

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Wasedoc 75 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține dabigatran etexilat 75 mg (sub formă de mesilat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule de mărimea '2', cu dimensiune aproximativă 18,3 mm, cu capac și corp opace, de culoare roz, inscripționate cu „DA75” cu cerneală neagră, conținând pelete de culoare albă până la aproape albă și un granulat de culoare galben pal.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Profilaxia 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 profilaxia TEV recurente la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 8 ani și sub 18 ani.

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

4.2 Doze și mod de administrare**Doze**

Wasedoc capsule poate fi utilizat la pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 8 ani și peste, care pot înghiți capsulele întregi.

Trebuie prescrisă doza menționată în tabelul de dozare relevant al unei formulări farmaceutice pentru vârsta și greutatea copilului.

Profilaxia primară a TEV în chirurgia ortopedică

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

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

	Inițierea tratamentului în ziua intervenției chirurgicale, la 1-4 ore după finalizarea intervenției chirurgicale	Doză de întreținere începând cu prima zi după intervenția chirurgicală	Durata dozei de întreținere
Pacienți care au suferit o intervenție chirurgicală electivă de înlocuire a articulației genunchiului	o singură capsulă de dabigatran etexilat 110 mg	dabigatran etexilat 220 mg 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 de zile
<i>Se recomandă reducerea dozei</i>			
Pacienți cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei [ClCr] 30-50 ml/minut)	o singură capsulă de dabigatran etexilat 75 mg	dabigatran etexilat 150 mg 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 de 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 de 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 Wasedoc, 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 în timpul 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.

Doză omisă

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.

Oprirea administrării de dabigatran etexilat

Tratamentul cu dabigatran etexilat nu trebuie oprit fără recomandarea medicului. 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 de ore între administrarea ultimei doze și schimbarea de la dabigatran etexilat la un anticoagulant parenteral (vezi pct. 4.5).

De la anticoagulate parenterale la dabigatran etexilat:

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

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Tratamentul cu dabigatran etexilat este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (ClCr <30 ml/minut) (vezi pct. 4.3).

La pacienții cu insuficiență renală moderată (ClCr 30-50 ml/minut), se recomandă o reducere a dozei (vezi tabelul 1 de mai sus și pct. 4.4 și 5.1).

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

Dozajul trebuie redus conform indicațiilor din tabelul 1 (vezi și pct. 4.4 și 4.5). În această situație, dabigatranul etexilat și aceste medicamente nu trebuie administrate în același timp.

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 de 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 farmacocinetice 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

Dabigatranul etexilat nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți pentru indicația de profilaxie primară a TEV la pacienți care au suferit o intervenție chirurgicală electivă de înlocuire completă a articulației șoldului sau genunchiului.

Tratamentul TEV și profilaxia TEV recurente la copii și adolescenți

În cazul tratamentului TEV la pacienții copii și adolescenți, tratamentul trebuie început după tratamentul cu un anticoagulant administrat pe cale parenterală timp de cel puțin 5 zile. Pentru profilaxia 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. Doza trebuie ajustată conform greutății și vârstei pe măsură ce tratamentul avansează.

Pentru combinațiile de greutate și vârstă care nu sunt cuprinse în tabelul de administrare nu pot fi furnizate recomandări de administrare a dozelor.

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

Combinatii greutate/vârstă		Doză unică în mg	Doză totală zilnică în mg
Greutate în kg	Vârstă 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 de 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: două capsule de 110 mg

185 mg: o capsulă de 75 mg plus o capsulă de 110 mg

150 mg: o capsulă de 150 mg sau 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 (RFG_e) folosind formula Schwartz (metoda utilizată pentru evaluarea creatininei care trebuie verificată cu laboratorul local).

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

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

În timpul tratamentului, funcția renală trebuie evaluată în anumite situații clinice, atunci când se suspicionează că funcția renală ar putea scădea sau s-ar putea deteriora (cum ar fi hipovolemie, deshidratare și în cazul administrării concomitente a anumitor medicamente etc).

Durata utilizării

Durata tratamentului trebuie individualizată pe baza evaluării raportului beneficiu/risc.

Doză omisă

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 administrate doze duble pentru a compensa dozele individuale omise.

Întreruperea administrării de dabigatran etexilat

Tratamentul cu dabigatran etexilat nu trebuie întrerupt fără recomandarea medicului. Pacienții sau persoanele care au grijă de pacienți trebuie instruiți să se adreseze medicului curant în cazul în care pacientul 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 12 ore între administrarea ultimei doze și schimbarea de la dabigatran etexilat la un anticoagulant parenteral (vezi pct. 4.5).

De la anticoagulate parenterale la dabigatran etexilat:

Tratamentul cu anticoagulant parenteral trebuie oprit și administrarea dabigatranului etexilat trebuie începută cu 0-2 ore anterior momentului administrării următoarei doze de tratament alternativ sau în momentul opririi 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 opri 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 destinat administrării orale.

Capsulele se pot administra cu sau fără alimente. Capsulele trebuie înghițite întregi, cu un pahar cu apă, pentru a facilita transferul către stomac.

Pacienții trebuie instruiți să nu deschidă capsula, întrucât 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
- O valoare RFGe <50 ml/minut și 1,73 m² la 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 ulcerații 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 administrate în dozele necesare pentru a menține funcțional un cateter venos central sau un cateter arterial sau atunci când HNF sunt administrate în timpul ablației prin cateter pentru fibrilație atrială (vezi pct. 4.5)
- Insuficiență hepatică sau boală hepatică care se așteaptă a avea 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 de glecaprevir/pibrentasvir (vezi pct. 4.5)
- Proteză valvulară cardiacă ce necesită tratament cu anticoagulante (vezi pct. 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Risc de sângerare

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 poate apărea în timpul tratamentului, cu orice localizare. Simptome cum sunt scăderea inexplicabilă a valorilor hemoglobinei și/sau hematocritului sau a tensiunii arteriale impun căutarea unei surse de sângerare.

Pentru pacienții adulți aflați în situații cu risc letal sau în cazul unor sângerări necontrolate, atunci când este necesară neutralizarea rapidă a efectului anticoagulant al dabigatranului, este disponibil agentul specific de neutralizare idarucizumab. Wasedoc nu este destinat utilizării ca trusă. Eficacitatea și siguranța idarucizumabului la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Hemodializa poate elimina 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 care pot crește riscul de sângerare.

	Factori de risc
Factori farmacodinamici și farmacocinetici	Vârsta ≥ 75 de ani

Factori care cresc concentrațiile plasmatice de dabigatran	<u>Majori:</u> • Insuficiență renală moderată la pacienții adulți (ClCr 30-50 ml/minut) • Inhibitori puternici ai gp-P (vezi pct. 4.3 și 4.5) • Administrare concomitentă a unui inhibitor gp-P slab până la moderat (de exemplu amiodaronă, verapamil, chinidină și ticagrelor; vezi pct. 4.5) <u>Minori:</u> • 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
Boli / proceduri cu riscuri de sângerare speciale	• 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 copii și adolescenți, însă poate crește riscul de sângerare (vezi pct. 4.5).

Precauții și abordarea terapeutică a riscului de sângerare

Pentru abordarea terapeutică a complicațiilor de sângerare, vezi și pct. 4.9.

Evaluarea raportului beneficiu/risc

Prezența leziunilor, afecțiunilor, procedurilor și/sau tratamentului farmacologic (cum este administrarea de medicamente AINS, ISRS și INRS, vezi pct. 4.5) care determină o creștere semnificativă a riscului de sângerare majoră necesită o evaluare atentă a raportului beneficiu/risc. Dabigatranul etexilat trebuie administrat numai dacă beneficiul depășește riscul de sângerare.

Datele clinice provenite de la copii și adolescenți cu factori de risc, inclusiv pacienți cu meningită activă, encefalită și abces intracranian, sunt limitate (vezi pct. 5.1). La acești pacienți, dabigatranul etexilat trebuie administrat numai dacă se anticipează că beneficiul depășește riscul de sângerare.

Monitorizare clinică atentă

Observarea atentă pentru depistarea 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 ai gp-P) și în special în cazul apariției sângerărilor, mai ales la pacienți cu funcție renală redusă (vezi pct. 4.5). Observarea atentă pentru depistarea 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 oprit, trebuie investigată sursa sângerării și, la pacienții adulți, poate fi avută în vedere utilizarea agentului specific de neutralizare (idarucizumab). Eficacitatea și siguranța idarucizumabului la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Hemodializa poate elimina dabigatranul.

Utilizarea de inhibitori ai pompei de protoni

Poate fi avută în vedere administrarea unui inhibitor al pompei de protoni (IPP) pentru profilaxia sângerărilor gastro-intestinale. La 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 depistarea 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 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. Din această cauză, nu trebuie efectuate teste INR.

Tabelul 4 indică valorile de bază ale rezultatelor testelor de coagulare la momentul concentrației minime pentru pacienții adulți care pot fi asociate cu un risc crescut de sângerare. Valorile de bază respective la copii și adolescenți nu sunt cunoscute (vezi pct. 5.1)

Tabelul 4: Valorile de bază ale rezultatelor testelor de coagulare la momentul concentrației minime pentru pacienții adulți care pot fi asociate cu un risc crescut de sângerare.

Test (valoare de bază)	Prag
dTT [ng/ml]	>67
ECT [x ori limita superioară a valorilor normale]	Nu există date
aPTT [x ori limita superioară a valorilor normale]	>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, un ECT sau un aPTT care nu depășesc limita superioară a valorilor normale (LSVN) conform intervalului de referință local.

Intervenții chirurgicale și 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 oprirea temporară a tratamentului cu dabigatran etexilat.

Oprirea temporară a tratamentului în scopul unei intervenții trebuie efectuată cu precauție și este necesară monitorizarea terapiei anticoagulante. La pacienți cu insuficiență renală, clearance-ul dabigatranului poate avea o durată prelungită (vezi pct. 5.2). Acest aspect trebuie luat în considerare înaintea oricărei proceduri. În astfel de cazuri poate fi utilă efectuarea unui test de coagulare (vezi pct. 4.4 și 5.1) pentru a stabili dacă hemostaza este încă afectată.

Intervenții chirurgicale sau proceduri de urgență

Administrarea dabigatranului etexilat trebuie oprită 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 la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Hemodializa poate elimina 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 oprită 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 urgența intervenției.

Intervenții chirurgicale electiv

Dacă este posibil, administrarea dabigatranului etexilat trebuie oprită 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 încetarea administrării dabigatranului etexilat cu 2-4 zile înaintea intervenției chirurgicale.

Tabelul 5 prezintă sumar regulile care trebuie aplicate la oprirea tratamentului 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

Funcția renală (ClCr în ml/minut)	Timp de înjumătățire plasmatică estimat (ore)	Administrarea dabigatranului etexilat trebuie încetată înaintea intervenției chirurgicale electiv	
		Risc crescut de sângerare sau intervenție chirurgicală majoră	Risc standard
≥80	~13	2 zile anterior	24 de ore anterior
≥50-<80	~15	2-3 zile anterior	1-2 zile anterior
≥30-<50	~18	4 zile anterior	2-3 zile anterior (>48 de ore)

Regulile care trebuie aplicate la oprirea tratamentului înainte de efectuarea unor proceduri invazive sau chirurgicale la copii și adolescenți sunt prezentate sumar în tabelul 6.

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

Funcția renală (RFG _e în ml/minut și 1,73 m ²)	Oprirea administrării dabigatranului înainte de intervenția chirurgicală electivă
>80	24 de ore anterior
50-80	2 zile anterior
<50	Acești pacienți nu au fost studiați (vezi pct. 4.3).

Anestezie rahidiană/anestezie epidurală/puncție lombară

Proceduri cum sunt anestezia rahidiană pot necesita o funcție hemostatică completă.

Riscul apariției hematoamelor spinale sau epidurale poate fi mai mare în cazul puncțiilor traumatiche sau repetate și al utilizării prelungite 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 monitorizare frecventă pentru depistarea semnelor și simptomelor neurologice ale unui posibil hematoma 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 trombotice

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

Intervenție chirurgicală pentru fractura de șold

Nu există date privind utilizarea dabigatranului etexilat la pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală pentru fractură de șold. Prin 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 care se așteaptă a avea un impact asupra supraviețuirii, administrarea este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Interacțiunea cu inhibitorii gp-P

Este de așteptat ca administrarea concomitentă a unor inductori ai gp-P să producă o scădere a concentrațiilor plasmatice ale 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 diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic. În special la pacienții care sunt cu 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 la copii și adolescenți cu neoplasme active sunt limitate.

Copii și adolescenți

Pentru unele grupe foarte specifice de 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.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni privind transportorul

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

În cazul în care nu este menționat altfel, în cazul administrării concomitente a dabigatranului cu inhibitori puternici ai gp-P este necesară monitorizarea clinică atentă (în vederea decelării semnelor de sângerare sau anemie).

Reducerea dozei poate fi necesară în asociere 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 a crescut valorile totale ale $ASC_{0-\infty}$ 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 a unor doze de 400 mg de ketoconazol o dată pe zi.
Dronedaronă	Atunci când dabigatranul etexilat și dronedaronă au fost administrate simultan, valorile $ASC_{0-\infty}$ și C_{max} ale dabigatranului total au crescut de aproximativ 2,4 ori, respectiv de 2,3 ori, după multiple administrări a unor doze de 400 mg de dronedaronă de două ori pe zi și de 2,1 ori, respectiv 1,9 ori după administrarea unei doze unice de 400 mg.
Itraconazol, 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, <i>in vitro</i> , tacrolimusul are 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	Atunci 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 formularea 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 într-o formulare farmaceutică cu eliberare imediată, administrată cu o oră înainte de administrarea dabigatranului etexilat (creștere a 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 farmaceutice cu

	eliberare prelungită (creștere a C_{max} de aproximativ 1,9 ori și a ASC de aproximativ 1,7 ori) sau administrarea de doze repetate de verapamil (creștere a 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 (creștere a 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.
Amiodaronă	Atunci când Wasedoc a fost administrat în asociere cu o doză orală unică de amiodaronă 600 mg, amplitudinea și viteza absorbției 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 timp de câteva săptămâni după oprirea 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 3 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 dabigatran etexilat 75 mg cu o doză de încărcare de ticagrelor 180 mg, 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 de 1,46 ori pentru C_{max} și ASC. Administrarea concomitentă a unei doze de încărcare de ticagrelor 180 mg și a unei doze de dabigatran etexilat 110 mg (la starea de echilibru) a crescut $ASC_{\tau,ss}$ și $C_{max,ss}$ ale dabigatranului de 1,49 ori și respectiv 1,65 ori comparativ cu administrarea dabigatranului etexilat în monoterapie. La administrarea unei doze de încărcare de ticagrelor 180 mg după 2 ore de la administrarea unei doze de dabigatran etexilat 110 mg (la starea de echilibru), creșterea $ASC_{\tau,ss}$ și $C_{max,ss}$ ale dabigatranului a fost redusă la 1,27 ori și respectiv 1,23 ori comparativ cu administrarea dabigatranului etexilat în monoterapie. Această administrare eşalonată este administrarea recomandată pentru inițierea ticagrelorului cu o doză de încărcare. Administrarea concomitentă de ticagrelor 90 mg de două ori pe zi (doza de întreținere) cu dabigatran etexilat 110 mg a crescut $ASC_{\tau,ss}$ și $C_{max,ss}$ ajustate ale dabigatranului 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 Wasedoc cu posaconazol trebuie făcută cu prudență.
<i>Inductori ai gp-P</i>	
<i>Utilizarea concomitentă trebuie evitată.</i>	
De exemplu rifampicină, sunătoare (Hypericum perforatum), carbamazepină sau fenitoină	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 expunerea totală la acesta cu 65,5% și respectiv 67%. Efectul inductor a fost scăzut, rezultând o expunere la dabigatran apropiată referinței în ziua 7 după

	încetarea tratamentului cu rifampicină. Nu s-a observat nicio creștere ulterioară 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 asocierile sale cu alți inhibitori de proteaze	Acestea influențează gp-P (fie sub formă de inhibitori, fie de inductori). Acestea nu au fost studiate și, prin urmare, nu se recomandă administrarea lor concomitentă cu Wasedoc.
<i>Substrat al gp-P</i>	
Digoxină	Atunci când Wasedoc a fost administrat concomitent cu digoxină într-un studiu efectuat la 24 de subiecți sănătoși, nu s-au observat modificări ale expunerii la digoxină și nici modificări relevante clinic ale expunerii la dabigatran.

Medicamente anticoagulante și antiagregante plachetare

Nu există experiență 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 medicamente antiagregante plachetare, cum sunt antagoniști ai receptorilor GPIIb/IIIa, ticlopidină, prasugrel, ticagrelor, dextran și sulfpirazonă (vezi pct. 4.4).

HNF pot fi administrate în dozele necesare pentru menținerea unui cateter venos central sau arterial funcțional 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 în asociere cu dabigatran etexilat. Utilizarea de lungă durată a AINS în cadrul unui studiu clinic de fază III care a comparat dabigatranul cu warfarina pentru profilaxia 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 clopidogrel 300 mg sau 600 mg, $ASC_{\tau,ss}$ și $C_{max,ss}$ ale dabigatranului au crescut cu aproximativ 30-40% (vezi pct. 4.4).
AAS	Administrarea concomitentă de AAS și dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi poate crește riscul pentru orice sângerare de la 12% la 18% și 24% cu AAS 81 mg și respectiv 325 mg (vezi pct. 4.4).
HMMM	Administrarea concomitentă a HMMM, cum sunt enoxaparina și dabigatranul etexilat, nu a fost investigată în mod specific. După trecerea de la tratamentul de 3 zile cu enoxaparină 40 mg o dată pe zi, administrată s.c., la 24 de ore după administrarea ultimei doze de enoxaparină, expunerea la dabigatran a fost ușor mai scăzută decât după administrarea dabigatranului etexilat în monoterapie (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 nu este considerat relevant 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 profilaxia accidentului vascular cerebral la pacienți cu fibrilație atrială (RE-LY).
<i>Substanțe care influențează pH-ul gastric</i>	
Pantoprazol	Atunci când dabigatranul 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 în studiile clinice, iar acest tratament cu IPP nu a părut să reducă eficacitatea dabigatranului etexilat.
Ranitidină	Ranitidina administrată în asociere 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 P450 uman.

Prin urmare, nu se așteaptă astfel de interacțiuni medicamentoase în cazul dabigatranului.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite sarcina pe durata tratamentului cu dabigatran etexilat.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea dabigatranului etexilat la femeile gravide sunt limitate.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Wasedoc nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar.

Alăptarea

Nu există date clinice privind efectul dabigatranului asupra sugarilor pe durata alăptării. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Wasedoc.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date la om.

În studiile efectuate la animale, a fost observat un efect asupra fertilității la femele, reprezentat de 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 înregistrat 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 greutății corporale fetale și a viabilității embriofetale, precum și o creștere a malformațiilor fetale la șobolan și iepure. În studiul pre- și post-natal a fost observată o creștere a mortalității fetale la doze care au fost toxice pentru femelele gestante (o doză corespunzătoare unei valori de expunere plasmatică de 4 ori mai mare decât expunerea la pacienți).

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

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

Evenimentele raportate cel mai frecvent sunt sângerările, care apar 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, rezultate cu risc letal sau chiar letale.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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 ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 10: Reacții adverse

ASO / Termen preferat.	Frecvență
Tulburări hematologice și limfatice	
Valori scăzute ale hemoglobinei	Frecvente
Anemie	Mai puțin frecvente
Valori scăzute ale hematocritului	Mai puțin frecvente
Trombocitopenie	Rare
Neutropenie	Frecvență necunoscută
Agranulocitoză	Frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	
Hipersensibilitate la medicament	Mai puțin frecvente
Reacție anafilactică	Rare
Angioedem	Rare
Urticarie	Rare
Erupție cutanată tranzitorie	Rare
Prurit	Rare
Bronhospasm	Frecvență necunoscută

Tulburări ale sistemului nervos	
Hemoragie intracraniană	Rare
Tulburări vasculare	
Hematom	Mai puțin frecvente
Hemoragie la nivelul 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, inclusiv ulcer esofagian	Rare
Gastroesofagită	Rare
Boală de reflux gastro-esofagian	Rare
Durere abdominală	Rare
Dispepsie	Rare
Disfagie	Rare
Tulburări hepatobiliare	
Funcție hepatică anormală / 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	Frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Hemartroză	Mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Hemoragie genitourologică, inclusiv hematurie	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Hemoragie la locul injecției	Rare
Hemoragie la locul cateterului	Rare
Secreție sangvinolentă	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
Secreție a plăgii	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 amploarea 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 de 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 de sângerare). Complicațiile de sângerare se pot manifesta sub formă de slăbiciune, paloare, amețală, 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, în evaluarea stării oricărui pacient care urmează tratament cu anticoagulante trebuie avută în vedere posibilitatea apariției sângerării. Pentru pacienții adulți, în caz de sângerare necontrolabilă, este disponibil un agent specific de neutralizare pentru dabigatran, idarucizumab (vezi pct. 4.9).

Tabelul 11 indică numărul (%) de pacienți care au prezentat reacția adversă de sângerare pe parcursul perioadei de tratament în indicația primară de profilaxie 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 reacția adversă de sângerare

	Dabigatran etexilat 150 mg N (%)	Dabigatran etexilat 220 mg N (%)	Enoxaparină N (%)
Tratați	1866 (100,0)	1825 (100,0)	1848 (100,0)
Sângerare majoră	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 după punerea pe piață. Întrucât reacțiile adverse au fost raportate în contextul farmacovigilenței după punerea pe piață, de de la o populație 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 profilaxia TEV recurente la copii și adolescenți a fost studiată în cadrul a două studii de fază III (DIVERSITY și 1160.108). În total, 328 de copii și adolescenți au fost tratați cu dabigatran etexilat. Pacienților li s-au administrat doze ajustate în funcție de vârstă și greutate dintr-o formă farmaceutică de dabigatran etexilat adecvată vârstei.

În ansamblu, se preconizează că profilul de siguranță la copii și adolescenți va fi similar celui observat la adulți.

În total, 26% din copiii și adolescenții tratați cu dabigatran etexilat pentru TEV și pentru profilaxia TEV recurente au manifestat reacții adverse.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 12 prezintă reacțiile adverse identificate în cadrul studiilor privind tratamentul TEV și profilaxia TEV recurente la copii și adolescenți. Acestea sunt prezentate conform clasificării pe aparate, sisteme și organe (ASO) și pe categorii de frecvențe, definite conform următoarei convenții: 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 (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 12: Reacții adverse

ASO / Termen preferat.	Frecvență Tratamentul TEV și profilaxia TEV recurente la copii și adolescenți
Tulburări hematologice și limfatice	
Anemie	Frecvente
Valori scăzute ale hemoglobinei	Mai puțin frecvente
Trombocitopenie	Frecvente
Valori scăzute ale hematocritului	Mai puțin frecvente
Neutropenie	Mai puțin frecvente
Agranulocitoză	Frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	
Hipersensibilitate la medicament	Mai puțin frecvente
Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente
Prurit	Mai puțin frecvente
Reacție anafilactică	Frecvență necunoscută
Angioedem	Frecvență necunoscută
Urticarie	Frecvente
Bronhospasm	Frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	
Hemoragie intracraniană	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	
Hematom	Frecvente
Hemoragie	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	Frecvență necunoscută
Ulcer gastrointestinal, inclusiv ulcer esofagian	Frecvență necunoscută
Gastroesofagită	Mai puțin frecvente
Boală de reflux gastro-esofagian	Frecvente
Vărsături	Frecvente
Disfagie	Mai puțin frecvente
Tulburări hepatobiliare	
Funcție hepatică anormală / Valori anormale ale testelor funcției hepatice	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	Frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Hemoragie genitourologică, inclusiv hematurie	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Hemoragie la locul injecției	Frecvență necunoscută
Hemoragie la locul cateterului	Frecvență necunoscută
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Hemoragie traumatică	Mai puțin frecvente
Hemoragie la locul inciziei	Frecvență necunoscută

Reacții de sângerare

În cadrul celor două studii de fază III în indicația de tratament al TEV și profilaxie a TEV recurente la 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 relevantă din punct de vedere clinic și 75 de 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 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 invaliditate, rezultate cu risc letal sau chiar letale.

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

Agencia 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

Dozele 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 măsurătorile repetate ale dTT permit prognozarea 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 se excretă 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 oprit și trebuie investigată sursa sângerării. În funcție de situația clinică se va avea în vedere inițierea tratamentului suportiv corespunzător, respectiv hemostaza chirurgicală și înlocuirea volumului de sânge pierdut, la discreția 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 la copii și adolescenți nu au fost stabilite (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 neutralizarea efectului anticoagulant al dabigatranului, însă datele privind utilitatea în practica clinică, precum și cele privind riscul posibil de reapariție a tromboemboliei sunt foarte limitate. Testele de coagulare pot deveni nefiabile după administrarea concentratelor de factori de coagulare sugerate. Trebuie procedat cu prudență în interpretarea acestor teste. Trebuie luată în considerare, de asemenea, administrarea de concentrate plachetare în cazul prezenței trombocitopeniei sau a utilizării medicamentelor antiagregante antiplachetare cu durată lungă de acțiune. Toate tratamentele simptomatice trebuie administrate la recomandarea medicului.

În cazul unor sângerări majore, în funcție de disponibilitatea locală, trebuie avută în vedere adresarea către un expert în coagulare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice, inhibitori direcți de trombină, 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 animal.

Există o corelație clară între concentrația plasmatică a dabigatranului și amplitudinea efectului anticoagulant, bazată pe studiile 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 plasmatice ale dabigatranului care pot fi comparate cu concentrațiile plasmatice ale dabigatranului așteptate. Atunci când testul calibrat dTT indică o valoare a concentrației plasmatice a dabigatranului la limita sau sub limita cuantificării, 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 obținute la utilizarea dabigatranului. Cu toate acestea, testul aPTT are o sensibilitate limitată și nu este adecvat pentru o cuantificare precisă a efectului coagulant, mai ales în cazul concentrațiilor plasmatice 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 plasmatice de dabigatran și pot fi orientative pentru evaluarea riscului de sângerare, de exemplu depășirea percentilei 90 a concentrațiilor plasmatice minime de dabigatran sau un test de coagulare, cum este aPTT, măsurat la momentul concentrației minime (pentru valorile-prag ale aPTT vezi pct. 4.4, tabelul 3) sunt considerate a fi asociate cu un risc crescut de sângerare.

Profilaxia primară a TEV în chirurgia ortopedică

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

Într-un studiu dedicat exclusiv pacienților cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei ClCr 30-50 ml/minut) care au fost tratați cu dabigatran etexilat 150 mg o dată pe zi, media geometrică a concentrației plasmatice minime de dabigatran măsurată la sfârșitul intervalului de dozare a fost în medie 47,5 ng/ml, cu un interval de 29,6-72,2 ng/ml (intervalul percentilelor 25-75).

La pacienți tratați pentru profilaxia TEV după intervenția chirurgicală de înlocuire a articulației șoldului sau genunchiului, cărora li s-a administrat dabigatran etexilat 220 mg o dată pe zi,

- percentila 90 a concentrațiilor plasmatice de dabigatran a fost de 67 ng/ml, măsurată la momentul concentrației minime (20-28 de ore după administrarea dozei anterioare) (vezi pct. 4.4 și 4.9),
- percentila 90 a aPTT măsurat la momentul concentrației minime (20-28 de ore după administrarea dozei anterioare) a fost de 51 de secunde, ceea ce corespunde la 1,3 ori limita superioară a valorilor normale.

Testul ECT nu a fost măsurat la pacienți tratați pentru profilaxia TEV după intervenția chirurgicală de înlocuire a articulației șoldului sau genunchiului, cărora li s-a administrat dabigatran etexilat 220 mg o dată pe zi.

Eficacitate și siguranță clinică

Origine etnică

Nu au fost observate diferențe etnice relevante din punct de vedere clinic între pacienții caucazieni, afroamericani, hispanici, japonezi sau chinezi.

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

În 2 studii extinse, randomizate, cu grupuri paralele, în regim dublu-orb, pentru confirmarea dozei, pacienților care au fost supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice elective 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 dabigatran etexilat 75 mg sau 110 mg 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 enoxaparină 40 mg în ziua anterioară intervenției chirurgicale și zilnic după aceea.

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

Criteriul compus al TEV totale (incluzând embolie pulmonară (EP), tromboză venoasă profundă (TVP) proximală și distală, simptomatică sau asimptomatică, diagnosticate prin flebografie de rutină) și mortalității de toate cauzele a constituit criteriul final principal de evaluare a eficacității în cazul ambelor studii. Criteriul compus al TEV majore (incluzând EP, TVD proximală și distală, simptomatică sau asimptomatică, diagnosticate prin flebografie de rutină) și mortalității legate 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 dabigatranului etexilat 220 mg și 150 mg nu a fost inferior din punct de vedere statistic celui al enoxaparinei în ceea ce privește TEV totală și mortalitatea de toate cauzele. Estimarea punctuală pentru incidența TEV majore și mortalității legate de TEV la doza de 150 mg a fost ușor mai nefavorabilă decât cea a enoxaparinei (tabelul 13). Rezultate mai bune au fost observate pentru doza de 220 mg, unde estimarea punctuală pentru incidența TEV majore a fost ușor mai favorabilă decât cea a enoxaparinei (tabelul 13).

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

În studiile clinice de fază 3 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 de 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. Niciuna dintre aceste afecțiuni nu s-a dovedit a influența efectele dabigatranului privind profilaxia TEV sau frecvența sângerării.

Datele privind criteriul de evaluare final compus din TEV majoră 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 compus din TEV totală și mortalitatea de toate cauzele sunt prezentate în tabelul 14.

Datele privind criteriile de evaluare finale privind sângerarea majoră adjudecată sunt prezentate în tabelul 15 de mai jos.

Tabelul 13: Analiza TEV majore 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 (şold)			
N	909	888	917
Incidențe (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Raportul de risc față de enoxaparină	0,78	1,09	
Î 95%	0,48, 1,27	0,70, 1,70	
RE-MODEL (genunchi)			
N	506	527	511
Incidențe (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Raportul de risc față de enoxaparină	0,73	1,08	
Î 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 (şold)			
N	880	874	897
Incidenţe (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Raportul de risc faţă de enoxaparină	0,9	1,28	
Î 95%	(0,63, 1,29)	(0,93, 1,78)	
RE-MODEL (genunchi)			
N	503	526	512
Incidenţe (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Raportul de risc faţă de enoxaparină	0,97	1,07	
Î 95%	(0,82, 1,13)	(0,92, 1,25)	

Tabelul 15: Evenimente de sângerare majoră în funcţie de tratament în studiile individuale RE-MODEL şi RE-NOVATE

Studiu	Dabigatran etexilat 220 mg	Dabigatran etexilat 150 mg	Enoxaparină 40 mg
RE-NOVATE (şold)			
N pacienţi trataţi	1.146	1.163	1.154
Număr de ESM			
N(%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (genunchi)			
N pacienţi trataţi	679	703	694
Număr de ESM			
N(%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Studii clinice pentru profilaxia tromboemboliei la pacienţi cu proteză valvulară cardiacă

Un studiu de fază II a evaluat administrarea de dabigatran etexilat şi warfarină la un număr de 252 de pacienţi cărora li se efectuase recent o operaţie de înlocuire a valvei cu o proteză mecanică (adică pe parcursul spitalizării curente) şi la pacienţi cărora li se efectuase o operaţie 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 şi tromboze simptomatice/asimptomatice ale protezei valvulare) şi mai multe evenimente de sângerare în cazul administrării dabigatranului etexilat decât în cazul administrării de warfarină. La pacienţii cărora li se efectuase recent intervenţia chirurgicală, sângerările majore s-au manifestat predominant sub formă de efuziune pericardică, mai ales la pacienţi cărora li s-a administrat dabigatran etexilat imediat după operaţia de înlocuire a valvei cardiace cu o proteză mecanică (adică în ziua 3) (vezi pct. 4.3).

Copii şi adolescenţi

Studii clinice în profilaxia TEV după intervenţii chirurgicale majore de înlocuire de articulaţie

Agenţia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu dabigatran etexilat la toate subgrupele de copii şi adolescenţi în profilaxia evenimentelor tromboembolice în indicaţia de profilaxie primară a TEV la pacienţii care au fost supuşi intervenţiei chirurgicale electiv de înlocuire totală a articulaţiei şoldului sau genunchiului (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

Tratamentul TEV şi profilaxia TEV recurente la copii şi adolescenţi

Studiul DIVERSITY a fost desfăşurat pentru a demonstra eficacitatea şi siguranţa dabigatranului etexilat comparativ cu standardul de îngrijire în tratamentul TEV la copii şi adolescenţi începând de la naştere şi până la mai puţin de 18 ani. Studiul a fost conceput ca un studiu de noninferioritate deschis, randomizat, cu grupuri paralele. Pacienţii înrolaţi au fost randomizaţi conform unei scheme de 2:1 pentru a li se administra fie o formă farmaceutică adecvată vârstei (capsule, granule drajefiate sau soluţie orală) de dabigatran etexilat (doze ajustate în funcţie de vârstă şi 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 TEV. Criteriile de excludere au inclus meningită activă, encefalită și abces intracranian.

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

Dintre cei 267 de pacienți randomizați, 81 de pacienți (45,8%) din grupul cu dabigatran etexilat și 38 de 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 noninferioritatea 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 tratamentului între subgrupele de vârstă, sex, regiune și prezență a 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 de 13/22 (59,1%) și 7/13 (53,8%) pentru pacienții cu vârsta de la naștere până la <2 ani, de 21/43 (48,8%) și 12/21 (57,1%) pentru pacienții cu vârsta de la 2 până la <12 ani și de 47/112 (42,0%) și 19/56 (33,9%) pentru pacienții cu vârsta de la 12 până la <18 ani.

Sângerările majore adjudecate 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. Treizeci și opt de pacienți (21,6%) din grupul cu dabigatran etexilat și 22 de pacienți (24,4%) din grupul cu standardul de îngrijire au avut evenimente de sângerare adjudecate, majoritatea fiind clasificate drept minore. Criteriul final de evaluare combinat al evenimentelor de sângerare majoră (ESM) adjudecate 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 siguranță prospectiv de cohortă, de fază III, deschis, multicentric, cu un singur braț (1160.108) a fost desfășurat pentru a evalua siguranța dabigatranului etexilat în profilaxia TEV recurente la 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 includerea în studiu.

Pacienții eligibili au primit doze ajustate în funcție de vârstă și greutate dintr-o formă farmaceutică 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 trombembolice) la 6 și 12 luni. Evenimentele rezultate au fost adjudecate de către un comitet independent de adjudecare în regim orb.

În ansamblu, 214 pacienți au fost înscrși în studiu; dintre aceștia, 162 de pacienți în stratul de vârstă 1 (de la 12 la mai puțin de 18 ani), 43 de 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 adjudecare în decursul primelor 12 luni după începerea tratamentului. Evenimentele de sângerare confirmate prin adjudecare în timpul perioadei de tratament au fost raportate la 48 de 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 adjudecare a apărut în primele 12 luni. La 3 pacienți (1,4%), un eveniment de SNMRC confirmat prin adjudecare 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 administrarea orală, dabigatranul etexilat este transformat rapid și complet în dabigatran, care este forma activă la nivel plasmatic. 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 aproximativ 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} atinsă în decurs de 0,5 și 2,0 ore după 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 regulat al concentrației plasmatice în funcție de timp, fără valori mari ale concentrațiilor plasmatice maxime. Concentrația plasmatică maximă este atinsă după 6 ore de la administrarea în perioada postoperatorie, 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 după 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 administrarea orală poate fi crescută cu 75% după administrarea unei doze unice și cu 37% la starea de echilibru față de forma farmaceutică de referință – capsulă, când granulele sunt administrate fără învelișul de hidroxipropilmetilceluloză (HPMC) al capsulei. Prin 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 principal 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 acilglucuronocongați activi farmacologic. Există patru izomeri poziționali, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglucuronocongați, fiecare reprezentând mai puțin de 10% din dabigatranul plasmatic total. Urmele altor metaboliți au fost detectate numai prin metode analitice foarte sensibile. Dabigatranul este eliminat în principal 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 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 prezintă 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.

Rată de filtrare glomerulară (ClCr) [ml/minut]	Media geometrică (gCV%; interval) 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 momentul concentrației minime și maxime) 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%), măsurată imediat înainte de administrarea următoarei doze și la o medie geometrică a concentrațiilor maxime de 202 ng/ml (gCV de 70,6%), măsurată la două ore după 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 debit al dializatului de 700 ml/minut pe durata a patru ore și cu un debit sanguin fie de 200 ml/minut, fie de 350-390 ml/minut. Aceasta a dus la eliminarea a 50% până la 60% din concentrațiile plasmatice ale dabigatranului. Cantitatea de substanță eliminată prin dializă este proporțională cu debitul sanguin 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 evidențiat 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 minimă cu aproximativ 31% mai mare la subiecți cu vârsta ≥75 de ani și cu aproximativ 22% mai mică la subiecți cu vârsta <65 de ani, comparativ cu subiecții cu vârsta cuprinsă între 65 și 75 de 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 provenite de la pacienții adulți cu greutate corporală <50 kg sunt limitate.

Sex

Expunerea la substanța activă la pacienții de sex feminin în studiile de profilaxie 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, afroamericani, 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 copii și adolescenți cu TEV cu vârsta cuprinsă între 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 izoenzyme ale citocromului P450. Acest lucru a fost 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 implantărilor și a unei creșteri a pierderii preimplantare la 70 mg/kg (de 5 ori valoarea expunerii plasmatice la pacient). La doze maternotoxice (reprezentând o expunere plasmatică de 5-10 ori mai mare decât expunerea la pacienți) a fost observată o scădere a greutateii corporale și a viabilității fetale, precum și o creștere a malformațiilor fetale la șobolan și iepure. În studiul pre- și post-natal a fost observată o creștere a mortalității fetale la doze care au fost toxice pentru femelele gestante (o doză corespunzătoare unei valori de expunere plasmatică de 4 ori mai mare decât expunerea la pacienți).

În cadrul unui studiu de toxicitate la animale tinere efectuat la șobolan Han Wistar, mortalitatea a fost asociată cu evenimente de sângerare la expuneri similare la care a fost observată sângerare la animalele adulte. Atât la șobolanii 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 animale tinere nu au indicat o creștere a sensibilității asociată toxicității și nici toxicitate specifică animalelor tinere.

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

- Celuloză microcristalină
- Croscarmeloză sodică
- Crospovidonă
- Pelete de acid tartric
- Hidroxipropilceluloză
- Manitol
- Stearat de magneziu
- Talc

Învelișul capsulei

- Oxid roșu de fer (E-172)
- Dioxid de titan (E-171)
- Hipromeloză

Cerneală neagră de inscripționare

- Shellac
- Propilenglicol
- Soluție de amoniac concentrată
- Oxid negru de fer (E-172)
- Hidroxid de potasiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Wasedoc 75 mg capsule este ambalat în cutii care conțin 10, 30 sau 60 de capsule în blistere din OPA-Al-PE/Al perforate, cu desicant.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia SA
Str. Fabricii nr 124, Cluj Napoca
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16877/2026/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2022

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2026