângerări majore, în funcție de disponibilitatea locală, trebuie luată în considerare efectuarea unei consultații de către un medic specialist hematolog cu expertiză în coagulare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice, inhibitori direcți ai trombinei, codul ATC: B01AE07.

Mecanism de acțiune

Dabigatranul etexilat este un precursor cu moleculă mică care nu prezintă nicio activitate farmacologică.

După administrarea orală, dabigatranul etexilat este absorbit rapid și transformat în dabigatran prin hidroliză catalizată de esterază în plasmă și în ficat. Dabigatranul este un inhibitor puternic, competitiv, direct reversibil al trombinei și este principiul activ principal în plasmă.

Deoarece trombina (proteaza serică) permite conversia fibrinogenului în fibrină în timpul cascadei coagulării, inhibarea acesteia previne dezvoltarea trombilor. Dabigatranul inhibă trombina liberă, trombina legată de fibrină și agregarea plachetară indusă de trombină.

Efecte farmacodinamice

Studiile *in vivo* și *ex vivo* la animale au demonstrat eficacitatea antitrombotică și activitatea anticoagulantă a dabigatranului după administrare intravenoasă și a dabigatranului etexilat după administrare orală, pe diferite modele de tromboză la animale.

Există o corelație clară între concentrația plasmatică a dabigatranului și mărimea efectului anticoagulant, bazată pe studii de fază II. Dabigatranul prelungește timpul de trombină (TT), ECT și aPTT.

Testul calibrat cantitativ al timpului de trombină diluată (dTT) furnizează o estimare a concentrațiilor plasmatiche ale dabigatranului care pot fi comparate cu concentrațiile plasmatiche ale dabigatranului așteptate. Atunci când testul calibrat dTT indică o valoare a concentrației plasmatiche a dabigatranului la limita sau sub limita cuantificată, trebuie avut în vedere un test suplimentar de coagulare, de

exemplu TT, ECT sau aPTT.

Testul ECT poate oferi o măsură directă a activității inhibitorilor direcți ai trombinei.

Testul aPTT este larg disponibil și oferă o indicație aproximativă a intensității anticoagulării obținută după utilizarea dabigatranului. Cu toate acestea testul aPTT are o sensibilitate limitată și nu este recomandat pentru o cuantificare precisă a efectului coagulant, mai ales în cazul concentrațiilor plasmatiche mari de dabigatran. Cu toate că valorile crescute ale aPTT trebuie interpretate cu precauție, o valoare mare a aPTT indică faptul că pacientul respectiv este anticoagulat.

În general, se poate presupune că aceste măsurători ale activității anticoagulante pot reflecta concentrațiile plasmatiche de dabigatran și pot fi orientative pentru evaluarea riscului de sângerare, de exemplu depășirea percentilei 90 a concentrațiilor plasmatiche minime de dabigatran sau un test de coagulare, cum este aPTT măsurat la nivel minim (pentru valori ale aPTT vezi pct. 4.4, tabelul 4) sunt considerate a fi asociate cu un risc crescut de sângerare.

Prevenția primară a TEV în chirurgia ortopedică

Media geometrică a concentrației plasmatiche maxime a dabigatranului la starea de echilibru (după 3 zile), măsurată la aproximativ 2 ore după administrarea a 220 mg dabigatran etexilat, a fost de 70,8 ng/ml, cu limite cuprinse între 35,2-162 ng/ml (interval de percentile 25-75). Media geometrică a concentrației plasmatiche minime de dabigatran, măsurată la sfârșitul intervalului de dozare (adică la 24 ore după o doză de 220 mg dabigatran), a fost în medie de 22,0 ng/ml, cu limite cuprinse între 13-35,7 ng/ml (interval de percentile 25-75).

Într-un studiu dedicat exclusiv pacienților cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei CrCl₃₀₋₅₀ ml/minut) care au fost tratați cu dabigatran etexilat 150 mg o dată pe zi, media geometrică a concentrațiilor de dabigatran măsurată la sfârșitul intervalului de dozare a fost în medie 47,5 ng/ml cu o medie de 29,6-72,2 ng/ml (interval de percentile 25-75).

La pacienți tratați pentru prevenirea TEV după intervenția chirurgicală de înlocuire a articulației șoldului sau genunchiului, cărora li s-a administrat dabigatran etexilat 220 mg o doză pe zi, percentila 90 a concentrațiilor plasmatiche de dabigatran a fost de 67 ng/ml, măsurată la nivel minim (20-28 de ore după administrarea dozei anterioare) (vezi pct. 4.4 și 4.9), percentila 90 a aPTT măsurat la niveluri minime (20-28 de ore după administrarea dozei anterioare) a fost de 51 de secunde, care corespunde la 1,3 ori limita superioară a valorilor normale.

Testul ECT nu a fost măsurat la pacienți tratați pentru prevenția TEV după intervenția chirurgicală de înlocuire a articulației șoldului sau genunchiului cu o doză de 220 mg dabigatran etexilat administrată o dată pe zi.

Eficacitate și siguranță clinică

Origine etnică

Nu au fost evidențiate diferențe etnice relevante din punct de vedere clinic între pacienți caucazieni, afro-americi, hispanici, japonezi sau chinezi.

Studii clinice în prevenția TEV, după intervenții chirurgicale majore de înlocuire a articulației

În 2 studii extinse, randomizate, cu grupuri paralele, de tip dublu-orb, pentru confirmarea dozei, pacienților care au fost supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice electiv majore (un studiu pentru intervenția chirurgicală de înlocuire a articulației genunchiului și unul pentru intervenția chirurgicală de înlocuire a articulației șoldului) li s-a administrat 75 mg sau 110 mg dabigatran etexilat în decurs de 1-4 ore de la intervenție, urmat de 150 mg sau 220 mg o dată pe zi, astfel hemostaza fiind asigurată, sau 40 mg enoxaparină în ziua anterioară intervenției chirurgicale și zilnic după aceea.

În studiul RE-MODEL (cu înlocuire a articulației genunchiului) tratamentul a fost de 6-10 zile și în studiul RE-NOVATE (cu înlocuire a articulației șoldului) tratamentul a fost de 28-35 de zile. În total au fost tratați 2076 de pacienți (genunchi), respectiv 3494 pacienți (șold).

Criteriul compus al TEV total (incluzând embolie pulmonară (EP), tromboză venoasă profundă (TVD) proximală și distală, simptomatică sau asimptomatică, diagnosticate prin flebografie de rutină) și mortalitatea de toate cauzele a constituit criteriul final principal de evaluare a eficacității în cazul ambelor studii. Criteriul compus al TEV major (incluzând EP, TVD proximală și distală, simptomatică sau asimptomatică, diagnosticate prin flebografie de rutină) și mortalitatea legată de TEV a constituit

criteriul final secundar de evaluare a eficacității și este considerat a avea o mai bună relevanță clinică. Rezultatele ambelor studii au evidențiat că efectul antitrombotic al dabigatran etexilat 220 mg și 150 mg nu a fost inferior din punct de vedere statistic celui al enoxaparinei în ceea ce privește totalul TEV și al mortalității de toate cauzele. Punctul de incidență estimat pentru TEV major și pentru mortalitatea legată de TEV pentru doza de 150 mg a fost puțin mai mare decât cel al enoxaparinei (tabelul 13). Rezultate mai bune au fost observate pentru doza de 220 mg, unde punctul estimat de incidență pentru TEV major și pentru mortalitatea determinate de TEV a fost ușor mai bun decât cel al enoxaparinei (tabelul 13).

Studiile clinice au fost efectuate la o populație cu vârsta medie >65 de ani.

În studiile clinice de fază III nu au existat diferențe între bărbați și femei în ceea ce privește datele de siguranță și eficacitate.

În cadrul populației din studiile clinice RE-MODEL și RE-NOVATE (5539 pacienți tratați), 51% prezentau hipertensiune arterială concomitentă, 9% aveau diabet zaharat concomitent, 9% aveau concomitent boală arterială coronariană și 20% avuseseră în antecedente insuficiență venoasă. Nici una dintre aceste afecțiuni nu s-a dovedit a influența efectele dabigatranului de a preveni TEV sau frecvența sângerării.

Datele privind criteriul de evaluare final, TEV major și mortalitatea legată de TEV au fost omogene în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare a eficacității și sunt prezentate în tabelul 13.

Datele privind criteriul de evaluare final, TEV total și mortalitatea de toate cauzele, sunt prezentate în tabelul 14.

Datele privind criteriul de evaluare final, sângerarea majoră atribuibilă tratamentului, sunt prezentate în tabelul 15.

Tabelul 13: Analiza TEV major și a mortalității legate de TEV în cursul perioadei de tratament în studiile de chirurgie ortopedică RE-MODEL și RE-NOVATE

Studiu	Dabigatran etexilat 220 mg	Dabigatran etexilat 150 mg	Enoxaparină 40 mg
RE-NOVATE (șold)			
N	909	888	917
Incidență (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Raportul de risc față de enoxaparină	0,78	1,09	
ÎI 95%	0,48, 1,27	0,70, 1,70	
RE-MODEL (genunchi)			
N	506	527	511
Incidență (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Raportul de risc față de enoxaparină	0,73	1,08	
ÎI 95%	0,36, 1,47	0,58, 2,01	

Tabelul 14: Analiza TEV total și a mortalității de toate cauzele în cursul perioadei de tratament în studiile de chirurgie ortopedică RE-NOVATE și RE-MODEL

Studiu	Dabigatran etexilat 220 mg	Dabigatran etexilat 150 mg	Enoxaparină 40 mg
RE-NOVATE (șold)			
N	880	874	897
Incidență (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Raportul de risc față de enoxaparină	0,9	1,28	
ÎI 95%	(0,63, 1,29)	(0,93, 1,78)	

RE-MODEL (genunchi)			
N	503	526	512
Incidență (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Raportul de risc față de enoxaparină	0,97	1,07	
ÎI 95%	(0,82, 1,13)	(0,92, 1,25)	

Tabelul 15: Evenimente de sângerare majoră în funcție de tratament în studiile individuale RE-MODEL și RE-NOVATE

Studiu	Dabigatran etexilat 220 mg	Dabigatran etexilat 150 mg	Enoxaparină 40 mg
RE-NOVATE (șold)			
Pacienți tratați N	1146	1163	1154
Număr de ESM N(%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (genunchi)			
Pacienți tratați N	679	703	694
Număr de ESM N(%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Studii clinice pentru prevenția tromboemboliei la pacienții cu proteză valvulară cardiacă mecanică
Un studiu de fază II a evaluat administrarea de dabigatran etexilat și warfarină la un număr de 252 pacienți cărora li se efectuase recent o operație de înlocuire a valvei cu o proteză mecanică (adică pe parcursul spitalizării curente) și la pacienți cărora li se efectuase o operație de înlocuire a valvei cu o proteză mecanică cu mai mult de trei luni în urmă. Au fost observate un număr mai mare de evenimente tromboembolice (în special accidente vasculare cerebrale și tromboze simptomatice/asimptomatice ale protezei valvulare) și mai multe evenimente de sângerare în cazul administrării dabigatranului etexilat decât în cazul administrării de warfarină. La pacienții cărora li se efectuase recent intervenția chirurgicală, sângerările majore s-au manifestat predominant sub formă de efuziune pericardică, mai ales la pacienții cărora li s-a administrat dabigatran etexilat imediat după operația de înlocuire a valvei cu o proteză mecanică (adică în ziua 3) (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Studii clinice în prevenția TEV după intervenții chirurgicale majore de înlocuire de articulație

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu dabigatran etexilat la toate subgrupele de copii și adolescenți în prevenția evenimentelor tromboembolice în indicația de prevenire primară a TEV la pacienții care au fost supuși intervenției chirurgicale electivă de înlocuire totală a articulației șoldului sau genunchiului (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurente la pacienții copii și adolescenți

Studiul DIVERSITY a fost desfășurat pentru a demonstra eficacitatea și siguranța dabigatranului etexilat, comparativ cu standardul de îngrijire, în tratamentul TEV la pacienții copii și adolescenți începând de la naștere și până la mai puțin de 18 ani. Studiul a fost conceput ca un studiu de noninferioritate deschis, randomizat, cu grupuri paralele. Pacienții înrolați au fost randomizați conform unei scheme de 2:1 pentru a li se administra fie o formulă adecvată vârstei (capsule, granule drajefiate sau soluție orală) de dabigatran etexilat (doze ajustate în funcție de vârstă și greutate), fie standardul de îngrijire constând din heparine cu masă moleculară mică (HMMM) sau antagoniști ai vitaminei K (AVK) ori fondaparinux (1 pacient cu vârsta de 12 ani). Criteriul de evaluare final principal a fost un criteriu de evaluare final compus al pacienților cu rezolvare completă a trombilor, fără TEV recurente și fără mortalitate asociată unui TEV. Criteriile de excludere au cuprins meningită activă, encefalită și abces intracranian.

În total, 267 pacienți au fost randomizați. Dintre aceștia, 176 pacienți au fost tratați cu dabigatran etexilat și 90 pacienți cu standardul de îngrijire corespunzător (1 pacient randomizat nu a fost tratat). 168 pacienți aveau vârsta de 12 ani și mai puțin de 18 ani, 64 pacienți aveau vârsta de 2 ani și mai puțin de 12 ani și 35 pacienți erau mai mici de 2 ani.

Dintre cei 267 pacienți randomizați, 81 pacienți (45,8%) din grupul cu dabigatran etexilat și 38

pacienți (42,2%) din grupul tratat cu standardul de îngrijire au întrunit criteriile pentru criteriul de evaluare final principal compus (rezolvarea completă a trombilor, fără TEV recurente și fără mortalitate asociată cu TEV). Diferența dintre ratele corespunzătoare a demonstrat non-inferioritatea dabigatranului etexilat față de standardul de îngrijire. S-au observat rezultate consecvente și la nivelul subgrupurilor: nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește efectul de tratament între subgrupele de vârstă, sex, regiune și prezența anumitor factori de risc. Pentru cele 3 straturi de vârstă diferite, proporțiile de pacienți care au întrunit criteriul de evaluare final principal în grupurile cu dabigatran etexilat și, respectiv, cu standardul de îngrijire au fost 13/22 (59,1%) și 7/13 (53,8%) pentru pacienții cu vârsta de la naștere și <2 ani, 21/43 (48,8%) și 12/21 (57,1%) pentru pacienții cu vârsta de 2 și <12 ani și 47/112 (42,0%) și 19/56 (33,9%) pentru pacienții cu vârsta de 12 și <18 ani. Sângerările majore adjuocate au fost raportate la 4 pacienți (2,3%) din grupul cu dabigatran etexilat și la 2 pacienți (2,2%) din grupul cu standardul de îngrijire. Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește timpul până la primul eveniment de sângerare majoră. 38 pacienți (21,6%) din grupul cu dabigatran etexilat și 22 pacienți (24,4%) din grupul cu standardul de îngrijire au avut evenimente de sângerare adjuocate, majoritatea fiind clasificate drept minore. Criteriul final de evaluare combinat al evenimentelor de sângerare majoră (ESM) adjuocate sau sângerare non-majoră relevantă clinic (SNMRC) (în timpul tratamentului) a fost raportat la 6 (3,4%) pacienți din grupul cu dabigatran etexilat și la 3 (3,3%) pacienți din grupul cu standardul de îngrijire.

Un studiu de fază III, deschis, multicentric, cu o cohortă prospectivă de siguranță cu un singur braț (1160.108) a fost desfășurat pentru a evalua siguranța dabigatranului etexilat în prevenirea TEV recurente la pacienții copii și adolescenți începând de la naștere și până la mai puțin de 18 ani. Pacienților care necesitau anticoagulare suplimentară din cauza prezenței unui factor de risc clinic după finalizarea tratamentului inițial pentru TEV confirmată (timp de cel puțin 3 luni) sau după finalizarea studiului DIVERSITY li s-a permis să intre în studiu. Pacienții eligibili au primit doze ajustate în funcție de vârstă și greutate de formulă adecvată vârstei (capsule, granule drajefiate sau soluție orală) de dabigatran etexilat până la rezolvarea factorului de risc clinic sau timp de maximum 12 luni. Criteriile de evaluare finale principale ale studiului au inclus recurența TEV, evenimentele de sângerare majoră și minoră și mortalitatea (de orice cauză și asociată cu evenimentele trombotice sau tromboembolice) la 6 și 12 luni. Evenimentele rezultate au fost adjuocate de către un comitet independent de adjuocare în regim orb.

În ansamblu, 214 pacienți au fost înscriși în studiu; dintre aceștia, 162 pacienți în stratul de vârstă 1 (de la 12 la mai puțin de 18 ani), 43 pacienți în stratul de vârstă 2 (de la 2 la mai puțin de 12 ani) și 9 pacienți în stratul de vârstă 3 (de la naștere la mai puțin de 2 ani). În timpul perioadei de tratament, 3 pacienți (1,4%) au avut un TEV recurent confirmat prin adjuocare în decursul primelor 12 luni după începerea tratamentului.

Evenimentele de sângerare confirmate prin adjuocare în timpul perioadei de tratament au fost raportate la 48 pacienți (22,5%) în timpul primelor 12 luni. Majoritatea evenimentelor de sângerare au fost minore. La 3 pacienți (1,4%), un eveniment de sângerare majoră confirmat prin adjuocare a apărut în primele 12 luni. La 3 pacienți (1,4%), un eveniment de SNMRC confirmat prin adjuocare a fost raportat în primele 12 luni. Nu au avut loc decese în timpul tratamentului. În timpul perioadei de tratament, 3 pacienți (1,4%) au manifestat sindrom posttrombotic (SPT) sau o agravare a SPT în decursul primelor 12 luni după începerea tratamentului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrare orală, dabigatranul etexilat este transformat rapid și complet în dabigatran, care este forma plasmatică activă. Scindarea precursorului dabigatran etexilat, prin hidroliză catalizată de esterază în principiul activ dabigatran, este reacția metabolică predominantă. Biodisponibilitatea absolută a dabigatranului după administrarea orală de dabigatran etexilat a fost de 6,5%.

După administrarea orală de dabigatran etexilat la voluntari sănătoși, profilul farmacocinetic al dabigatranului în plasmă este caracterizat de o creștere rapidă a concentrațiilor plasmatice cu C_{max} atins în decurs de 0,5 și 2,0 ore de la administrare.

Absorbție

Un studiu care a evaluat absorbția postoperatorie a dabigatranului etexilat, la 1-3 ore după operație, a demonstrat o absorbție relativ lentă, față de cea observată în cazul voluntarilor sănătoși, prezentând un profil concentrație plasmatică – timp regulat, fără valori mari ale concentrațiilor plasmatice maxime.

Concentrația plasmatică maximă este atinsă după 6 ore de la administrare, datorită unor factori cum sunt anestezia, pareza gastro-intestinală și efectele chirurgicale independent de forma farmaceutică orală a medicamentului. Într-un studiu ulterior s-a demonstrat că absorbția lentă și întârziată este de obicei prezentă numai în ziua operației. În zilele următoare absorbția dabigatranului este rapidă, cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime la 2 ore de la administrarea medicamentului.

Alimentele nu afectează biodisponibilitatea dabigatranului etexilat, dar întârzie timpul de atingere a concentrațiilor plasmatice maxime cu 2 ore.

C_{max} și ASC au fost proporționale cu doza.

Biodisponibilitatea după administrare orală poate fi crescută cu 75% după administrarea unei doze unice și cu 37% la starea de echilibru față de formularea de referință - capsulă, când granulele sunt administrate fără învelișul de hidroxipropilmetilceluloză (HPMC) al capsulei. Ca urmare, integritatea capsulei de HPMC trebuie păstrată întotdeauna în utilizarea clinică pentru a evita creșterea neintenționată a biodisponibilității dabigatranului etexilat (vezi pct. 4.2).

Distribuție

S-a observat o legare în proporție mică (34-35%), independentă de concentrație, a dabigatranului de proteinele plasmatice umane. Volumul de distribuție al dabigatranului, de 60-70 l, depășește volumul total de apă din corp, indicând o distribuție moderată a dabigatranului în țesuturi.

Metabolizare

Metabolizarea și excreția dabigatranului au fost studiate după administrarea unei doze intravenoase unice de dabigatran marcat radioactiv la subiecți sănătoși de sex masculin. După o doză intravenoasă, radioactivitatea derivată din dabigatran a fost eliminată în special prin urină (85%). În excrețiile fecale s-a regăsit 6% din doza administrată. 88-94% din radioactivitatea totală a dozei administrate a fost regăsită în decurs de 168 de ore de la administrarea dozei.

Dabigatranul este supus conjugării formând acilglucuroconjugăți activi farmacologic. Există patru izomeri poziționali, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglucuroconjugăți, fiecare reprezentând mai puțin de 10% din dabigatranul plasmatic total. Urmele altor metabolizi au fost detectate numai cu metode analitice foarte sensibile. Dabigatranul este eliminat în primul rând sub formă nemodificată în urină, cu o viteză de aproximativ 100 ml/minut corespunzătoare ratei de filtrare glomerulară.

Eliminare

Concentrațiile plasmatice ale dabigatranului prezintă o scădere biexponențială cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 11 ore la voluntarii sănătoși vârstnici. După administrarea de doze multiple a fost observat un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 12-14 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost independent de doză. Timpul de înjumătățire plasmatică este prelungit în caz de insuficiență renală, așa cum se observă în tabelul 16.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

În studii de fază I expunerea (ASC) la dabigatran după administrarea orală de dabigatran etexilat este de aproximativ 2,7 ori mai mare la voluntarii adulți cu insuficiență renală moderată (ClCr cuprins între 30 și 50 ml/minut) față de cei fără insuficiență renală.

La un număr mic de voluntari adulți cu insuficiență renală severă (ClCr 10-30 ml/minut), expunerea (ASC) la dabigatran a fost de aproximativ 6 ori mai mare, iar timpul de înjumătățire plasmatică de aproximativ 2 ori mai lung decât cel observat la o populație fără insuficiență renală (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

Tabelul 16: Timpul de înjumătățire total al dabigatranului la subiecți sănătoși și la pacienți cu funcția renală afectată

Rata de filtrare glomerulară (ClCr) [ml/minut]	Media geometrică (gCV%; limite) timp de înjumătățire plasmatică [ore]
≥ 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)

În plus, expunerea la dabigatran (la concentrația minimă și maximă) a fost evaluată într-un studiu farmacocinetic randomizat prospectiv, în regim deschis, efectuat la pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) cu insuficiență renală severă (definită drept o valoare a clearance-ului creatininei [ClCr] cuprinsă în intervalul 15-30 ml/minut), cărora li se administra dabigatran etexilat 75 mg de două ori pe zi. Această schemă de tratament a dus la o medie geometrică a concentrațiilor minime de 155 ng/ml (gCV de 76,9%), determinată imediat înainte de administrarea următoarei doze și la o medie geometrică a concentrațiilor maxime de 202 ng/ml (gCV de 70,6%), determinată la două ore de la administrarea ultimei doze.

Clearance-ul dabigatranului prin hemodializă a fost investigat la 7 pacienți adulți cu boală renală în stadiu final (BRSF) fără fibrilație atrială. Dializa a fost efectuată cu un flux de 700 ml dializat/minut pe durata a patru ore și cu o rată a fluxului sanguin fie de 200 ml/minut, fie de 350-390 ml/minut. Aceasta a dus la îndepărtarea a 50% până la 60% din concentrațiile plasmatice ale dabigatranului. Cantitatea de substanță eliminată prin dializă este proporțională cu fluxul de sânge până la o valoare a acestuia de 300 ml/minut. Acțiunea anticoagulantă a dabigatranului a scăzut o dată cu scăderea concentrațiilor sale plasmatice și relația farmacocinetică/farmacodinamică nu a fost afectată de procedură.

Pacienți vârstnici

Studiile farmacocinetice specifice de fază I la subiecți vârstnici au arătat o creștere de 40 până la 60% a ASC și de peste 25% a C_{max} comparativ cu subiecții tineri.

Efectul vârstei asupra expunerii la dabigatran a fost confirmat în studiul RE-LY cu o concentrație înaintea administrării următoarei doze cu aproximativ 31% mai mare la subiecți cu vârsta ≥75 ani și cu aproximativ 22% mai mică la subiecți cu vârsta <65 ani, comparativ cu subiecții cu vârsta cuprinsă între 65 și 75 ani (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență hepatică

Nu s-a observat nicio modificare a expunerii la dabigatran la 12 subiecți adulți cu insuficiență hepatică moderată (Child Pugh B) comparativ cu 12 subiecți din grupul de control (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Greutate corporală

Concentrațiile de dabigatran au fost cu aproximativ 20% mai mici la pacienții adulți cu o greutate corporală >100 kg comparativ cu cei a căror greutate corporală a fost cuprinsă între 50 și 100 kg. Majoritatea subiecților (80,8%) s-au încadrat în categoria ≥50 kg și <100 kg și nu au fost identificate diferențe evidente (vezi pct. 4.2 și 4.4). Datele disponibile pentru pacienții adulți cu greutate corporală <50 kg sunt limitate.

Sex

Expunerea la substanța activă la pacienții de sex feminin în studiile de prevenție primară a TEV a fost cu aproximativ 40% până la 50% mai mare, nerecomandându-se ajustarea dozei.

Origine etnică

Nu au fost evidențiate diferențe etnice relevante din punct de vedere clinic între pacienți caucazieni, afro-americieni, hispanici, japonezi sau chinezi în ceea ce privește farmacocinetica și farmacodinamica dabigatranului.

Copii și adolescenți

Administrarea orală de dabigatran etexilat conform algoritmului de dozare definit de protocol a avut ca rezultat o expunere aflată în intervalul observat la adulții cu TVP/EP. Pe baza analizei cumulative a datelor farmacocinetice din studiile DIVERSITY și 1160.108, mediile geometrice ale expunerilor minime observate au fost de 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml și, respectiv, 99,1 ng/ml la pacienții copii și adolescenți cu TEV cu vârsta de 0 și <2 ani, 2 și <12 ani și, respectiv, 12 și <18 ani.

Interacțiuni farmacocinetice

Studiile de interacțiune *in vitro* nu au evidențiat niciun efect inhibitor sau inductor asupra principalelor izoenzime ale citocromului P450. Acestea s-au confirmat prin studii *in vivo* la voluntari sănătoși, care nu au arătat nici o interacțiune între acest medicament și următoarele substanțe active: atorvastatină (CYP3A4), digoxină (interacțiune cu gp-P transportoare) și diclofenac (CYP2C9).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

Efectele observate în studiile privind toxicitatea după doze repetate s-au datorat efectului farmacodinamic exagerat al dabigatranului.

Un efect asupra fertilității feminine a fost observat sub forma unei scăderi a implantării și a unei creșteri a pierderii preimplantare la 70 mg/kg (de 5 ori valoarea expunerii plasmatice la pacient). La șobolani și iepuri, la doze toxice pentru mame (de 5 până la 10 ori valoarea expunerii plasmatice la pacient) a fost observată o scădere a greutateii corpului fătului și a viabilității, împreună cu o creștere a variațiilor fetale. În studiile pre- și post-natale a fost observată o creștere a mortalității fetale la doze toxice pentru femele (doză de 4 ori mai mare decât valoarea expunerii plasmatice, observată la pacienți).

În cadrul unui studiu de toxicitate la animalele tinere efectuat la șobolani Han Wistar, mortalitatea a fost asociată cu evenimente de sângerare la expuneri similare la care sângerarea a fost observată la animalele adulte. Atât la șobolani adulți, cât și la cei tineri, se consideră că mortalitatea este corelată cu activitatea farmacologică exagerată a dabigatranului în asociere cu exercitarea forțelor mecanice în timpul administrării dozelor și manipulării. Datele studiului de toxicitate la animalele tinere nu au indicat o creștere a sensibilității asociată toxicității și nici o toxicitate specifică la animalele tinere.

În studiile toxicologice efectuate pe durata vieții la șobolani și șoareci nu a fost evidențiat un potențial carcinogen al dabigatranului până la doze maxime de 200 mg/kg.

Dabigatranul, fracția activă a dabigatranului etexilat mesilat rezistă în mediul înconjurător.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Hidroxipropilceluloză (E 463)

Talc (E 553b)

Acid tartric (pelete 600) (E 334)

Acacia (E 414)

Învelișul capsulei

Capsule HPMC nr. 2, alb opac - alb opac

[Conține:

Dioxid de titan (E 171)

Caragenan

Clorură de potasiu

Apă (5%) umiditate țintă

Hipromeloză 2910]

Cerneală neagră de imprimare

Șelac (E 904)

Oxid negru de fer (E 172)

Hidroxid de potasiu (E 525)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Blister și flacon

Blistere din OPA-Al-PVC/Al: 2 ani

Flacoane albe din polipropilenă (PP) cu capac din polietilenă de joasă densitate (PEJD) cu desicant: 3 ani

Flacoane albe din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu capac din polipropilenă (PP) cu desicant: 3 ani

Blistere din OPA-Al-PE cu desicant /Al-PE: 3 ani

După deschiderea flaconului, medicamentul trebuie utilizat în termen de 6 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Blistere din OPA-Al-PVC/Al:

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Flacon alb din polipropilenă (PP) albă cu capac din polietilenă de joasă densitate (PEJD) cu desicant:

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Flacon alb din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) albă cu capac din polipropilenă (PP) cu desicant:

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Blistere din OPA-Al-PE cu desicant /Al-PE

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru depozitare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Flacon după prima deschidere:

A se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru depozitare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din OPA-Al-PVC/Al și blistere din OPA-Al-PE cu desicant /Al-PE

Fiecare cutie conține 10, 30 sau 60 de capsule tari.

Flacoane albe din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu capac din polipropilenă (PP) cu desicant și flacoane albe din polipropilenă (PP) cu capac din polietilenă de joasă densitate (PEJD) cu desicant, conținând 60 de capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

J.J.Bishop Health a.s.

Rybná 682/14

110 00 Prague 1

Republica Cehă

8. NUMĂRELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16502/2026/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2026.