

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma 75 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 75 mg dabigatrano eteksilato (mesilato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

2 dydžio (apie 18 mm), baltu nepermatomu dangteliu ir baltu nepermatomu korpusu, kietoji kapsulė, pripildyta nuo baltų iki gelsvų granuliu.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pirminė venų tromboembolinių reiškinių (VTE) profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems atlikta planinė viso klubo sąnario ar viso kelio sąnario keitimo operacija.

VTE gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika pacientams vaikams nuo gimimo iki jaunesniams kaip 18 metų.

Amžius atitinkančias dozavimo formas žr. 4.2 skyriuje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Dabigatranas eteksilato Leon Farma kapsules galima skirti suaugusiems ir 8 metų ar vyresniams vaikams, kurie gali nuryti visą kapsulę. Atitinkamoje preparato dozavimo lentelėje nurodytą dozę reikia skirti atsižvelgiant į vaiko svorį ir amžių.

Rinkoje yra ir kitų amžiui tinkamų dozavimo formų, skirtų jaunesnių nei 8 metų vaikų gydymui:

- Šiai populiacijai gali būti tinkamesnės kitos farmacinės formos, pavyzdžiui, dengtos granulės, kurios gali būti vartojamos jaunesniams nei 12 metų vaikams, kai tik vaikas gali nuryti minkštą maistą.
- Kitų farmacinių formų, tokių kaip milteliai ir tirpiklis geriamajam tirpalui, galima vartoti tik jaunesniams nei 1 metų vaikams.

Pirminė VTE profilaktika ortopedijos chirurgijoje

Rekomenduojamos dabigatrano eteksilato dozės ir gydymo trukmė pirminei VTE profilaktikai ortopedinės chirurgijos atvejais pateikta 1 lentelėje.

1 lentelė: Pirminės VTE profilaktikos ortopedinėje chirurgijoje dozių ir gydymo trukmės rekomendacijos.

	Gydymo pradžia operacijos dieną praėjus 1-4 valandoms po baigtos operacijos	Palaikomoji dozė, pradedant pirmąją dieną po operacijos	Palaikomosios dozės trukmė
Pacientai po planinio kelio sąnario pakeitimo operacijos		220 mg dabigatrano eteksilato vieną kartą per parą,	10 parų
Pacientai po planinio klubo sąnario pakeitimo operacijos	viena 110 mg dabigatrano eteksilato kapsulė	vartojama kaip 2 kapsules po 110 mg	28- 35 paros
Rekomenduojama sumažinti dozę			
Pacientai, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas (KrKl 30- 50 ml/min)			
Pacientai, kurie kartu gauna verapamilį*, amjodaroną, chinidinaį	viena 75 mg dabigatrano eteksilato kapsulė	150 mg dabigatrano eteksilato vieną kartą per parą, vartojama kaip 2 kapsules po 75 mg	10 parų (po kelio sąnario keitimo operacijos) arba 28- 35 paros (po klubo sąnario keitimo operacijos)
75 metų ir vyresni pacientai			

*Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ir kurie kartu gydomi verapamilium, žr. skyrių “Ypatingos populiacijos”.

Abiejų operacijų atveju, jei neužtikrinama hemostazė, gydymo pradžia reikia atidėti. Jei gydymas nepradedamas operacijos dieną, gydymas turėtų būti pradedamas po 2 kapsules vieną kartą per parą.

Inkstų funkcijos įvertinimas prieš gydymą dabigatrano eteksilatu ir jo metu

Visiems pacientams, ypač senyviems (> 75 metų), nes šioje amžiaus grupėje inkstų funkcijos sutrikimas gali būti dažnas:

- Prieš pradedant gydymą dabigatrano eteksilatu, reikia įvertinti inkstų funkciją, apskaičiuojant kreatinino klirensą (KrKl), kad būtų galima atmesti pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (t. y. KrKl < 30 ml/min) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).
- Inkstų funkciją taip pat reikia įvertinti, jei įtariama, kad gydymo metu inkstų funkcija gali pablogėti (pvz., esant hipovolemijai, dehidratacijai ir kartu vartojant tam tikrų vaistinių preparatų).

Inkstų funkcijai (KrKl ml/min) įvertinti taikomas *Cockcroft-Gault* metodas.

Praleista dozė

Rekomenduojama tęsti likusias dabigatrano eteksilato paros dozes kitą dieną įprastu laiku.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistas dozes.

Dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukimas

Gydymo dabigatrano eteksilatu negalima nutraukti be gydytojo konsultacijos. Pacientams reikia nurodyti kreiptis į gydantį gydytoją, jeigu jiems pasireiškia virškinimo trakto simptomai, pavyzdžiui,

dispepsija (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo keitimas

Gydymo dabigatrano eteksilatu keitimas į parenterinį antikoagulantą:

Rekomenduojama palaukti 24 valandas po paskutinės dozės, prieš keičiant dabigatraną eteksilatą į parenterinį antikoagulantą (žr. 4.5 skyrių).

Gydymo parenteriniais antikoaguliantais keitimas į dabigatraną eteksilatą:

Parenterinio antikoagulianto vartojimą reikia nutraukti ir pradėti vartoti dabigatraną eteksilatą likus 0-2 valandoms iki kitos pakaitinio gydymo dozės vartojimo arba nutraukus gydymą, jei jis yra tęstinis (pvz., intraveninio nefrakcionuoto heparino (NFH)) (žr. 4.5 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

Gydymas dabigatrano eteksilatu pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl < 30 ml/min), draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra vidutinio sunkumo (KrKl 30- 50 ml/min), rekomenduojama mažinti dozę.
(žr. 1 lentelę pirmiau, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Dabigatrano eteksilato vartojimas kartu su lengvais ar vidutinio sunkumo P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriais, t. y. amjodaronu, chinidinu ar verapamilium

Dozavimą reikia sumažinti, kaip nurodyta 1 lentelėje (taip pat žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Tokiu atveju dabigatraną eteksilatą ir šiuos vaistinius preparatus reikia vartoti tuo pačiu metu.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ir kurie kartu gydomi verapamilium, reikia apsvarstyti galimybę sumažinti dabigatrano eteksilato dozę iki 75 mg per parą (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Senyviems

Senyviems > 75 metų pacientams rekomenduojama mažinti dozę (žr. 1 lentelę pirmiau ir 4.4 bei 5.1 skyrius).

Svoris

Klinikinė patirtis pacientams, kurių kūno svoris < 50 kg arba > 110 kg, vartojant rekomenduojamą dozavimą, yra labai ribota. Atsižvelgiant į turimus klinikinius ir kinetinius duomenis, koreguoti nebūtina (žr. 5.2 skyrių), tačiau rekomenduojama atidžiai stebėti klinikinę būklę (žr. 4.4 skyrių).

Lytis

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Vaikų populiacijoje dabigatranas eteksilatas nėra vartojamas indikacijai “Pirminė VTE profilaktika pacientams, kuriems atlikta planinė viso klubo sąnario ar viso kelio sąnario keitimo operacija”.

Vaikų VTE gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika

Vaikų VTE gydymas turi būti pradamas po mažiausiai 5 dienas trukusio gydymo parenteriniu

antikoaguliantu. Pasikartojančios VTE profilaktikai gydymas turi būti pradėtas po ankstesnio gydymo. Dabigatrano eteksilato kapsules reikia gerti du kartus per parą, po vieną dozę ryte ir vakare, kiekvieną dieną maždaug tuo pačiu metu. Dozavimo intervalas turi būti kuo artimesnis 12 valandų.

Rekomenduojama dabigatrano eteksilato kapsulių dozė nustatoma atsižvelgiant į paciento svorį ir amžių, kaip nurodyta 2 lentelėje. Gydymo eigoje dozę reikia koreguoti atsižvelgiant į amžių ir svorį.

Dozavimo lentelėje nenurodytiems svorio ir amžiaus deriniams dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

2 lentelė: Vienkartinė ir bendra paros dabigatrano eteksilato dozė miligramais (mg) pagal paciento svorį kilogramais (kg) ir amžių metais.

Svorio ir amžiaus deriniai		Vienkartinė dozė	Bendra paros dozė
Svoris kg	Amžius metais	mg	mg
nuo 11 iki < 13	nuo 8 iki < 9	75	150
nuo 13 iki < 16	nuo 8 iki < 11	110	220
nuo 16 iki < 21	nuo 8 iki < 14	110	220
nuo 21 iki < 26	nuo 8 iki < 16	150	300
nuo 26 iki < 31	nuo 8 iki < 18	150	300
nuo 31 iki < 41	nuo 8 iki < 18	185	370
nuo 41 iki < 51	nuo 8 iki < 18	220	440
nuo 51 iki < 61	nuo 8 iki < 18	260	520
nuo 61 iki < 71	nuo 8 iki < 18	300	600
nuo 71 iki < 81	nuo 8 iki < 18	300	600
> 81	nuo 10 iki < 18	300	600

Vienkartinės dozės, kurioms reikia daugiau nei vienos kapsulės derinių:

300 mg: dvi 150 mg kapsulės arba keturios 75 mg kapsulės

260 mg: viena 110 mg ir viena 150 mg kapsulė arba

viena 110 mg ir dvi 75 mg kapsulės

220 mg: dvi 110 mg kapsulės

185 mg: viena 75 mg ir viena 110 mg kapsulė

150 mg: viena 150 mg kapsulė arba dvi 75 mg kapsulės

Inkstų funkcijos įvertinimas prieš gydymą ir jo metu

Prieš pradėdant gydymą, apskaičiuotą glomerulų filtracijos greitį (aGFG) reikia įvertinti pagal *Schwartz* formulę (kreatinino įvertinimo metodą reikia patikrinti vietos laboratorijoje).

Vaikams, kurių aGFG < 50 ml/min/1,73 m², gydymas dabigatrano eteksilatu draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kurių aGFG ≥ 50 ml/min/1,73 m², reikia skirti dozę pagal 2 lentelę.

Gydymo metu inkstų funkciją reikia įvertinti tam tikrais klinikiniais atvejais, kai įtariama, kad inkstų funkcija gali sumažėti arba pablogėti (pavyzdžiui, esant hipovolemijai, dehidratacijai, vartojant tam tikrus gretutinius vaistinius preparatus ir pan.).

Vartojimo trukmė

Gydymo trukmė turėtų būti individuali, atsižvelgiant į naudos ir rizikos vertinimą.

Praleista dozė

Pamirštą dabigatrano eteksilato dozę galima išgerti likus ne mažiau 6 valandoms iki kitos numatytos dozės. Likus 6 valandoms arba mažiau iki kitos planuotos dozės, pamirštą dozę reikia praleisti.

Niekada negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistas atskiras dozes.

Dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukimas

Gydymo dabigatrano eteksilatu negalima nutraukti be gydytojo konsultacijos. Pacientams ar jų globėjams reikia nurodyti kreiptis į gydančią gydytoją, jei pacientui atsiranda virškinimo trakto simptomų, pavyzdžiui, dispepsija (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo keitimas

Gydymo dabigatrano eteksilatu keitimas į parenterinį antikoagulantą:

Rekomenduojama palaukti 12 valandų po paskutinės dozės, prieš keičiant dabigatraną eteksilatą į parenterinį antikoagulantą (žr. 4.5 skyrių).

Gydymo parenteriniais antikoaguliantais keitimas į dabigatraną eteksilatą:

Parenterinio antikoagulianto vartojimą reikia nutraukti ir pradėti vartoti dabigatraną eteksilatą likus 0-2 valandoms iki kitos pakaitinio gydymo dozės vartojimo arba nutraukus gydymą, jei jis yra tęstinis (pvz., intraveninio nefrakcionuoto heparino (NFH)) (žr. 4.5 skyrių).

Gydymo dabigatrano eteksilatu keitimas vitamino K antagonistais (VKA):

Pacientai turi pradėti vartoti VKA likus 3 dienoms iki dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukimo.

Kadangi dabigatranas eteksilatas gali paveikti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS), TNS geriau atspindės VKA poveikį tik tada, kai dabigatrano eteksilato vartojimas bus nutrauktas bent 2 dienoms. Iki to laiko TNS reikšmės reikia interpretuoti atsargiai.

Gydymo VKA keitimas į dabigatraną eteksilatą:

VKA vartojimą reikia nutraukti. Dabigatrano eteksilato galima skirti, kai tik TNS yra < 2,0.

Vartojimo būdas

Šis vaistinis preparatas skirtas vartoti per burną.

Kapsules galima vartoti valgant arba nevalgius. Kad kapsulės lengviau patektų į skrandį, jas reikia nuryti sveikas, užgeriant stikline vandens.

Pacientams reikia nurodyti neatidaryti kapsulės, nes tai gali padidinti kraujavimo riziką (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($KrKl < 30$ ml/min) suaugusiems pacientams
- $aGFG < 50$ ml/min/1,73 m² pacientams vaikams
- Aktyvus kliniškai reikšmingas kraujavimas
- Pažeidimas ar būklė, jei laikoma reikšmingu didelio kraujavimo rizikos veiksmu. Tai gali būti esama ar neseniai buvusi virškinimo trakto opa, piktybiniai navikai, dėl kurių yra didelė kraujavimo rizika, neseniai patirta galvos ar nugaros smegenų trauma, neseniai atlikta galvos, nugaros ar akių operacija, neseniai patirtas intrakranijinis kraujavimas, žinomos ar įtariamos stemplės varikozės, arterioveninės formavimosi ydos, kraujagyslių aneurizmos arba didelės nugaros arba galvos smegenų kraujagyslių anomalijos.
- Vartojimas kartu su bet koku kitoku antikoaguliantu, pvz., nefrakcionuotu heparinu (NFH), mažos molekulinės masės hepariniais (enoksaparinu, dalteparinu ir kt.), heparino dariniais (fondaparinu ir kt.), geriamaisiais antikoaguliantais (varfarinu, rivaroksabanu, apiksabanu ir kt.), išskyrus tam tikrus atvejus. Tai yra gydymo antikoaguliantais keitimas (žr. 4.2 skyrių), kai NFH skiriama dozėmis, reikalingomis atviram centrinei venos ar arterijos kateteriui palaikyti, arba kai NFH skiriama prieširdžių virpėjimo kateterinės abliacijos metu (žr. 4.5 skyrių).
- Kepenų funkcijos sutrikimas arba kepenų liga, galinti turėti įtakos išgyvenamumui
- Kartu gydoma šiais stipriais P-gp inhibitoriais: sisteminiu ketokonazolu, ciklosporinu, itrakonazolu, dronedaronu ir fiksuotų dozių deriniu glekapreviru/pibrentasviru (žr. 4.5 skyrių).
- Širdies vožtuvų protezai, reikalaujantys gydymo antikoaguliantais (žr. 5.1 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimo rizika

Dabigatraną eteksilatą reikia vartoti atsargiai, kai yra padidėjusi kraujavimo rizika arba kai kartu vartojami vaistiniai preparatai, kurie slopina trombocitų agregaciją ir turi įtakos hemostazės procesui. Gydomo metu gali atsirasti kraujavimas bet kurioje vietoje. Esant nepaaiškinamam hemoglobino ir (arba) hematokrito ar kraujospūdžio sumažėjimui, reikia ieškoti kraujavimo vietas.

Suaugusiems pacientams, kurių gyvybei gresia pavojus arba kurių kraujavimas nekontroliuojamas, kai reikia greitai panaikinti dabigatrano antikoaguliuojamąjį poveikį, galima naudoti specifinį reversinį vaistinį preparatą idarucizumabą. Vaikams idarucizumabo veiksmingumas ir saugumas nenustatytas. Hemodialize galima pašalinti dabigatraną. Suaugusiems pacientams kitas galimas pasirinkimas yra šviežio viso kraujo arba šviežios šaldytos plazmos, kresėjimo faktorių koncentratų (aktyvintų arba neaktyvintų), rekombinantinio VIIa faktoriaus arba trombocitų koncentratų skyrimas (taip pat žr. 4.9 skyrių).

Trombocitų agregacijos inhibitorių, tokių kaip klopidogrelis ir acetilsalicilo rūgštis (ASR) arba nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVPNU) vartojimas, taip pat ezofagitas, gastritas ar gastroezofaginis refluksas didina kraujavimo iš virškinamojo trakto riziką.

Rizikos veiksniai

3 lentelėje apibendrinti veiksniai, galintys padidinti kraujavimo riziką.

3 lentelė: Veiksniai, galintys padidinti kraujavimo riziką.

	Rizikos veiksnys
Farmakodinaminiai ir kinetiniai veiksniai	Amžius \geq 75 metai
Veiksniai, didinantys dabigatrano koncentraciją plazmoje	<u>Svarbūs:</u> <ul style="list-style-type: none">· Vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas suaugusiems pacientams (KrKl 30- 50 ml/min.)· Stiprūs P-gp inhibitoriai (žr. 4.3 skyrių ir 4.5)· Kartu vartojami silpni arba vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriai (pvz., amjodaronas, verapamilis, chinidinas ir tikagreloras; žr. 4.5 skyrių). <u>Mažiau svarbūs:</u> <ul style="list-style-type: none">· Mažas kūno svoris (< 50 kg) suaugusiems pacientams
Farmakodinaminė sąveika (žr. 4.5 skyrių)	<ul style="list-style-type: none">· ASR ir kiti trombocitų agregacijos inhibitoriai, pvz., klopidogrelis· NVPNU· SSRI arba SNRI· Kiti vaistiniai preparatai, galintys sutrikdyti hemostazę

Ligos / procedūros, susijusios su specifine kraujavimo rizika	<ul style="list-style-type: none"> · Įgimti arba įgyti krešėjimo sutrikimai · Trombocitopenija arba funkciniai trombocitų defektai · Neseniai atlikta biopsija, patirta didelė trauma · Bakterinis endokarditas · Ezofagitas, gastritas arba gastroezofaginis refluksas
---	--

Turima nedaug duomenų apie suaugusius pacientus, sveriančius < 50 kg (žr. 5.2 skyrių).

Dabigatrano eteksilato vartojimas kartu su P-gp inhibitoriais nebuvo tirtas su vaikais, tačiau gali padidinti kraujavimo riziką (žr. 4.5 skyrių).

Atsargumo priemonės ir kraujavimo rizikos valdymas

Apie kraujavimo komplikacijų gydymą taip pat žr. 4.9 skyrių.

Naudos ir rizikos vertinimas

Esant pažeidimų, būklių, procedūrų ir (arba) farmakologinio gydymo (pvz., NVPNU, antitrombocitiniais vaistinais preparatais, SSRI ir SNRI, žr. 4.5 skyrių), dėl kurių labai padidėja didelio kraujavimo rizika, reikia atidžiai įvertinti naudos ir rizikos santykį. Dabigatrano eteksilato galima skirti tik tuo atveju, jei nauda yra didesnė už kraujavimo riziką.

Turima nedaug klinikinių duomenų apie rizikos veiksnių turinčius pacientus vaikus, įskaitant pacientus, sergančius aktyviu meningitu, encefalitu ir intrakranijiniu abscesu (žr. 5.1 skyrių). Šiems pacientams dabigatranas eteksilatas turi būti skiriamas tik tuo atveju, jei tikėtina nauda yra didesnė už kraujavimo riziką.

Atidus klinikinis stebėjimas

Visą gydymo laikotarpį rekomenduojama atidžiai stebėti, ar nėra kraujavimo ar anemijos požymių, ypač jei kartu pasireiškia rizikos veiksniai (žr. 3 lentelę). Ypač atsargiai reikia elgtis, kai dabigatranas eteksilatas vartojamas kartu su verapamilium, amjodaronu, chinidinu ar klaritromicinu (P-gp inhibitoriais), ypač kai pasireiškia kraujavimas, ypač pacientams, kurių inkstų funkcija yra susilpnėjusi (žr. 4.5 skyrių). Atidžiai stebėti, ar nėra kraujavimo požymių, rekomenduojama pacientams, kartu gydomiems NVPNU (žr. 4.5 skyrių).

Dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukimas

Pacientams, kuriems pasireiškia ūminis inkstų nepakankamumas, dabigatrano eteksilato vartojimą būtina nutraukti (taip pat žr. 4.3 skyrių).

Pasireiškus stipriam kraujavimui, gydymą reikia nutraukti, iširti kraujavimo šaltinį ir apsvarstyti specifinio reversinio vaistinio preparato (idarucizumabo) vartojimą suaugusiems pacientams. idarucizumabo veiksmingumas ir saugumas pacientams vaikams nenustatytas. Dabigatranas gali būti pašalintas hemodializės būdu.

Protonų siurblio inhibitorių vartojimas

Siekiant išvengti kraujavimo iš virškinamojo trakto, galima skirti protonų siurblio inhibitorių (PSI). Pacientams vaikams reikia laikytis vietinių protonų siurblio inhibitorių informacinių dokumentų rekomendacijų.

Laboratoriniai krešėjimo parametrai

Nors šio vaistinio preparato įprastinės antikoagulantų stebėsenos apskritai nereikia, su dabigatranu susijusio antikoaguliacinio poveikio matavimas gali būti naudingas siekiant nustatyti pernelyg didelį dabigatranu poveikį, esant papildomiems rizikos veiksniams.

Praskiestas trombino laikas (PTL), ekarino krešėjimo laikas (EKL) ir aktyvuotas dalinis tromboplastino laikas (DATL) gali suteikti naudingos informacijos, tačiau rezultatus reikia interpretuoti atsargiai dėl tyrimų skirtumų (žr. 5.1 skyrių). Tarptautinio normalizuoto santykio (TNS) tyrimas yra nepatikimas pacientams, vartojantiems dabigatraną eteksilatą, ir buvo pranešta apie klaidingai teigiamą TNS padidėjimą. Todėl TNS tyrimų atlikti nereikėtų.

4 lentelėje pateiktos suaugusių pacientų krešėjimo rodiklių ribos, kai krešėjimo rodiklis pasiekia slenkstį ir gali būti susijęs su padidėjusia kraujavimo rizika. Atitinkamos ribos pacientams vaikams nėra žinomos (žr. 5.1 skyrių).

4 lentelė: Suaugusių pacientų krešėjimo rodiklių ribos, kurios gali būti susijusios su padidėjusia kraujavimo rizika.

Rodiklis (žemutinė vertė)	Riba
PTL [ng/ml]	> 67
EKL [x kartų didesnė už normos viršutinę ribą]	Duomenų nėra
DATL [x kartų viršutinė normos riba]	> 1.3
TNS	Neturėtų būti atliekama

Fibrinolizinių vaistinių preparatų vartojimas ūminiam išeminiam insultui gydyti

Fibrinolizinių vaistinių preparatų vartojimas ūminiam išeminiam insultui gydyti gali būti svarstomas, jei paciento PTL, EKL arba DATL neviršija viršutinės normos ribos (VNR) pagal vietinį referencinį intervalą.

Chirurgija ir intervencijos

Pacientams, vartojantiems dabigatranu eteksilato, kuriems atliekama chirurginė operacija ar invazinė procedūra, padidėja kraujavimo rizika. Todėl chirurginių intervencijų metu gali prireikti laikinai nutraukti dabigatranu eteksilato vartojimą.

Reikia būti atsargiems, kai gydymas laikinai nutraukiamas dėl intervencinių priemonių ir būtina stebėti antikoaguliacinį poveikį. Inkstų nepakankamumu sergančių pacientų dabigatranu klirensas gali būti ilgesnis (žr. 5.2 skyrių). Į tai reikėtų atsižvelgti prieš bet kokias procedūras. Tokiais atvejais krešėjimo tyrimas (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius) gali padėti nustatyti, ar hemostazė vis dar sutrikusi.

Neatidėliotinos operacijos arba skubios procedūros

Dabigatranu eteksilato vartojimą reikia laikinai nutraukti. Kai reikia greitai panaikinti antikoaguliuojantį poveikį, galima naudoti specifinį dabigatranu poveikį keičiantį vaistinį preparatą (idarucizumabą) suaugusiems pacientams. Idarucizumabo veiksmingumas ir saugumas pacientams vaikams nenustatytas. Dabigatraną galima pašalinti hemodializės būdu.

Nutraukus gydymą dabigatranu, pacientams išlieka pagrindinės ligos sukelta trombozės rizika. Gydymą dabigatranu eteksilatu galima vėl pradėti praėjus 24 valandoms po idarucizumabo vartojimo, jei paciento būklė kliniškai stabili ir pasiekta tinkama hemostazė.

Apyskubės operacijos ir (arba) intervencijos

Dabigatranu eteksilato vartojimą reikia laikinai nutraukti. Jei įmanoma, operaciją ir (arba) intervenciją reikia atidėti bent 12 valandų po paskutinės dozės. Jei operacijos atidėti negalima, gali padidėti kraujavimo rizika. Šią kraujavimo riziką reikia pasverti atsižvelgiant į intervencijos skubumą.

Planinė operacija

Jei įmanoma, dabigatrano eteksilato vartojimą reikia nutraukti likus ne mažiau kaip 24 valandoms iki invazinių ar chirurginių procedūrų. Pacientams, kuriems yra didesnė kraujavimo rizika, arba atliekant dideles operacijas, kai gali prireikti visiškos hemostazės, apsvarstykite galimybę nutraukti dabigatrano eteksilato vartojimą likus 2- 4 paroms iki operacijos.

5 lentelėje apibendrintos vartojimo nutraukimo prieš invazines ar chirurgines procedūras suaugusiems pacientams taisyklės.

5 lentelė: Vaistinių preparatų vartojimo nutraukimo taisyklės prieš invazines ar chirurgines procedūras suaugusiems pacientams.

Inkstų funkcija (KrKl ml/min)	Apskaičiuotas pusinės eliminacijos laikas (valandos)	Dabigatrano eteksilato vartojimą reikia nutraukti prieš planinę operaciją	
		Didelė kraujavimo rizika arba didelė operacija	Standartinė rizika
≥ 80	~ 13	prieš 2 paras	prieš 24 valandas
≥ 50- < 80	~ 15	prieš 2-3 paras	prieš 1- 2 paras
≥ 30- < 50	~ 18	prieš 4 paras	prieš 2- 3 paras (> 48 val.)

Vaistinių preparatų vartojimo nutraukimo taisyklės prieš invazines ar chirurgines procedūras pacientams vaikams apibendrintos 6 lentelėje.

6 lentelė: Vaistinių preparatų vartojimo nutraukimo taisyklės prieš invazines ar chirurgines procedūras pacientams vaikams.

Inkstų funkcija (aGFG ml/min/1,73m ²)	Nutraukite dabigatrano vartojimą prieš planinę operaciją
> 80	prieš 24 valandas
50- 80	prieš 2 paras
< 50	šie pacientai nebuvo tirti (žr. 4.3 skyrių).

Spinalinė anestezija/epidurinė anestezija/lumbalinė punkcija

Tokioms procedūroms, kaip antai spinalinė anestezija, gali prireikti visiškos hemostazės funkcijos.

Spinalinės ar epidūrinės hematomos rizika gali padidėti trauminės ar pakartotinės punkcijos atvejais ir ilgai naudojant epidūrinis kateterius. Išėmus kateterį, iki pirmosios dabigatrano eteksilato dozės skyrimo turi praeiti ne trumpesnis kaip 2 valandų laiko tarpas. Šiuos pacientus reikia dažnai stebėti dėl spinalinės ar epidūrinės hematomos neurologinių požymių ir simptomų.

Pooperacinė fazė

Dabigatraną eteksilatą po invazinės procedūros ar chirurginės intervencijos reikia vėl pradėti vartoti kuo greičiau, jei tik leidžia klinikinė situacija ir užtikrinama tinkama hemostazė.

Pacientai, kuriems yra kraujavimo, arba per didelės ekspozicijos rizika, ypač pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi (taip pat žr. 3 lentelę), turi būti gydomi atsargiai (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Pacientai, kuriems yra didelė chirurginio mirtingumo rizika ir kurie turi tromboembolinių reiškinių rizikos veiksnių

Duomenų apie dabigatrano eteksilato veiksmingumą ir saugumą šiems pacientams yra nedaug, todėl jie turi būti gydomi atsargiai.

Klubo sąnario lūžio operacija

Duomenų apie dabigatrano eteksilato vartojimą pacientams, kuriems atliekama klubo sąnario lūžio operacija, nėra. Todėl gydymas nerekomenduojamas.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Į pagrindinius tyrimus nebuvo įtraukti pacientai, kurių kepenų fermentų aktyvumas buvo padidėjęs daugiau kaip 2 VNR. Šios subpopuliacijos pacientų gydymo patirties nėra, todėl šioje populiacijoje dabigatrano eteksilato vartoti nerekomenduojama. Jei yra kepenų funkcijos sutrikimas arba kepenų liga, kuri, kaip tikimasi, gali turėti įtakos išgyvenamumui, vaistinio preparato vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Sąveika su P-gp induktoriais

Tikėtina, kad kartu vartojant P-gp induktorių, sumažės dabigatrano koncentracija plazmoje, todėl jų reikia vengti (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Pacientai, sergantys antifosfolipidiniu sindromu

Tiesioginio poveikio geriamieji antikoaguliantai (TPGA), įskaitant dabigatraną eteksilatą, nerekomenduojami pacientams, kuriems praeityje yra buvusi trombozė ir kuriems nustatytas antifosfolipidinis sindromas. Ypač pacientams, kuriems nustatytas trigubas teigiamas rezultatas (vilkligės antikoaguliantas, antikardiolipininiai antikūnai ir antikūnai prieš beta 2- glikoproteiną I), gydymas TPGA gali būti susijęs su didesniu pasikartojančių trombozinių reiškinių dažniu, palyginti su gydymu vitamino K antagonistais.

Aktyviu vėžiu sergantys pacientai (vaikų VTE)

Duomenų apie veiksmingumą ir saugumą aktyviu vėžiu sergantiems pacientams vaikams yra nedaug.

Vaikų populiacija

Kai kuriems labai specifiniams vaikų pacientams, pvz., pacientams, sergantiems plonosios žarnos ligomis, kai gali būti sutrikdyta absorbcija, reikėtų apsvarstyti antikoagulianto, vartojamo parenteriniu būdu, vartojimo galimybę.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Nešiklio sąveika

Dabigatranas eteksilatas yra išstūmimo nešiklio P-gp substratas. Kartu vartojant P-gp inhibitorių (žr. 7 lentelę), tikėtina, kad padidės dabigatrano koncentracija plazmoje.

Jei kitaip konkrečiai neprašyta, vartojant dabigatraną kartu su stipriais P-gp inhibitoriais, būtina atidžiai stebėti klinikinę būklę (stebėti dėl kraujavimo ar anemijos požymių). Derinant su kai kuriais P-gp inhibitoriais gali prireikti mažinti dozę (žr. 4.2, 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

7 lentelė: Nešiklio sąveika.

P-gp inhibitoriai
<i>Draudžiama vartoti kartu (žr. 4.3 skyrių)</i>

Ketokonazolas	Ketokonazolas bendrąsias dabigatrano $AUC_{0-\infty}$ ir C_{max} vertes padidino 2,38 karto ir 2,35 karto po vienkartinės geriamosios 400 mg dozės ir atitinkamai 2,53 karto ir 2,49 karto po daugkartinės geriamosios 400 mg ketokonazolo dozės vieną kartą per parą.
Dronedaronas	Kai dabigatranas eteksilatas ir dronedaronas buvo skiriami tuo pačiu metu, bendras $AUC_{0-\infty}$ ir C_{max} padidėjo atitinkamai apie 2,4 ir 2,3 karto po kartotinių 400 mg dronedarono dozių, o po vienkartinės 400 mg dronedarono dozės atitinkamai apie 2,1 ir 1,9 karto.
Itrakonazolas, ciklosporinas	Remiantis <i>in vitro</i> rezultatais, galima tikėtis panašaus poveikio kaip ir ketokonazolo atveju.
Glekapreviras / pibrentasviras	Nustatyta, kad kartu vartojant dabigatrano eteksilato ir P-gp inhibitorių glekapreviro/pibrentasviro fiksuotų dozių derinį, didėja dabigatrano ekspozicija ir gali padidėti kraujavimo rizika.
<i>Nerekomenduojama naudoti kartu</i>	
Takrolimuzas	<i>In vitro</i> nustatyta, kad takrolimuzo slopinamasis poveikis P-gp yra panašaus lygio kaip itrakonazolo ir ciklosporino. Dabigatrano eteksilatas kliniškai nebuvo tirtas kartu su takrolimuzu. Tačiau ribotas klinikinių duomenų kiekis su kitu P-gp substratu (everolimuzu) rodo, kad P-gp slopinimas takrolimuzu yra silpnesnis nei su stipriais P-gp inhibitoriais.
<i>Vartoti kartu reikia atsargiai (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius)</i>	
Verapamilis	Dabigatrano eteksilato (150 mg) vartojant kartu su geriamuoju verapamiliumi, dabigatrano C_{max} ir AUC padidėjo, tačiau šio pokyčio dydis skiriasi priklausomai nuo vartojimo laiko ir verapamilio farmacinės formos (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Didžiausias dabigatrano poveikio padidėjimas buvo pastebėtas vartojant pirmąją greito atpalaidavimo verapamilio dozę, kuri buvo išgerta likus vienai valandai iki dabigatrano eteksilato vartojimo (C_{max} padidėjo maždaug 2,8 karto, o AUC - maždaug 2,5 karto). Poveikis palaipsniui mažėjo vartojant pailginto atpalaidavimo preparatą (C_{max} padidėjo apie 1,9 karto, o AUC - apie 1,7 karto) arba vartojant daugkartinės verapamilio dozes (C_{max} padidėjo apie 1,6 karto, o AUC - apie 1,5 karto). Reikšmingos sąveikos nepastebėta, kai verapamilis buvo skiriamas praėjus 2 valandoms po dabigatrano eteksilato (C_{max} padidėjo maždaug 1,1 karto, o AUC - maždaug 1,2 karto). Tai paaiškinama tuo, kad po 2 valandų dabigatranas būna visiškai absorbuotas.
Amjodaronas	Kai dabigatranas eteksilatas buvo vartojamas kartu su vienkartinė geriamąja 600 mg amjodarono doze, amiodarono ir jo aktyvaus metabolito DEA absorbcijos mastas ir greitis iš esmės nepakito. Dabigatrano AUC ir C_{max} padidėjo apie atitinkamai 1,6 ir 1,5 karto. Atsižvelgiant į ilgą amjodarono pusinės eliminacijos laiką sąveikos galimybė gali išlikti kelias savaites po amjodarono vartojimo nutraukimo (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).
Chinidinas	Chinidino buvo skiriama po 200 mg dozė kas antrą valandą iki bendros 1 000 mg dozės. Dabigatranas eteksilatas buvo skiriamas du kartus per parą 3 dienas iš eilės, trečią parą kartu su chinidinu arba be jo. Dabigatrano $AUC_{\tau,ss}$ ir $C_{max,ss}$ vidutiniškai padidėjo atitinkamai 1,53 ir 1,56 karto, kai kartu buvo vartojamas chinidinas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Klaritromicinas	Sveikiems savanoriams klaritromicino (500 mg du kartus per parą) vartojant kartu su dabigatrano eteksilatu, AUC padidėjo apie 1,19 karto, o C_{max} - apie 1,15 karto.
Tikagreloras	Vienkartinę 75 mg dabigatrano eteksilato dozę vartojant kartu su 180 mg tikagreloro įsotinamąja doze, dabigatrano AUC ir C_{max} padidėjo atitinkamai 1,73 ir 1,95 karto. Po daugkartinių 90 mg tikagreloro dozių per parą dabigatrano poveikis C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai 1,56 karto ir 1,46 karto. Kartu vartojant 180 mg tikagreloro ir 110 mg dabigatrano eteksilato įsotinamąją dozę (nustatant pusiausvyrinei koncentracijai), dabigatrano $AUC_{\tau,ss}$ ir $C_{max,ss}$ padidėjo atitinkamai 1,49 ir 1,65 karto, palyginti su atskirai vartojamu dabigatrano eteksilatu. Kai 180 mg tikagreloro įsotinamąja doze buvo vartota praėjus 2 valandoms po 110 mg dabigatrano eteksilato (nustatant pusiausvyrinei koncentracijai), dabigatrano $AUC_{\tau,ss}$ ir $C_{max,ss}$ padidėjo atitinkamai 1,27 ir 1,23 karto, palyginti su vien tik dabigatrano eteksilatu. Toks pakopinis vartojimas yra rekomenduojamas pradėdant vartoti tikagrelorą su įsotinamąja doze. Kartu vartojant 90 mg tikagreloro per parą (palaikomoji dozė) ir 110 mg dabigatrano eteksilato, padidėjo koreguota dabigatrano $AUC_{\tau,ss}$ ir $C_{max,ss}$ atitinkamai 1,26 ir 1,29 karto, palyginti su vien tik dabigatrano eteksilatu.
Pozakonazolas	Pozakonazolas taip pat šiek tiek slopina P-gp, tačiau kliniškai nebuvo tirtas. Dabigatraną eteksilatą vartojant kartu su pozakonazolu, reikia būti atsargiems.
<u>P-gp induktoriai</u>	
<i>Reikia vengti vartoti kartu.</i>	
pvz., rifampicinas, Jonažolė (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepinas arba fenitoinas	Tikimasi, kad vartojant kartu sumažės dabigatrano koncentracijos. Ištirto induktoriaus rifampicino 600 mg dozės, vartojamos vieną kartą per parą 7 paras iš eilės, vartojimas prieš pradėdant gydyti dabigatrano eteksilatu, bendro dabigatrano didžiausią koncentraciją kraujo plazmoje ir bendrą ekspoziciją sumažino atitinkamai 65,5 % ir 67 %. Indukcinis poveikis susilpnėjo, todėl 7 parą po gydymo rifampicinu nutraukimo dabigatrano ekspozicija buvo artima įprastai. Dar po 7 parų biologinio prieinamumo didėjimo nebebuvo pastebėta.
<u>Proteazės inhibitoriai, pvz., ritonaviras</u>	
<i>Nerekomenduojama vartoti kartu</i>	
pvz., ritonaviras ir jų deriniai su kitais proteazės inhibitoriais	Jie veikia P-gp (kaip inhibitorius arba induktorius). Jie nebuvo tirti ir todėl jų nerekomenduojama vartoti kartu su dabigatrano eteksilatu.
<u>P-gp substratas</u>	
Digoksinas	Atlikus tyrimą su 24 sveikais asmenimis, kai kartu buvo vartojamas dabigatranas eteksilatas su digoksinu, digoksino ir kliniškai reikšmingų dabigatrano ekspozicijos pokyčių nepastebėta.

Antikoagulantai ir trombocitų agregaciją mažinantys vaistiniai- preparatai

Nėra patirties arba ji ribota, kai kartu su dabigatrano eteksilatu vartojami šie vaistiniai preparatai, kurie gali padidinti kraujavimo riziką: antikoagulantai, tokie kaip nefrakcionuotas heparinas (NFH), mažos

molekulinės masės heparinai (MMMh) ir heparino dariniai (fondaparinuksas, dezirudinas), trombolitiniai vaistiniai preparatai ir vitamino K antagonistai, rivaroksabanas ar kiti geriamieji antikoagulantai (žr. 4.3 skyrių), ir trombocitų agregaciją mažinančius vaistinius preparatus, tokius kaip GPIIb/IIIa receptorių antagonistai, tiklopidinas, prazugrelis, tikagreloras, dekstrasanas ir sulfinpirazonas (žr. 4.4 skyrių).

NFH gali būti skiriamas dozėmis, reikalingomis centrinės venos ar arterijos atviram kateteriui palaikyti, arba atliekant prieširdžių virpėjimo kateterinę abliaciją (žr. 4.3 skyrių).

8 lentelė: Sąveika su antikoagulantais ir trombocitų agregaciją mažinančiais vaistiniais preparatais.

NVPNU	Įrodyta, kad trumpalaikės analgezijos metu vartojamas NVPNU nesusiję su padidėjusią kraujavimo riziką, kai jis skiriamas kartu su dabigatrano eteksilatu. Lėtinio vartojimo metu, atliekant III fazės klinikinį tyrimą, kurio metu buvo lyginamas dabigatranas ir varfarinas, siekiant išvengti insulto prieširdžių virpėjimu sergantiems pacientams (RE-LY), NVPNU, vartojant tiek dabigatraną eteksilatą, tiek varfariną, kraujavimo riziką padidino maždaug 50 %.
Klopidogrelis	Jauniems sveikiems savanoriams vyrams, dabigatrano eteksilato ir klopidogrelio vartojimas kartu nepadidino kapiliarinio kraujavimo laiko, palyginti su monoterapija klopidogreliu. Be to, dabigatrano AUC _{τ,ss} ir C _{max,ss} bei koaguliacijos rodikliai, rodantys dabigatrano poveikį, arba trombocitų agregacijos slopinimas, kaip klopidogrelio poveikio rodiklis, iš esmės nepakito, lyginant kombinuotą gydymą ir atitinkamą monoterapiją. Vartojant 300 mg arba 600 mg klopidogrelio įsotinamąją dozę, dabigatrano AUC _{τ,ss} ir C _{max,ss} padidėjo maždaug 30- 40 % (žr. 4.4 skyrių).
ASR	Kartu vartojant ASR ir 150 mg dabigatrano eteksilato du kartus per parą, bet kokio kraujavimo rizika gali padidėti nuo 12 % iki 18 % ir 24 %, atitinkamai vartojant 81 mg ir 325 mg ASR (žr. 4.4 skyrių).
MMMh	MMMh, tokių kaip enoksaparinas ir dabigatranas eteksilatas, vartojimas kartu nebuvo specialiai tirtas. Perėjus nuo 3 parų gydymo vieną kartą per parą 40 mg enoksaparinu po oda, praėjus 24 valandoms po paskutinės enoksaparinu dozės, dabigatrano ekspozicija buvo šiek tiek mažesnė nei vartojant tik dabigatraną eteksilatą (vienkartinę 220 mg dozę). Didesnis anti-FXa/FIIa aktyvumas pastebėtas po dabigatrano eteksilato vartojimo su enoksaparinu prieš gydymą, palyginti su aktyvumu po gydymo vien tik dabigatrano eteksilatu. Manoma, kad tai susiję su gydymo enoksaparinu perkeliamu poveikiu, ir laikoma kliniškai nereikšminga. Kitų su dabigatranu susijusių antikoaguliacinių tyrimų rezultatai reikšmingai nepasikeitė prieš gydymą enoksaparinu.

Kitos sąveikos

9 lentelė: Kitos sąveikos.

<i>Selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) arba selektyvūs serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI)</i>	
SSRI, SNRI	III fazės klinikinio tyrimo metu SSRI ir SNRI visų gydomų grupių pacientams didino kraujavimo riziką, lyginant dabigatraną su varfarinu, vartojamu prieširdžių virpėjimu sergančių pacientų insulto profilaktikai (RE-LY).
<i>Medžiagos, darančios įtaką skrandžio pH</i>	

Pantoprazolas	Kai dabigatranas eteksilatas buvo vartojamas kartu su pantoprazolu, dabigatrano AUC sumažėjo maždaug 30 %. Klinikinių tyrimų metu pantoprazolas ir kiti protonų siurblio inhibitoriai (PSI) buvo vartojami kartu su dabigatrano eteksilatu, ir neatrodo, kad kartu vartojami PSI mažintų dabigatrano eteksilato veiksmingumą.
Ranitidinas	Ranitidino vartojimas kartu su dabigatrano eteksilatu neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio

Sąveikos, susijusios su dabigatrano eteksilatu ir dabigatrano metaboliniu profiliu

Dabigatranas eteksilatas ir dabigatranas nėra metabolizuojami per citochromo P450 sistemą ir neturi *in vitro* poveikio žmogaus citochromo P450 fermentams. Todėl su dabigatranu susijusios vaistinių preparatų sąveikos nesitikima.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik su suaugusiaisiais.

4.6 Vaisingumas, nėštumas ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Gydymo dabigatrano eteksilatu metu vaisingos moterys turi vengti nėštumo.

Nėštumas

Duomenų apie dabigatrano eteksilato vartojimą nėščioms moterims yra nedaug. Tyrimai su gyvūnais parodė toksiškumą reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Potenciali rizika žmonėms nežinoma. Dabigatrano eteksilato negalima vartoti nėštumo metu, išskyrus atvejus, kai tai neabejotinai būtina.

Žindymas

Klinikinių duomenų apie dabigatrano poveikį kūdikiams žindymo laikotarpiu nėra. Gydymo dabigatrano eteksilatu metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų apie žmones nėra.

Tyrimų su gyvūnais metu pastebėtas poveikis patelių vaisingumui, t. y. sumažėjo implantacijų skaičius ir padaugėjo priešimplantacinių praradimų, kai vaistinio preparato koncentracija buvo 70 mg/kg (5 kartus didesnė ekspozicija plazmoje, palyginti su pacientais). Kitokio poveikio patelių vaisingumui nepastebėta. Poveikio vyrų vaisingumui nepastebėta. Taikant toksiškas motinoms dozes (kurios atitinka 5-10 kartų didesnę ekspoziciją plazmoje, palyginti su pacientais), žiurkėms ir triušiams buvo pastebėtas vaisiaus kūno masės ir embriofetalinio gyvybingumo sumažėjimas bei vaisiaus variacijų padidėjimas. Prenatalinio ir postnatalinio tyrimo metu vaisiaus mirtingumo padidėjimas buvo stebimas, kai dozės buvo toksiškos motinoms (dozė, atitinkanti 4 kartus didesnę ekspoziciją plazmoje nei stebėta pacientams).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dabigatranas eteksilatas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų metu iš viso buvo įvertinti maždaug 64 000 pacientų; iš jų maždaug 35 000 pacientų buvo gydomi dabigatrano eteksilatu.

Aktyviai kontroliuojamuose VTE profilaktikos tyrimuose 6 684 pacientai buvo gydomi 150 mg arba 220 mg dabigatrano eteksilato per parą.

Dažniausiai pasitaikantys reiškiniai yra kraujavimas, pasireiškiantis maždaug 14 % pacientų; didelių kraujavimų (įskaitant kraujavimus iš žaizdos vietos) dažnis yra mažesnis nei 2 %.

Nors klinikinių tyrimų metu šis reiškinys pasitaiko retai, gali pasireikšti didelis ar sunkus kraujavimas, kuris, nepriklausomai nuo vietos, gali sukelti neįgalumą, pavojų gyvybei ar net mirtį.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

10 lentelėje nepageidaujamos reakcijos suskirstytos pagal organų sistemų klases (osk) ir dažnį, kuris apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

10 lentelė: Nepageidaujamos reakcijos.

OSK / Nepageidaujamas terminas	Dažnis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Sumažėjęs hemoglobino kiekis	Dažnas
Anemija	Nedažnas
Sumažėjęs hematokritas	Nedažnas
Trombocitopenija	Retas
Neutropenija	Dažnis nežinomas
Agranulocitozė	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimas	
Padidėjęs jautrumas vaistiniams preparatams	Nedažnas
Anafilaksinė reakcija	Retas
Angioneurozinė edema	Retas
Dilgėlinė	Retas
Išbėrimas	Retas
Niežėjimas	Retas
Bronchų spazmas	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	
Intrakranijinis kraujavimas	Retas
Kraujagyslių sutrikimai	
Hematomos	Nedažnas
Kraujavimas iš žaizdos	Nedažnas
Kraujavimas	Retas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Kraujavimas iš nosies	Nesažnas
Atsikosėjimas krauju	Retas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Kraujavimas iš skrandžio ir žarnyno	Nedažnas
Kraujavimas iš tiesiosios žarnos	Nedažnas
Kraujavimas iš hemorojaus	Nedažnas

Viduriavimas	Nedažnas
Pykinimas	Nedažnas
Vėmimas	Nedažnas
Skrandžio ar žarnyno opa, įskaitant stemplės opa opa	Retas
Gastroezofagitas	Retas
Gastroezofaginio reflukso liga	Retas
Pilvo skausmas	Retas
Dispepsija	Retas
Disfagija	Retas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Kepenų funkcijos sutrikimas / Kepenų funkcijos tyrimas nenormalus	Dažnas
Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas	Nedažnas
Aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Nedažnas
Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas	Nedažnas
Hiperbilirubinemija	Nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimas	
Kraujavimas į odą	Nedažnas
Alopecija	Dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Hemartrozė	Nedažnas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Kraujavimas iš lytiinių ir šlapimo organų, įskaitant hematurija	Nedažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Kraujavimas iš injekcijos vietos	Retas
Kraujavimas iš kateterio vietos	Retas
Kruvino sekreto išsiskyrimas	Retas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrinės komplikacijos	
Trauminis kraujavimas	Nedažnas
Po procedūros atsiradusi hematoma	Nedažnas
Kraujavimas po procedūros	Nedažnas
Išskyros po procedūros	Nedažnas
Žaizdos sekrecija	Nedažnas
Kraujavimas iš pjūvio vietos	Retas
Pooperacinė anemija	Retas
Chirurginės ir terapinės procedūros	
Žaizdos drenažas	Retas
Drenažas po procedūros	Retas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kraujavimo reakcijos

Dėl farmakologinio veikimo būdo dabigatrano eteksilato vartojimas gali būti susijęs su padidėjusia slapto ar atviro kraujavimo iš bet kurio audinio ar organo rizika. Požymiai, simptomai ir sunkumas (įskaitant mirtiną baigtį) skirsis priklausomai nuo kraujavimo ir (arba) anemijos vietos ir laipsnio ar apimties. Klinikinių tyrimų metu ilgalaikio gydymo dabigatrano eteksilatu metu, palyginti su gydymu VKA, dažniau buvo pastebėti kraujavimai iš gleivinės (pvz., virškinamojo trakto, šlapimo ir lytinių organų). Taigi, be tinkamos klinikinės priežiūros, slaptam kraujavimui nustatyti vertingas ir laboratorinis hemoglobino ir hematokrito tyrimas. Kraujavimo rizika gali būti didesnė tam tikroms pacientų grupėms, pvz. pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ir (arba) kurie kartu gydomi hemostazę veikiančiais vaistiniais preparatais arba stipriais P-gp inhibitoriais (žr. 4.4 skyrių "Kraujavimo rizika"). Kraujavimo komplikacijos gali pasireikšti silpnumu, blyškumu, galvos

svaigimu, galvos skausmu arba nepaaiškinamu patinimu, dusuliu ir nepaaiškinamu šoku.

Pranešta apie žinomas kraujavimo komplikacijas, tokias kaip raumenų guolio ankštumo sindromas (*angl. compartment syndrome*) ir ūminis inkstų nepakankamumas dėl hipoperfuzijos ir antikoagulantų sukeltos nefropatijos pacientams, turintiems predisponuojančių rizikos veiksnių, vartojant dabigatraną eteksilatą. Todėl vertinant bet kurio antikoaguliantais gydomo paciento būklę reikia atsižvelgti į kraujavimo galimybę. Suaugusiems pacientams nekontroliuojamo kraujavimo atveju galima naudoti specifinį dabigatrano reversinį vaistinį preparatą - idarucizumabą (žr. 4.9 skyrių).

11 lentelėje pateikiamas pacientų, kuriems gydymo laikotarpiu pasireiškė nepageidaujama reakcija - kraujavimas, skaičius (%) pagal dozę pirminės VTE profilaktikos po klubo ar kelio sąnario keitimo operacijos indikacijoje abiejuose pagrindiniuose klinikiniuose tyrimuose.

11 lentelė: Pacientų, patyrusių nepageidaujama reakciją kraujavimą, skaičius (%).

	Dabigatranas eteksilas 150 mg N (%)	Dabigatranas eteksilas 220 mg N (%)	Enoksaparinas N (%)
Gydyti pacientai	1 866(100.0)	1 825(100.0)	1 848(100.0)
Didelis kraujavimas	24 (1.3)	33 (1.8)	27 (1.5)
Bet koks kraujavimas	258(13.8)	251(13.8)	247(13.4)

Agranulocitozė ir neutropenija

Vartojant dabigatraną eteksilatą poregistraciniu laikotarpiu, labai retai pastebėta agranulocitozė ir neutropenija. Kadangi apie nepageidaujamas reakcijas pranešama po pateikimo į rinką vykdomos priežiūros metu iš neaiškios dydžio populiacijos, neįmanoma patikimai nustatyti jų dažnį. Apskaičiuota, kad pranešimų apie agranulocitozę dažnis yra 7 įvykiai per 1 mln. pacientų metų, o apie neutropeniją - 5 įvykiai per 1 mln. pacientų metų.

Vaikų populiacija

Dabigatrano eteksilato saugumas gydant VTE ir vykdant pasikartojančios VTE profilaktiką vaikams buvo tiriamas atliekant du III fazės tyrimus (DIVERSITY ir 1160.108). Iš viso dabigatrano eteksilatu buvo gydomi 328 pacientai vaikai. Pacientams buvo skiriamos pagal amžių ir svorį pakoreguotos ir jų amžių atitinkančios dabigatrano eteksilato farmacinės formos dozės.

Apskritai tikimasi, kad vaikų saugumo profilis bus toks pat kaip ir suaugusiųjų.

Iš viso 26 % vaikų pacientų, gydytų dabigatrano eteksilatu nuo VTE ir pasikartojančios VTE profilaktikai, pasireiškė nepageidaujamų reakcijų.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

12 lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos atliekant VTE gydymo ir pakartotinės VTE profilaktikos tyrimus pacientams vaikams. Jos suklasifikuotos pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnį, kuris apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

12 lentelė: Nepageidaujamos reakcijos.

	Dažnis
OSK / Pageidaujamas terminas.	Vaikų VTE gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Anemija	Dažnas
Sumažėjęs hemoglobino kiekis	Nedažnas
Trombocitopenija	Dažnas
Sumažėjęs hematokritas	Nedažnas
Neutropenija	Nedažnas
Agranulocitozė	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimas	
Padidėjęs jautrumas vaistiniams preparatams	Nedažnas
Išbėrimas	Dažnas
Niežėjimas	Nedažnas
Anafilaksinė reakcija	Dažnis nežinomas
Angioneurozinė edema	Dažnis nežinomas
Dilgėlinė	Dažnas
Bronchų spazmas	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	
Intrakranijinis kraujavimas	Nedažnas
Kraujagyslių sutrikimai	
Hematomos	Dažnas
Kraujavimas	Dažnis nežinomas
Kvėpavimosistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Kraujavimas iš nosies	Dažnas
Atsikosėjimas krauju	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Kraujavimas iš skrandžio ir žarnyno	Nedažnas
Pilvo skausmas	Nedažnas
Viduriavimas	Dažnas
Dispepsija	Dažnas
Pykinimas	Dažnas
Kraujavimas iš tiesiosios žarnos	Nedažnas
Kraujavimas iš hemorojaus	Dažnis nežinomas
Skrandžio ir žarnų opa, įskaitant stemplės opa	Dažnis nežinomas
Gastroezofagitas	Nedažnas
Gastroezofaginio reflukso liga	Dažnas
Vėmimas	Dažnas
Disfagija	Nedažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Kepenų funkcijos sutrikimas / Kepenų funkcijos tyrimų duomenys nenormalūs	Dažnis nežinomas
Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas	Nedažnas
Aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Nedažnas
Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas	Dažnas

Hiperbilirubinemija	Nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimas	
Kraujavimas į odą	Nedažnas
Alopecija	Dažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Hemartrozė	Dažnis nežinomas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Kraujavimas iš lytinių ir šlapimo organų, įskaitant hematuriją	Nedažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Kraujavimas iš injekcijos vietos	Dažnis nežinomas
Kraujavimas iš kateterio vietos	Dažnis nežinomas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrinės komplikacijos	
Trauminis kraujavimas	Nedažnas
Kraujavimas iš pjūvio vietos	Dažnis nežinomas

Kraujavimo reakcijos

Dviejų III fazės tyrimų, skirtų VTE gydymui ir pasikartojančios VTE profilaktikai pacientams vaikams, metu iš viso 7 pacientams (2,1 %) pasireiškė didelis kraujavimas, 5 pacientams (1,5 %) - kliniškai reikšmingas nedidelis kraujavimas ir 75 pacientams (22,9 %) - nedidelis kraujavimas. Kraujavimo įvykių dažnis apskritai buvo didesnis vyriausioje amžiaus grupėje (nuo 12 iki < 18 metų: 28,6 %) nei jaunesnėse amžiaus grupėse (nuo gimimo iki < 2 metų: 23,3 %; nuo 2 iki < 12 metų: 16,2 %). Didelis ar sunkus kraujavimas, nepriklausomai nuo vietos, gali sukelti neįgalumą, pavojų gyvybei ar net mirtį.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Vartojant didesnę nei rekomenduojama dabigatrano eteksilato dozę, pacientui padidėja kraujavimo rizika.

Įtarus perdozavimą, kraujavimo riziką gali padėti nustatyti krešėjimo tyrimai (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Kalibruotas kiekybinis PTL tyrimas arba kartotiniai PTL matavimai leidžia numatyti laiką, kada bus pasiektas tam tikras dabigatrano kiekis (žr. 5.1 skyrių), taip pat ir tuo atveju, jei pradėtos taikyti papildomos priemonės, pvz., dializė.

Dėl per didelės antikoaguliacijos gali prireikti nutraukti gydymą dabigatrano eteksilatu. Kadangi dabigatranas išsiskiria daugiausia per inkstus, reikia palaikyti tinkamą diurezę. Prie kraujo plazmos baltymų dabigatrano prisijungia mažai, todėl iš organizmo jį galima pašalinti dialize. Klinikinių tyrimų metu sukaupta nedaug klinikinės patirties, rodančios šio metodo naudingumą (žr. 5.2 skyrių).

Kraujavimo komplikacijų valdymas

Jei atsiranda hemoraginių komplikacijų, gydymą dabigatrano eteksilatu reikia nutraukti ir nustatyti kraujavimo vietą. Atsižvelgiant į klinikinę situaciją, gydytojo nuožiūra turi būti taikomas atitinkamas palaikomasis gydymas, pavyzdžiui, chirurginė hemostazė ir kraujo tūrio pakeitimas.

Suaugusiems pacientams, kai reikia greitai panaikinti dabigatrano antikoaguliacinį poveikį, galima naudoti specifinį neutralizuojantį vaistinį preparatą (idarucizumą), naikinantį farmakodinaminį dabigatrano poveikį. Idarucizumo veiksmingumas ir saugumas pacientams vaikams nenustatytas (žr. 4.4 skyrių).

Galima svarstyti gydymą krešėjimo faktorių koncentratais (aktyvintais arba neaktyvintais) arba rekombinantiniu VIIa faktoriumi. Yra tam tikrų eksperimentinių duomenų, patvirtinančių šių vaistinių preparatų vaidmenį naikinant dabigatrano antikoaguliacinį poveikį, tačiau duomenų apie jų naudingumą klinikinėmis sąlygomis, taip pat apie galimą pakartotinės tromboembolijos riziką yra labai nedaug. Vartojant siūlomų krešėjimo faktorių koncentratų, krešėjimo tyrimai gali tapti nepatikimi. Interpretuojant šiuos tyrimus reikia būti atsargiems. Taip pat reikia apsvarstyti trombocitų koncentratų skyrimą tais atvejais, kai yra trombocitopenija arba buvo vartojami ilgai veikiančios antitrombocitiniai vaistiniai preparatai. Visas simptominis gydymas turi būti skiriamas gydytojo sprendimu.

Priklausomai nuo vietinių galimybių, esant dideliems kraujavimams reikėtų apsvarstyti galimybę kreiptis į krešėjimo ekspertą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: antitromboziniai vaistiniai preparatai, tiesioginiai trombino inhibitoriai, ATC

kodas: B01AE07.

Veikimo mechanizmas

Dabigatranas eteksilatas yra mažos molekulos prodrastas, kuris neturi jokio farmakologinio aktyvumo. Pavartojus per burną, dabigatranas eteksilatas greitai absorbuojamas ir plazmoje bei kepenyse esterazės katalizuojamos hidrolizės būdu paverčiamas dabigatranu. Dabigatranas yra stiprus, konkurencinis, grįžtamasis tiesioginis trombino inhibitorius ir yra pagrindinė veiklioji medžiaga plazmoje.

Kadangi trombinas (serino proteazė) koaguliacijos kaskados metu fibrinogeną paverčia fibrinu, jo slopinimas užkerta kelią trombo susidarymui. Dabigatranas slopina laisvą trombiną, su fibrinu surišą trombiną ir trombino sukeltą trombocitų agregaciją.

Farmakodinaminis poveikis

In vivo ir *ex vivo* tyrimais su gyvūnais įrodytas dabigatrano veiksmingumas ir antikoaguliantinis aktyvumas, vartojant jį į veną, ir dabigatrano eteksilato, vartojant jį per burną, įvairiuose gyvūnų trombozės modeliuose.

II fazės tyrimų duomenimis, yra aiškus ryšys tarp dabigatrano koncentracijos plazmoje ir antikoaguliacinio poveikio laipsnio. Dabigatranas pailgina trombino laiką (TL), EKL ir DATL.

Kalibruotas kiekybinis praskiesto TL (PTL) tyrimas leidžia įvertinti dabigatrano koncentraciją plazmoje, kurią galima palyginti su tikėtina dabigatrano koncentracija plazmoje. Kai kalibruoto PTL tyrimo rezultatas yra lygus arba mažesnis už kiekybinio nustatymo ribą, reikia apsvarstyti galimybę atlikti papildomą krešėjimo tyrimą, pavyzdžiui, TL, EKL arba DATL.

EKL tyrimu galima nustatyti aiškų tiesioginių trombino inhibitorių aktyvumo laipsnį.

DATL tyrimas yra plačiai prieinamas ir apytiksliai parodo, kokio intensyvumo antikoaguliacinis dabigatrano poveikis pasiektas. Tačiau DATL tyrimo jautrumas yra ribotas ir jis netinka tiksliam kiekybiniam antikoaguliaciniam poveikiui nustatyti, ypač esant didelei dabigatrano koncentracijai plazmoje. Nors didelės DATL vertės reikia interpretuoti atsargiai, tačiau didelė DATL vertė rodo, kad pacientui yra sukurta antikoaguliacija.

Apskritai galima daryti prielaidą, kad šie antikoaguliacinio aktyvumo rodikliai gali atspindėti dabigatrano koncentraciją ir gali padėti įvertinti kraujavimo riziką, t. y. jei viršijama 90-oji dabigatrano koncentracijos procentilė arba koaguliacijos tyrimas, pavyzdžiui, DATL, nustatyto tuo metu, kai koncentracija kraujyje plazmoje mažiausia (DATL slenksčiai

nurodyti 4.4 skyriaus 4-oje lentelėje), 90-ojo procentilio viršijimas yra laikomas susijusiu su kraujavimo rizikos padidėjimu.

Pirminė VTE profilaktika ortopedijos chirurgijoje

Nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai (po 3 parų) didžiausios dabigatrano koncentracijos plazmoje geometrinis vidurkis, išmatuotas praėjus maždaug 2 valandoms po 220 mg dabigatrano eteksilato suvartojimo, buvo 70,8 ng/ml, o intervalas - 35,2- 162 ng/ml (25-75 procentilės intervalas). Mažiausios dabigatrano koncentracijos kraujo plazmoje, išmatuotos intervalo tarp dozių vartojimo pabaigoje (t. y. praėjus 24 val. po 220 mg dabigatrano dozės pavartojimo), geometrinis vidurkis buvo vidutiniškai 22 ng/ml, svyravimo ribos – 13-35,7 ng/ml (25-75 procentilių intervale).

Atliekant specialų tyrimą tik su pacientais, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas, KrKl 30- 50 ml/min) ir kurie buvo gydomi dabigatrano eteksilatu 150 mg mažiausios dabigatrano koncentracijos kraujo plazmoje, išmatuotos intervalo tarp dozių vartojimo pabaigoje, geometrinis vidurkis buvo vidutiniškai 47,5 ng/ml, svyravimo ribos – 29,6-72,2 ng/ml (25-75 procentilių intervale).

Pacientams, vartojantiems VTE profilaktikai po klubo ar kelio sąnario keitimo operacijos 220 mg dabigatrano eteksilato vieną kartą per parą:

- -dabigatrano koncentracijos kraujo plazmoje, išmatuotos tuo metu, kai ji mažiausia (praėjus 20-28 val. po ankstesnės dozės pavartojimo), 90-asis procentilis buvo 67 ng/ml (žr. 4.4 ir 4.9 skyrius),
 - DATL tuo metu, kai koncentracija mažiausia (praėjus 20-28 val. po ankstesnės dozės pavartojimo), 90-asis procentilis buvo 51 sekundė ir jis galėtų būti 1,3 karto didesnis už viršutinę normos reikšmę..

Pacientams, kurie po klubo ar kelio sąnario keitimo operacijos buvo gydomi 220 mg dabigatrano eteksilato vieną kartą per parą, VTE profilaktikai EKL netirtas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Etninė kilmė

Kliniškai reikšmingų etninių skirtumų tarp europidų, afroamerikiečių, ispanų, japonų ir kinų pacientų nepastebėta.

VTE profilaktikos klinikiniai tyrimai po didelių sąnarių keitimo operacijų

Dviejų didelių atsitiktinių imčių, lygiagrečių grupių, dvigubai aklų, dozę patvirtinančių tyrimų metu pacientams, kuriems atliekama planinė didelė ortopedinė operacija (viena - kelio sąnario keitimo operacija, kita - klubo sąnario keitimo operacija), buvo skiriama 75 mg arba 110 mg dabigatrano eteksilato per 1- 4 valandas po operacijos, o vėliau 150 mg arba 220 mg vieną kartą per parą, užtikrinus hemostazę, arba 40 mg enoksaparino dieną prieš operaciją ir vėliau kasdien.

RE-MODEL tyrime (po kelio sąnario keitimo operacijos) gydymas truko 6- 10 dienų, o RE-NOVATE tyrime (po klubo sąnario keitimo operacijos) - 28- 35 dienas. Iš viso buvo gydomi atitinkamai 2 076 pacientai (kelio sąnarys) ir 3 494 pacientai (klubo sąnarys).

Abiejų tyrimų pirminė vertinamoji baigtis buvo bendras visų VTE (įskaitant plaučių emboliją (PE), proksimalinę ir distalinę giliųjų venų trombozę (GVT), nepriklausomai nuo to, ar ji yra simptomine, ar besimptomė, nustatyta atliekant įprastinę venografiją) ir mirtingumo dėl visų priežasčių dažnis. Didesnių VTE (įskaitant PE ir proksimalinę GVT, nepriklausomai nuo to, ar ji simptomine, ar besimptomė, nustatyta įprastinės venografijos metu) ir su VTE susijusio mirtingumo dažnis buvo antrinė vertinamoji baigtis, kuri laikoma svarbesniu klinikiu rodikliu.

Abiejų tyrimų rezultatai parodė, kad 220 mg ir 150 mg dabigatrano eteksilato antitrombozinis poveikis buvo statistiškai ne prastesnis už enoksaparino poveikį bendram VTE ir mirtingumui dėl visų priežasčių. Didelės VTE dažnio ir su VTE susijusio mirtingumo 150 mg dozės taškinis įvertis buvo šiek tiek

blogesnis nei enoksaparino (žr. 13 lentelę). Geresni rezultatai buvo gauti vartojant 220 mg dozę, kai didžiosios VTE dažnio įvertinimas buvo šiek tiek geresnis nei enoksaparino (žr. 13 lentelę).

Klinikiniai tyrimai buvo atlikti su pacientais, kurių vidutinis amžius > 65 metai.

3 fazės klinikiniuose tyrimuose vyrų ir moterų veiksmingumo ir saugumo duomenys nesiskyrė.

RE-MODEL ir RE-NOVATE tirtų pacientų populiacijoje (5 539 gydyti pacientai) 51 % pacientų kartu sirgo hipertenzija, 9 % - cukriniu diabetu, 9 % - vainikinių arterijų liga ir 20 % - venų nepakankamumu. Nė viena iš šių ligų neturėjo įtakos dabigatrano poveikiui VTE profilaktikai ar kraujavimo dažniui.

Didžiosios VTE ir nuo VTE priklausomo mirštamumo vertinamosios baigties rodiklių duomenys buvo vienodi, palyginti su pirmine vertinamąja veiksmingumo baigtimi, ir jie pateikti 13-oje lentelėje

Bendros VTE ir mirtingumo dėl visų priežasčių vertinamosios baigties rodiklio duomenys pateikti 14 lentelėje.

Nustatytų didelių kraujavimų vertinamųjų baigčių duomenys pateikti 15 lentelėje.

13 lentelė. Pagrindinių VTE ir su VTE susijusio mirtingumo gydymo laikotarpiu analizės duomenys RE-MODEL ir RE-NOVATE ortopedinės chirurgijos tyrimuose.

Tyrimas	Dabigatranas eteksilatas 220 mg	Dabigatranas eteksilatas 150 mg	Enoksaparinas 40 mg
RE-NOVATE (klubo sąnarys)			
N	909	888	917
Sergamumas (%)	28 (3.1)	38 (4.3)	36 (3.9)
Rizikos santykis didesnis nei enoksaparino	0.78	1.09	
95 % PI	0.48, 1.27	0.70, 1.70	
RE-MODEL (kelio sąnarys)			
N	506	527	511
Sergamumas (%)	13 (2.6)	20 (3.8)	18 (3.5)
Rizikos santykis didesnis nei enoksaparino	0.73	1.08	
95 % PI	0.36, 1.47	0.58, 2.01	

14 lentelė. Bendro mirtingumo nuo VTE ir visų priežasčių gydymo laikotarpiu analizės duomenys RE-NOVATE ir RE-MODEL ortopedinės chirurgijos tyrimų metu

Tyrimas	Dabigatranas eteksilatas	Dabigatranas eteksilatas 150 mg	Enoksaparinas 40 mg
RE-NOVATE (klubo sąnarys)			
N	880	874	897
Sergamumas (%)	53 (6.0)	75 (8.6)	60 (6.7)
Rizikos santykis didesnis nei enoksaparino	0.9	1.28	
95 % PI	(0.63, 1.29)	(0.93, 1.78)	
RE-MODEL (kelio sąnarys)			
N	503	526	512
Sergamumas (%)	183 (36.4)	213 (40.5)	193 (37.7)

Rizikos santykis	0.97	1.07	
didėsnis nei enoksaparino			
95 % PI	(0.82, 1.13)	(0.92, 1.25)	

15 lentelė: Didžiojo kraujavimo atvejai, pasireiškę RE-MODEL ir RE-NOVATE tyrimų metu

Tyrimas	Dabigatranas eteksilatas 220 mg	Dabigatranas eteksilatas 150 mg	Enoksaparinas 40 mg
RE-NOVATE (klubo sąnarys)			
Gydomi pacientai N	1 146	1 163	1 154
Didžiojo kraujavimo reiškiinių skaičius N(%)	23 (2.0)	15 (1.3)	18 (1.6)
RE-MODEL (kelio sąnarys)			
Gydomi pacientai N	679	703	694
Didžiojo kraujavimo reiškiinių skaičius N(%)	10 (1.5)	9 (1.3)	9 (1.3)

Klinikiniai tromboembolijos profilaktikos tyrimai pacientams, turintiems širdies vožtuvų protezus

II fazės tyrime dabigatranas eteksilat ir varfarinas buvo tiriami 252 pacientams, kuriems neseniai atlikta mechaninio širdies vožtuvo keitimo operacija (t. y. šiuo metu esantiems ligoninėje), ir pacientams, kuriems mechaninis širdies vožtuvas buvo pakeistas daugiau kaip prieš tris mėnesius. Vartojant dabigatraną eteksilatą pastebėta daugiau tromboembolinių įvykių (daugiausia insultų ir simptominės/asimptominės vožtuvo protezo trombozės) ir daugiau kraujavimo atvejų nei vartojant varfariną. Ankstyvuoją pooperaciniu laikotarpiu pacientams didelis kraujavimas pasireiškė daugiausia hemoragine perikardo eksudacija, ypač pacientams, kurie po širdies vožtuvo keitimo operacijos anksti (t. y. 3 parą) pradėjo vartoti dabigatraną eteksilatą (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija

VTE profilaktikos klinikiniai tyrimai po didelių sąnarių keitimo operacijų

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti dabigatranos tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis pirminės VTE profilaktikos indikacijai pacientams, kuriems atlikta planinė viso klubo sąnario arba viso kelio sąnario keitimo operacija (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Vaikų VTE gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika

DIVERSITY tyrimas buvo atliktas siekiant įrodyti dabigatranos eteksilato veiksmingumą ir saugumą, palyginti su standartiniu gydymu (SG), gydant VTE pacientams vaikams nuo gimimo iki 18 metų. Tyrimas buvo suplanuotas kaip atviras, atsitiktinių imčių, lygiagrečių grupių tyrimas, kuriuo siekta nustatyti ne prastesnį vaistinio preparato poveikį. Į tyrimą įtraukti pacientai atsitiktinės atrankos būdu pagal 2:1 schemą buvo skiriami vartoti amžių atitinkantį dabigatranos eteksilato farmacinę formą (kapsules, dengtas granules arba geriamąjį tirpalą) (dozės pritaikytos pagal amžių ir svorį) arba SG, kuri sudarė mažos molekulinės masės heparinai (MMMh) arba vitamino K antagonistai (VKA), arba fondaparinas (vienas 12 metų pacientas). Pirminė vertinamoji baigtis buvo sudėtinė, apimanti pacientus, kuriems visiškai išnyko trombas, kuriems nepasikartojo VTE ir kuriems nepasireiškė mirtingumas dėl VTE. Neįtraukimo kriterijai buvo aktyvus meningitas, encefalitas ir intrakranijinis abscesas.

Iš viso atsitiktinės atrankos būdu buvo atrinkti 267 pacientai. Iš jų 176 pacientai buvo gydomi dabigatranos eteksilatu ir 90 pacientų gavo SG (1 randomizuotas pacientas nebuvo gydomas). 168

pacientai buvo nuo 12 iki mažiau nei 18 metų amžiaus, 64 pacientai - nuo 2 iki mažiau nei 12 metų amžiaus, o 35 pacientai buvo jaunesni nei 2 metų amžiaus.

Iš 267 randomizuotų pacientų 81 pacientas (45,8 %) dabigatrano eteksilato grupėje ir 38 pacientai (42,2 %) SG grupėje atitiko sudėtinės pirminės vertinamosios baigties (visiškas trombo išnykimas, pasikartojančios VTE nebuvimas ir mirties susijusios su VTE nebuvimas) kriterijus. Atitinkamas rodiklių skirtumas parodė, kad dabigatranas eteksilatas nėra prastesnis už SG. Nuoseklūs rezultatai iš esmės buvo stebimi ir įvairiuose pogrupiuose: reikšmingų gydymo poveikio skirtumų pogrupiuose pagal amžių, lytį, regioną ir tam tikrų rizikos veiksnių buvimą nenustatyta. Trijų skirtingų amžiaus grupių pacientų, pasiekusių pirminę veiksmingumo baigtį, dalys dabigatrano eteksilato ir SG grupėse buvo atitinkamai 13/22 (59,1 %) ir 7/13 (53,8 %) pacientų nuo gimimo iki < 2 metų, 21/43 (48,8 %) ir 12/21 (57,1 %) pacientų nuo 2 iki < 12 metų ir 47/112 (42,0 %) ir 19/56 (33,9 %) pacientų nuo 12 iki < 18 metų.

Dideli kraujavimai buvo užregistruoti 4 pacientams (2,3 %) dabigatrano eteksilato grupėje ir 2 pacientams (2,2 %) SG grupėje. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp laiko iki pirmojo didelio kraujavimo įvykio nebuvo. Trisdešimt aštuoniems pacientams (21,6 %) dabigatrano eteksilato grupėje ir 22 pacientams (24,4 %) SG grupėje buvo nustatytas bet koks kraujavimo atvejis, dauguma jų buvo priskirti prie nedidelių. Sudėtinė vertinamoji baigtis - didelių kraujavimų (DK) arba kliniškai reikšmingą nesunkų kraujavimą (KRNK) (gydant) - patyrė 6 (3,4 %) pacientai dabigatrano eteksilato grupėje ir 3 (3,3 %) pacientai SG grupėje.

Atliktas atviras, vienos grupės saugumo prospektyvinis kohortinis daugiacentris III fazės tyrimas (1160.108), siekiant įvertinti dabigatrano eteksilato saugumą pakartotinės VTE profilaktikai pacientams vaikams nuo gimimo iki 18 metų. Į tyrimą buvo leidžiama įtraukti pacientus, kuriems dėl klinikinio rizikos veiksnio reikėjo tolesnio antikoagulianto po pradinio gydymo dėl patvirtintos VTE (ne trumpiau kaip 3 mėnesius) arba po DIVERSITY tyrimo pabaigos. Reikalavimus atitinkantys pacientai gavo pagal amžių ir svorį pakoreguotas dabigatrano eteksilato (kapsulių, dengtų granulių ar geriamojo tirpalo) dozes, kol išnyko klinikinis rizikos veiksnys, arba ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Pirminės tyrimo vertinamosios baigtys buvo VTE pasikartojimas, dideli ir maži kraujavimai bei mirtingumas (bendras ir susijęs su tromboziniais ar tromboemboliniais įvykiais) 6-ąjį ir 12-ąjį mėnesiais. Rezultatus koduotu būdū vertino nepriklausomas vertinimo komitetas.

Iš viso tyrime dalyvavo 214 pacientų; iš jų 162 pacientai priklausė 1 amžiaus sluoksniui (nuo 12 iki mažiau nei 18 metų), 43 pacientai - 2 amžiaus sluoksniui (nuo 2 iki mažiau nei 12 metų) ir 9 pacientai - 3 amžiaus sluoksniui (nuo gimimo iki mažiau nei 2 metų). Gydymo laikotarpiu per pirmuosius 12 mėnesių nuo gydymo pradžios 3 pacientams (1,4 proc.) buvo patvirtinta pasikartojanti VTE. Per pirmuosius 12 mėnesių 48 pacientams (22,5 %) gydymo laikotarpiu buvo pranešta apie nepriklausomo komiteto patvirtintus kraujavimo atvejus. Dauguma kraujavimo atvejų buvo nedideli. Per pirmuosius 12 mėnesių 3 pacientams (1,4 %) pasitaikė nepriklausomo komiteto patvirtintas didelis kraujavimas. 3 pacientams (1,4 %) per pirmuosius 12 mėnesių buvo užregistruotas nepriklausomo komiteto patvirtintas KRNK kraujavimas. Gydymo metu mirties atvejų nepasitaikė. Gydymo laikotarpiu 3 pacientams (1,4 %) per pirmuosius 12 mėnesių pasireiškė potrombozinis sindromas (PTS) arba PTS pablogėjo.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pavartojus per burną, dabigatranas eteksilatas greitai ir visiškai paverčiamas į dabigatraną, kuris yra aktyvioji forma plazmoje. Pagrindinė metabolizmo reakcija yra esterazės katalizuojama hidrolizė, kurios metu proaistas dabigatranas eteksilatas suskyla iki veikliosios medžiagos dabigatrano. Absolutus dabigatrano biologinis prieinamumas po geriamojo dabigatrano eteksilato vartojimo buvo maždaug 6,5 %. Po geriamojo dabigatrano eteksilato vartojimo sveikiems savanoriams dabigatrano farmakokinetiniam profiliui plazmoje būdingas greitas koncentracijos plazmoje didėjimas, o C_{max} pasiekiami per 0,5 ir 2,0 val. po vartojimo.

Absorbicija

Pooperacinio dabigatrano eteksilato absorbcijos, praėjus 1-3 valandoms po operacijos, vertinimo tyrimas parodė, kad absorbcija yra santykinai lėta, palyginti su sveikų savanorių absorbcija, ir pasižymi tolygiu koncentracijos plazmoje laiko profiliu be didelės didžiausios koncentracijos plazmoje. Didžiausia koncentracija plazmoje pasiekiami praėjus 6 valandoms po vaistinio preparato vartojimo pooperaciniu

laikotarpiu dėl tokių veiksnių, kaip anestezija, virškinamojo trakto parežė ir chirurginis poveikis, nepriklausančių nuo geriamojo vaistinio preparato farmacinės formos. Tolesnio tyrimo metu buvo įrodyta, kad lėta ir uždelsta absorbcija paprastai pasireiškia tik operacijos dieną. Vėlesnėmis dienomis dabigatrano absorbcija yra greita, o didžiausia koncentracija plazmoje pasiekama praėjus 2 valandoms po vaistinio preparato vartojimo.

Maistas neturi įtakos dabigatrano eteksilato biologiniam prieinamumui, tačiau 2 valandomis pailgina didžiausios koncentracijos plazmoje pasiekimo laiką.

C_{max} ir AUC buvo proporcingos dozei.

Per burną pavartoto vaistinio preparato biologinis prieinamumas gali padidėti 75 % po vienkartinės dozės ir nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai - 37 %, palyginti su etalonine kapsulių forma, kai granulės vartojamos be hidrokispropilmetilceliuliozės (HPMC) apvalkalo. Todėl klinikinio vartojimo metu visada reikia išsaugoti HPMC kapsulių vientisumą, kad būtų išvengta netyčia padidėjusio dabigatrano eteksilato biologinio prieinamumo (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Nustatytas mažas (34- 35 %) nuo koncentracijos nepriklausomas dabigatrano junginasis su žmogaus plazmos baltymais. Dabigatrano pasiskirstymo tūris 60- 70 L viršija bendrą kūno vandens tūrį, o tai rodo vidutinį dabigatrano pasiskirstymą audiniuose.

Biotransformacija

Dabigatrano metabolizmas ir išsiskyrimas buvo tiriami po vienos į veną įleistos radioaktyviuoku žymeniu pažymėto dabigatrano dozės sveikiems vyrams. Po į veną suleistos dozės radioaktyvusis dabigatranas daugiausia pasišalino su šlapimu (85 %). Su išmatomis išsiskyrė 6 % suleistos dozės. Per pirmas 168 val. po dozės suleidimo išsiskyrė 88-94 % bendro radioaktyvumo.

Dabigatranas yra konjuguojamas ir sudaro farmakologiškai aktyvius acilgliukuronus. Egzistuoja keturi padėties izomerai: 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilgliukuronus, kurių kiekvienas sudaro mažiau nei 10 % viso dabigatrano kiekio plazmoje. Kitų metabolitų pėdsakai aptinkami tik taikant labai jautrius analizės metodus. Dabigatranas daugiausia šalinamas nepakitęs su šlapimu, maždaug 100 ml/min greičiu, atitinkančiu glomerulų filtracijos greitį.

Eliminacija

Sveikų pagyvenusių žmonių dabigatrano koncentracijos plazmoje mažėjimas yra bieksponentinis, o vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo 11 valandų. Po kelių dozių galutinio pusinės eliminacijos laikas buvo apie 12- 14 valandų. Pusinės eliminacijos laikas nepriklausė nuo dozės. Pusinės eliminacijos laikas pailgėja, jei sutrikusi inkstų funkcija, kaip parodyta 16 lentelėje.

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

I fazės tyrimų metu dabigatrano ekspozicija (AUC) po geriamojo dabigatrano eteksilato vartojimo suaugusiems savanoriams, kurių inkstų funkcijos nepakankamumas yra vidutinio sunkumo (KrKl 30- 50 ml/min), yra maždaug 2,7 karto didesnis nei tiems, kurių inkstų funkcija nesutrikusi.

Nedideliam skaičiui suaugusių savanorių, sergančių sunkiu inkstų nepakankamumu (KrKl 10- 30 ml/min), dabigatrano ekspozicija (AUC) buvo maždaug 6 kartus didesnis, o pusinės eliminacijos laikas - maždaug 2 kartus ilgesnis, palyginti su inkstų nepakankamumu nesergančių žmonių populiacija (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius).

16 lentelė. Bendrojo dabigatrano pusinės eliminacijos laikas sveikiems asmenims ir asmenims, kurių inkstų funkcija sutrikusi.

Glomerulų filtracijos greitis (KrKl) [ml/min]	Geometrinis pusinės eliminacijos laiko vidurkis (geometrinis variacijos koeficientas (gVK) %;svyravimo ribos) [val.]
≥ 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)

Be to, dabigatrano ekspozicija (esant mažiausiai ir didžiausiai koncentracijai) buvo įvertinta atliekant perspektyvų atvirą atsitiktinių imčių farmakokinetinį tyrimą NVPV pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (apibrėžtas kaip kreatinino klirensas [KrKl] 15- 30 ml/min), vartojantiems dabigatrano eteksilato po 75 mg du kartus per parą. Taikant šį dozavimo režimą, geometrinis mažiausios koncentracijos vidurkis buvo 155 ng/ml (gVK 76,9 %), išmatuotas prieš pat skiriant kitą dozę, ir geometrinis didžiausios koncentracijos vidurkis - 202 ng/ml (gVK 70,6 %), išmatuotas praėjus dviem valandoms po paskutinės dozės skyrimo.

7 suaugusiems pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) ir neturintiems prieširdžių virpėjimo, buvo iširtas dabigatrano išsiskyrimas hemodializės būdu. Dializė buvo atliekama 700 ml/min dializato srauto greičiu, keturių valandų trukmės ir 200 ml/min arba 350- 390 ml/min kraujo srauto greičiu. Taip buvo pašalinama atitinkamai 50-60 % dabigatrano koncentracijos. Dializės metu pašalintos medžiagos kiekis yra proporcingas kraujo srauto greičiui iki 300 ml/min kraujo srauto greičio. Antikoaguliacinis dabigatrano aktyvumas mažėjo mažėjant jo koncentracijai plazmoje, o FK/FD santykiui procedūra įtakos neturėjo.

Senyvi pacientai

Specifiniai farmakokinetiniai I fazės tyrimai su senyvo amžiaus asmenimis parodė, kad AUC padidėja 40-60 %, o C_{max} - daugiau kaip 25 %, palyginti su jaunais asmenimis.

Amžiaus poveikis dabigatrano poveikiui buvo patvirtintas RE-LY tyrime: ≥ 75 metų amžiaus tiriamiesiems buvo nustatyta apie 31 % didesnė mažiausia koncentracija, o < 65 metų amžiaus tiriamiesiems - apie 22 % mažesnė mažiausia koncentracija, palyginti su 65-75 metų amžiaus tiriamaisiais (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

12 suaugusių asmenų, sergančių vidutinio sunkumo kepenų funkcijos nepakankamumu (*Child Pugh B*), palyginti su 12 kontrolinių asmenų, dabigatrano ekspozicija nepakito (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kūno svoris

Suaugusiems pacientams, kurių kūno svoris buvo > 100 kg, mažiausia dabigatrano koncentracija buvo apie 20 % mažesnė, palyginti su 50- 100 kg sveriančiais pacientais. Dauguma (80,8 %) tiriamųjų priklausė ≥ 50 kg ir < 100 kg kategorijoms, aiškių skirtumų nenustatyta (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Turima nedaug klinikinių duomenų apie suaugusius pacientus, sveriančius < 50 kg.

Lytis

Veikliosios medžiagos ekspozicija pirminės VTE profilaktikos tyrimuose moterims buvo apie 40-50 % didesnė, tačiau dozės koreguoti nerekomenduojama.

Etninė kilmė

Kliniškai reikšmingų skirtumų tarp europidų, afroamerikiečių, ispanų, japonų ir kinų pacientų, susijusių su dabigatrano farmakokinetika ir farmakodinamika, nepastebėta.

Vaikų populiacija

Peroraliai vartojant dabigatraną eteksilatą pagal protokole nustatytą dozavimo algoritmą, ekspozicija buvo tokia, kokia buvo stebima suaugusiesiems, sergantiems GVT / PE. Remiantis tyrimų DIVERSITY ir 1160.108 jungtine farmakokinetinių duomenų analize, stebėta vidutinė geometrinė dozės ekspozicija buvo 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml ir 99,1 ng/ml atitinkamai nuo 0 iki < 2- metų, nuo 2 iki < 12 metų ir nuo 12 iki < 18 metų vaikų VTE pacientams.

Farmakokinetinė sąveika

In vitro sąveikos tyrimais nenustatyta, kad būtų slopinami ar indukuojami pagrindiniai citochromo P450 izofermentai. Tai patvirtino *in vivo* tyrimai su sveikais savanoriais, kurių metu nenustatyta jokios sąveikos tarp šio vaistinio preparato ir šių veikliųjų medžiagų: atorvastatino (CYP3A4), digoksinio (sąveika su P-gp nešikliu) ir diklofenako (CYP2C9).

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Neklinikiniai duomenys, remiantis įprastiniais farmakologiniais saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo tyrimais, neatskleidžia jokio ypatingo pavojaus žmonėms.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose pastebėtą poveikį lėmė perdėtas farmakodinaminis dabigatrano poveikis.

Poveikis moterų vaisingumui pasireiškė tuo, kad sumažėjo implantacijų skaičius ir padaugėjo priešimplantacinių praradimų, kai vaistinio preparato koncentracija buvo 70 mg/kg (5 kartus didesnė už pacientams nustatytą koncentraciją plazmoje). Kai dozės buvo toksiškos motinoms (5-10 kartų didesnės už pacientų plazmos ekspozicijos lygį), žiurkėms ir triušiams buvo pastebėtas vaisiaus kūno masės ir gyvybingumo sumažėjimas bei vaisiaus variacijų padidėjimas. Priešgimdyminio ir pogimdyminio tyrimo metu, kai dozės buvo toksiškos motinoms (dozė, atitinkanti 4 kartus didesnę plazmos ekspozicijos lygį nei stebėtas pacientams), buvo stebimas vaisiaus mirtingumo padidėjimas.

Atlikus toksiškumo tyrimą su Han Wistar žiurkėmis, mirtingumas buvo susijęs su kraujavimu esant panašiam poveikiui, kai kraujavimas buvo pastebėtas suaugusiems gyvūnams. Manoma, kad tiek suaugusių, tiek jaunų žiurkių mirtingumas susijęs su perdėtu farmakologiniu dabigatrano aktyvumu, susijusiu su mechaninės jėgos naudojimu dozavimo ir tvarkymo metu. Jauniklių toksiškumo tyrimo duomenys neparodė nei padidėjusio jautrumo toksiškumui, nei jokio toksiškumo, būdingo jauniems gyvūnams.

Atlikus toksikologinius tyrimus su žiurkėmis ir pelėmis, nebuvo nustatyta jokių įrodymų, kad dabigatranas gali sukelti navikus, jei jo dozės neviršija 200 mg/kg.

Dabigatranas, veiklioji dabigatrano eteksilato mesilato dalis, išlieka aplinkoje.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Vyno rūgštis
Hidroksiopropilceliuliozė
Talkas

Hipromeliozė

Kapsulės apvalkalas

Kalio chloridas
Karagenanas
Titano dioksidas (E171)
Hipromeliozė

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

OPA-Al-PVC/Al lizdinė plokštelė, kurioje yra 10, 30 arba 60 kietųjų kapsulių.

OPA-Al-PVC/Al perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, kuriose yra 10 x 1, 30 x 1 ir 60 x 1 kietųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
Leon, ISPANIJA

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1769/001
EU/1/23/1769/002
EU/1/23/1769/003
EU/1/23/1769/004
EU/1/23/1769/005
EU/1/23/1769/006

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 19 vasario mėn 2024

Paskutinio perregistravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma 110 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 110 mg dabigatrano eteksilato (mesilato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

1 dydžio (apie 19 mm), šviesiai mėlynu nepermatomu dangteliu ir šviesiai mėlynu nepermatomu korpusu, kietoji kapsulė, pripildyta nuo balkšvų iki gelsvų granulių.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pirminė venų tromboembolinių reiškinių (VTE) profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems atlikta planinė viso klubo sąnario ar viso kelio sąnario keitimo operacija.

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems pacientams, sergantiems su vožtuvų liga nesusijusiu prieširdžių virpėjimu (NVPV) ir turintiems vieną ar daugiau rizikos veiksnių, tokių kaip ankstesnis insultas ar praeinantis smegenų išemijos priepuolis (PSIP); amžius ≥ 75 metai; širdies nepakankamumas (NYHA klasė \geq II); cukrinis diabetas; hipertenzija.

Giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) gydymas ir pasikartojančių GVT ir PE profilaktika suaugusiesiems.

VTE gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika pacientams vaikams nuo gimimo iki jaunesniems kaip 18 metų.

Amžius atitinkančias dozavimo formas žr. 4.2 skyriuje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma kapsules galima skirti suaugusiesiems ir 8 metų ar vyresniems vaikams, kurie gali nuryti visą kapsulę. Atitinkamoje preparato dozavimo lentelėje nurodytą dozę reikia skirti atsižvelgiant į vaiko svorį ir amžių.

Rinkoje yra ir kitų amžiui tinkamų dozavimo formų, skirtų jaunesnių nei 8 metų vaikų gydymui:

- Šiai populiacijai gali būti tinkamesnės kitos farmacinės formos, pavyzdžiui, dengtos granulės, kurios gali būti vartojamos jaunesniems nei 12 metų vaikams, kai tik vaikas gali nuryti minkštą maistą.
- Kitų farmacinių formų, tokių kaip milteliai ir tirpiklis geriamajam tirpalui, galima vartoti tik jaunesniems nei 1 metų vaikams.

Pirminė VTE profilaktika ortopedijos chirurgijoje

Rekomenduojamos dabigatrano eteksilato dozės ir gydymo trukmė pirminei VTE profilaktikai ortopedinės chirurgijos atvejais pateikta 1 lentelėje.

1 lentelė: Dozių rekomendacijos ir gydymo trukmė pirminei VTE profilaktikai ortopedijos chirurgijoje.

	Gydymo pradžia operacijos dieną praėjus 1-4 valandoms po baigtos operacijos	Palaikomoji dozė, pradedant pirmąją dieną po operacijos	Palaikomosios dozės trukmė
Pacientai po planinio kelio sąnario pakeitimo operacijos	viena 110 mg dabigatrano eteksilato kapsulė	220 mg dabigatrano eteksilato vieną kartą per parą, vartojama kaip 2 kapsules po 110 mg	10 parų
Pacientai po planinio klubo sąnario pakeitimo operacijos			28- 35 paros
<u>Rekomenduojama sumažinti doze</u>			
Pacientai, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas (KrKl) 30- 50 ml/min)	viena 75 mg dabigatrano eteksilato kapsulė	150 mg dabigatrano eteksilato vieną kartą per parą, vartojama kaip 2 kapsules po 75 mg	10 parų (po kelio sąnario keitimo operacijos) arba 28- 35 paros (po klubo sąnario keitimo operacijos)
Pacientai, kurie kartu gauna verapamilį*, amjodaroną, chinidinę			
75 metų ir vyresni pacientai			

*Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ir kurie kartu gydomi verapamilium, žr. skyrių "Ypatingos populiacijos".

Abiejų operacijų atveju, jei neužtikrinama hemostazė, gydymo pradžią reikia atidėti. Jei gydymas nepradedamas operacijos dieną, gydymas turėtų būti pradėtas po 2 kapsules vieną kartą per parą.

Inkstų funkcijos įvertinimas prieš gydymą dabigatrano eteksilatu ir jo metu

Visiems pacientams, ypač senyviems (> 75 metų), nes šioje amžiaus grupėje inkstų funkcijos sutrikimas gali būti dažnas:

- Prieš pradėdamas gydymą dabigatrano eteksilatu, reikia įvertinti inkstų funkciją, apskaičiuojant kreatinino klirensą (KrKl), kad būtų galima atmesti pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (t. y. KrKl < 30 ml/min) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).
- Inkstų funkciją taip pat reikia įvertinti, jei įtariama, kad gydymo metu inkstų funkcija gali pablogėti (pvz., esant hipovolemijai, dehidratacijai ir kartu vartojant tam tikrų vaistinių preparatų).

Inkstų funkcijai (KrKl ml/min) įvertinti taikomas *Cockcroft-Gault* metodas.

Praleista dozė

Rekomenduojama tęsti likusias dabigatrano eteksilato paros dozes kitą dieną įprastu laiku.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistas dozes.

Dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukimas

Gydymo dabigatrano eteksilatu negalima nutraukti be gydytojo konsultacijos. Pacientams reikia nurodyti kreiptis į gydantį gydytoją, jei jiems pasireiškia virškinimo trakto simptomai, pavyzdžiui, dispepsija (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo keitimas

Gydymo dabigatrano eteksilatu keitimas į parenterinį antikoaguliantą:

Rekomenduojama palaukti 24 valandas po paskutinės dozės, prieš keičiant dabigatraną eteksilatą į parenterinį antikoaguliantą (žr. 4.5 skyrių).

Gydymo parenteriniais antikoaguliantais keitimas į dabigatraną eteksilatą:

Parenterinio antikoagulianto vartojimą reikia nutraukti ir pradėti vartoti dabigatraną eteksilatą likus 0-2 valandoms iki kitos pakaitinio gydymo dozės vartojimo arba nutraukus gydymą, jei jis yra tęstinis (pvz., intraveninio nefrakcionuoto heparino (NFH)) (žr. 4.5 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

Gydymas dabigatrano eteksilatu pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($KrKl < 30$ ml/min), draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra vidutinio sunkumo ($KrKl 30-50$ ml/min), rekomenduojama mažinti dozę.
(žr. 1 lentelę pirmiau, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Dabigatrano eteksilato vartojimas kartu su lengvais ar vidutinio sunkumo P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriais, t. y. amjodaronu, chinidinu ar verapamilium

Dozavimą reikia sumažinti, kaip nurodyta 1 lentelėje (taip pat žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Tokiu atveju dabigatraną eteksilatą ir šiuos vaistinius preparatus reikia vartoti tuo pačiu metu.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ir kurie kartu gydomi verapamilium, reikia apsvarstyti galimybę sumažinti dabigatrano eteksilato dozę iki 75 mg per parą (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Senyviems

Senyviems > 75 metų pacientams rekomenduojama mažinti dozę (žr. 1 lentelę pirmiau ir 4.4 bei 5.1 skyrius).

Svoris

Klinikinė patirtis pacientams, kurių kūno svoris < 50 kg arba > 110 kg, vartojant rekomenduojamą dozavimą, yra labai ribota. Atsižvelgiant į turimus klinikinius ir kinetinius duomenis, koreguoti nebūtina (žr. 5.2 skyrių), tačiau rekomenduojama atidžiai stebėti klinikinę būklę (žr. 4.4 skyrių).

Lytis

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Vaikų populiacijoje dabigatranas eteksilatas nėra vartojamas indikacijai “Pirminė VTE profilaktika pacientams, kuriems buvo atlikta planinė viso klubo sąnario ar viso kelio sąnario keitimo operacija”.

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems pacientams, sergantiems NVPV ir turintiems vieną ar daugiau rizikos veiksnių (insulto profilaktika esant prieširdžių virpėjimui – IPPV) Suaugusių pacientų giliųjų venų trombozių ir PE gydymas, pasikartojančių giliųjų venų trombozių ir PE profilaktika (GVT/PE)

Rekomenduojamos dabigatrano eteksilato dozės IPPV, GVT ir PE indikacijų atvejais pateiktos 2 lentelėje.

2 lentelė: Dozavimo rekomendacijos IPPV, GVT ir PE atvejais.

	Rekomenduojama dozė
Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems pacientams, sergantiems NVPV su vienu ar daugiau rizikos veiksnių (IPPV)	300 mg dabigatrano eteksilato vartojama po vieną 150 mg kapsulę du kartus per parą
GVT ir PE gydymas, taip pat pasikartojančių GVT ir PE profilaktika suaugusiems (GVT/PE)	300 mg dabigatrano eteksilato, vartojamo po vieną 150 mg kapsulę du kartus per parą po mažiausiai 5 dienas trukusio gydymo parenteriniu antikoaguliantu
<i>Rekomenduojama sumažinti dozė</i>	
Pacientai, kurių amžius ≥ 80 metų	220 mg dabigatrano eteksilato paros dozė, vartojama po vieną 110 mg kapsulę du kartus per parą.
Pacientai, kurie kartu vartoja verapamilį	
<i>Svarstytinus dozės sumažinimas</i>	
75- 80 metų pacientai	300 mg arba 220 mg dabigatrano eteksilato paros dozė reikia pasirinkti individualiai įvertinus tromboembolijos riziką ir kraujavimo riziką.
Pacientai, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 30- 50 ml/min)	
Pacientai, sergantys gastritu, ezofagitu ar gastroezofaginiu refliksiu	
Kiti pacientai, kuriems yra padidėjusi kraujavimo rizika	

Rekomendacija vartoti 220 mg dabigatrano eteksilato po 110 mg kapsulę du kartus per parą GVT/PE atveju yra pagrįsta farmakokinetine ir farmakodinamine analize ir nebuvo tirta šioje klinikinėje aplinkoje. Žr. toliau ir 4.4, 4.5, 5.1 ir 5.2 skyrius.

Jei netoleruojamas dabigatranas eteksilatas, pacientams reikia nurodyti nedelsiant kreiptis į juos gydančią gydytoją, kad jis būtų pakeistas į kitą priimtina vaistinių preparatą, skirtą insulto ir sisteminės embolijos, susijusios su prieširdžių virpėjimu, prevencijai arba dėl GVT/PE.

Inkstų funkcijos įvertinimas prieš gydymą dabigatrano eteksilatu ir jo metu

Visiems pacientams, ypač senyviems (> 75 metų), nes šioje amžiaus grupėje inkstų funkcijos sutrikimas gali būti dažnas:

- Prieš pradėdant gydymą dabigatrano eteksilatu, reikia įvertinti inkstų funkciją, apskaičiuojant kreatinino klirensą (KrKl), kad būtų galima atmesti pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos

sutrikimas (t. y. KrKl < 30 ml/min) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

- Inkstų funkciją taip pat reikia įvertinti, jei įtariama, kad gydymo metu inkstų funkcija gali pablogėti (pvz., esant hipovolemijai, dehidratacijai ir kartu vartojant tam tikrų vaistinių preparatų).

Papildomi reikalavimai pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas arba vidutinio sunkumo ir vyresniems kaip 75 metų pacientams:

- Gydymo dabigatrano eteksilatu metu inkstų funkciją reikia vertinti bent kartą per metus arba dažniau, jei reikia tam tikrais klinikiniais atvejais, kai įtariama, kad inkstų funkcija gali pablogėti arba sutrikti (pvz., esant hipovolemijai, dehidratacijai ir kartu vartojant tam tikrų vaistinių preparatų).

Inkstų funkcijai (KrKl ml/min) įvertinti taikomas *Cockcroft-Gault* metodas.

Vartojimo trukmė

Dabigatrano eteksilato vartojimo trukmė pagal IPPV, GVT ir PE indikacijas pateikta 3 lentelėje.

3 lentelė: IPPV ir GVT/PE vartojimo trukmė.

Indikacija	Vartojimo trukmė
IPPV	Gydymas turi būti tęsiamas ilgai.
GVT/PE	Gydymo trukmė turi būti individuali, kruopščiai įvertinus gydymo naudą ir kraujavimo riziką (žr. 4.4 skyrių). Trumpa gydymo trukmė (ne trumpesnė kaip 3 mėnesiai) turi būti pagrįsta laikiniais rizikos veiksniais (pvz., neseniai atlikta operacija, trauma, imobilizacija), o ilgesnė - pastoviais rizikos veiksniais arba idiopatine GVT ar PE.

Praleista dozė

Pamirštą dabigatrano eteksilato dozę galima išgerti likus ne mažiau kaip 6 valandoms iki kitos numatytos dozės. Likus 6 valandoms arba mažiau iki kitos numatytos dozės, pamirštą dozę reikia praleisti. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistas dozes.

Dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukimas

Gydymo dabigatrano eteksilatu negalima nutraukti be gydytojo konsultacijos. Pacientams reikia nurodyti kreiptis į gydantį gydytoją, jei jiems pasireiškia virškinimo trakto simptomai, pavyzdžiui, dispepsija (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo keitimas

Gydymo dabigatrano eteksilatu keitimas į parenterinį antikoagulantą:

Rekomenduojama palaukti 12 valandų po paskutinės dozės, prieš keičiant dabigatraną eteksilatą į parenterinį antikoagulantą (žr. 4.5 skyrių).

Gydymo parenteriniais antikoaguliantais keitimas dabigatrano eteksilatu:

Parenterinio antikoagulianto vartojimą reikia nutraukti ir pradėti vartoti dabigatraną eteksilatą likus 0-2 valandoms iki kitos pakaitinio gydymo dozės vartojimo arba nutraukus gydymą, jei nuolatinio gydymo atveju (pvz., į veną leidžiamas nefrakcionuotas heparinas (NFH)) (žr. 4.5 skyrių).

Gydymo dabigatrano eteksilatu keitimas vitamino K antagonistais (VKA):

VKA vartojimo pradžios laiką reikia koreguoti atsižvelgiant į KrKl taip:

- KrKl ≥ 50 ml/min, VKA reikia pradėti vartoti likus 3 paroms iki dabigatrano eteksilato vartojimo

nutraukimo

- KrKl $\geq 30- < 50$ ml/min, VKA reikia pradėti vartoti likus 2 paroms iki dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukimo

Kadangi dabigatranas eteksilatas gali paveikti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS), TNS geriau atspindės VKA poveikį tik po to, kai dabigatrano eteksilato vartojimas bus nutrauktas bent 2 paroms. Iki to laiko TNS reikšmės reikia interpretuoti atsargiai.

Gydymo VKA keitimas į dabigatraną eteksilatą:

VKA vartojimą reikia nutraukti. Dabigatrano eteksilato galima skirti, kai tik TNS yra $< 2,0$.

Kardioversija (IPPV)

Pacientai gali toliau vartoti dabigatraną eteksilatą, kol jiems atliekama kardioversija.

Kateterinė prieširdžių virpėjimo abliacija (IPPV)

Duomenų apie gydymą 110 mg dabigatrano eteksilato du kartus per parą nėra.

Perkutaninė koronarinė intervencija (PKI) su stentavimu (IPPV)

Pacientai, kuriems atliekamas PKI su stentavimu, sergantys ne su vožtuvų liga susijusių prieširdžių virpėjimu, gali būti gydomi dabigatrano eteksilato kartu su antitrombocitiniais vaistiniaisiais preparatais, kai pasiekama hemostazė (žr. 5.1 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyviems

Apie dozės keitimą šiai populiacijai žr. 2 lentelę pirmiau.

Pacientai, kuriems yra kraujavimo rizika

Pacientai, kuriems yra padidėjusi kraujavimo rizika (žr. 4.4, 4.5, 5.1 ir 5.2 skyrius), turi būti atidžiai kliniškai stebimi (stebėti dėl kraujavimo ar anemijos požymių). Dėl dozės koregavimo turi būti sprendžiama gydytojo nuožiūra, įvertinus galimą naudą ir riziką konkrečiam pacientui (žr. 2 lentelę pirmiau). Krešėjimo tyrimai (žr. 4.4 skyrių) gali padėti nustatyti pacientus, kuriems dėl per didelės dabigatrano ekspozicijos padidėja kraujavimo rizika. Kai pacientams, kuriems yra didelė kraujavimo rizika, nustatomas per didelė dabigatrano ekspozicija, rekomenduojama vartoti sumažintą 220 mg dozę, t. y. vieną 110 mg kapsulę du kartus per parą. Pasireiškus kliniškai reikšmingam kraujavimui, gydymą reikia nutraukti.

Asmenims, sergantiems gastritu, ezofagitu ar gastroezofaginiu refliuksu, dėl padidėjusios didelio kraujavimo iš virškinamojo trakto rizikos gali būti svarstoma galimybė sumažinti dozę (žr. 2 lentelę pirmiau ir 4.4 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Gydymas dabigatrano eteksilatu pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl < 30 ml/min), draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas (KrKl $50- \leq 80$ ml/min), dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra vidutinio sunkumo (KrKl $30- 50$ mL/min), rekomenduojama dabigatrano eteksilato dozė taip pat yra 300 mg, vartojama po vieną 150 mg kapsulę du kartus per parą. Tačiau pacientams, kuriems yra didelė kraujavimo rizika, reikia apsvarstyti galimybę sumažinti dabigatrano eteksilato dozę iki 220 mg, vartojant po vieną 110 mg kapsulę du kartus per parą

(žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, rekomenduojama atidžiai kliniškai stebėti.

Dabigatrano eteksilato vartojimas kartu su silpnais ar vidutinio stiprumo P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriais, t. y. amjodaronu, chinidinu ar verapamilium

Kartu vartojant amjodaroną ar chinidiną, dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4, 4.5 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurie kartu vartoja verapamilį, rekomenduojama mažinti dozę (žr. 2 lentelę pirmiau ir 4.4 bei 4.5 skyrius). Tokiu atveju dabigatraną eteksilatą ir verapamilį reikia vartoti tuo pačiu metu.

Svoris

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių), tačiau pacientams, kurių kūno svoris < 50 kg, rekomenduojama atidžiai stebėti klinikinę būklę (žr. 4.4 skyrių).

Lytis

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Vaikų populiacijoje dabigatranas eteksilatas nėra vartojamas insultų ir sisteminės embolijos profilaktikai pacientams, sergantiems NVPV.

Vaikų VTE gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika

Vaikų VTE gydymas turi būti pradamas po mažiausiai 5 dienas trukusio gydymo parenteriniu antikoaguliantu. Pasikartojančios VTE profilaktikai gydymas turi būti pradėtas po ankstesnio gydymo.

Dabigatrano eteksilato kapsules reikia gerti du kartus per parą, po vieną dozę ryte ir vakare, kiekvieną dieną maždaug tuo pačiu metu. Dozavimo intervalas turi būti kuo artimesnis 12 valandų.

Rekomenduojama dabigatrano eteksilato kapsulių dozė nustatoma atsižvelgiant į paciento svorį ir amžių, kaip nurodyta 4 lentelėje. Gydymo eigoje dozę reikia koreguoti atsižvelgiant į svorį ir amžių.

Dozavimo lentelėje nurodytiems svorio ir amžiaus deriniams dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

4 lentelė: Vienkartinė ir bendra paros dabigatrano eteksilato dozė miligramais (mg) pagal paciento svorį kilogramais (kg) ir amžių metais.

Svorio ir amžiaus deriniai		Vienkartinė dozė	Bendra paros dozė
Svoris kg	Amžius metais	mg	mg
nuo 11 iki < 13	nuo 8 iki < 9	75	150
nuo 13 iki < 16	nuo 8 iki < 11	110	220
nuo 16 iki < 21	nuo 8 iki < 14	110	220
nuo 21 iki < 26	nuo 8 iki < 16	150	300
nuo 26 iki < 31	nuo 8 iki < 18	150	300
nuo 31 iki < 41	nuo 8 iki < 18	185	370
nuo 41 iki < 51	nuo 8 iki < 18	220	440
nuo 51 iki < 61	nuo 8 iki < 18	260	520
nuo 61 iki < 71	nuo 8 iki < 18	300	600
nuo 71 iki < 81	nuo 8 iki < 18	300	600
> 81	nuo 10 iki < 18	300	600

Vienkartinės dozės, kurioms reikia daugiau nei vienos kapsulės derinių:

300 mg: dvi 150 mg kapsulės arba keturios 75 mg kapsulės

260 mg: viena 110 mg ir viena 150 mg kapsulė arba
viena 110 mg ir dvi 75 mg kapsulės
220 mg: dvi 110 mg kapsulės
185 mg: viena 75 mg ir viena 110 mg kapsulė
150 mg: viena 150 mg kapsulė arba dvi 75 mg kapsulės

Inkstų funkcijos įvertinimas prieš gydymą ir jo metu

Prieš pradėdant gydymą, apskaičiuotą glomerulų filtracijos greitį (aGFG) reikia įvertinti pagal *Schwartz* formulę (kreatinino įvertinimo metodą reikia patikrinti vietos laboratorijoje).

Vaikams, kurių $aGFG < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, gydymas dabigatrano eteksilatu draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kurių $aGFG \geq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, turėtų būti skiriama dozė pagal 4 lentelę.

Gydymo metu inkstų funkciją reikia įvertinti tam tikrais klinikiniais atvejais, kai įtariama, kad inkstų funkcija gali sumažėti arba pablogėti (pavyzdžiui, esant hipovolemijai, dehidratacijai, vartojant tam tikrus gretutinius vaistinius preparatus ir pan.).

Vartojimo trukmė

Gydymo trukmė turėtų būti individuali, atsižvelgiant į naudos ir rizikos vertinimą.

Praleista dozė

Pamirštą dabigatrano eteksilato dozę galima išgerti likus ne mažiau 6 valandoms iki kitos numatytos dozės. Likus 6 valandoms arba mažiau iki kitos planuotos dozės, pamirštą dozę reikia praleisti. Niekada negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistas atskiras dozes.

Dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukimas

Gydymo dabigatrano eteksilatu negalima nutraukti be gydytojo konsultacijos. Pacientams ar jų globėjams reikia nurodyti kreiptis į gydančią gydytoją, jei pacientui atsiranda virškinimo trakto simptomų, pavyzdžiui, dispepsija (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo keitimas

Gydymo dabigatrano eteksilatu keitimas į parenterinį antikoaguliantą:
Rekomenduojama palaukti 12 valandų po paskutinės dozės, prieš keičiant dabigatraną eteksilatą į parenterinį antikoaguliantą (žr. 4.5 skyrių).

Gydymo parenteriniais antikoaguliantais keitimas dabigatrano eteksilatu:
Parenterinio antikoagulianto vartojimą reikia nutraukti ir pradėti vartoti dabigatraną eteksilatą likus 0-2 valandoms iki kitos pakaitinio gydymo dozės vartojimo arba nutraukus gydymą, jei jis yra tęstinis (pvz., intraveninio nefrakcionuoto heparino (NFH)) (žr. 4.5 skyrių).

Gydymo dabigatrano eteksilatu keitimas vitamino K antagonistais (VKA):
Pacientai turi pradėti vartoti VKA likus 3 paroms iki dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukimo.
Kadangi dabigatranas eteksilatas gali paveikti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS), TNS geriau atspindės VKA poveikį tik tada, kai dabigatrano eteksilato vartojimas bus nutrauktas bent 2 paroms. Iki to laiko TNS reikšmės reikia interpretuoti atsargiai.

Gydymo VKA keitimas į dabigatraną eteksilatą:
VKA vartojimą reikia nutraukti. Dabigatrano eteksilato galima skirti, kai tik TNS yra < 2,0.

Vartojimo būdas

Šis vaistinis preparatas skirtas vartoti per burną.

Kapsules galima gerti valgant arba nevalgius. Kad kapsulės lengviau patektų į skrandį, jas reikia nuryti sveikas, užgeriant stikline vandens.

Pacientams reikia nurodyti neatidaryti kapsulės, nes tai gali padidinti kraujavimo riziką (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl < 30 ml/min) suaugusiems pacientams
- aGFG < 50 ml/min/1,73m² pacientams vaikams
- Aktyvus kliniškai reikšmingas kraujavimas
- Pažeidimas ar būklė, jei laikoma reikšmingu didelio kraujavimo rizikos veiksniu. Tai gali būti esama ar neseniai buvusi virškinimo trakto opa, piktybiniai navikai, dėl kurių yra didelė kraujavimo rizika, neseniai patirta galvos ar nugaros smegenų trauma, neseniai atlikta galvos, nugaros ar akių operacija, neseniai patirtas intrakranijinis kraujavimas, žinomos ar įtariamos stemplės varikozės, arterioveninės formavimosi ydos, kraujagyslių aneurizmos arba didelės nugaros arba galvos smegenų kraujagyslių anomalijos.
- Vartojimas kartu su bet koki kitoku antikoaguliantu, pvz., nefrakcionuotu heparinu (NFH), mažos molekulinės masės hepariniais (enoksaparinu, dalteparinu ir kt.), heparino dariniais (fondaparinksu ir kt.), geriamaisiais antikoaguliantais (varfarinu, rivaroksabanu, apiksabanu ir kt.), išskyrus ypatingus atvejus. Tai yra gydymo antikoaguliantais keitimas (žr. 4.2 skyrių), kai NFH skiriama dozėmis, reikalingomis atviram centrinei venos ar arterijos kateteriui palaikyti, arba kai NFH skiriama prieširdžių virpėjimo kateterinės abliacijos metu (žr. 4.5 skyrių)
 - Kepenų funkcijos sutrikimas arba kepenų liga, galinti turėti įtakos išgyvenamumui
 - Kartu gydoma šiais stipriais P-gp inhibitoriais: sisteminiu ketokonazolu, ciklosporinu, itrakonazolu, dronedaronu ir fiksuotų dozių deriniu glekapreviru/pibrentasviru (žr. 4.5 skyrių).
 - Širdies vožtuvų protezai, reikalaujantys gydymo antikoaguliantais (žr. 5.1 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimo rizika

Dabigatraną eteksilatą reikia vartoti atsargiai, kai yra padidėjusi kraujavimo rizika arba kai kartu vartojami vaistiniai preparatai, kurie slopina trombocitų agregaciją ir turi įtakos hemostazės procesui. Gydymo metu gali atsirasti kraujavimas bet kurioje vietoje. Esant nepaaiškinamam hemoglobino ir (arba) hematokrito ar kraujospūdžio sumažėjimui, reikia ieškoti kraujavimo vietas.

Suaugusiems pacientams, kurių gyvybei gresia pavojus arba kurių kraujavimas nekontroliuojamas, kai reikia greitai panaikinti dabigatraną antikoaguliuojamąjį poveikį, galima naudoti specifinį reversinį vaistinį preparatą idarucizumabą. Vaikams idarucizumabo veiksmingumas ir saugumas nenustatytas. Hemodialize galima pašalinti dabigatraną. Suaugusiems pacientams kitas galimas pasirinkimas yra šviežio viso kraujo arba šviežios šaldytos plazmos, krešėjimo faktorių koncentratų (aktyvintų arba neaktyvintų), rekombinantinio VIIa faktoriaus arba trombocitų koncentratų skyrimas (taip pat žr. 4.9 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu dabigatranas eteksilatas buvo siejamas su dažnesniu dideliu kraujavimu iš virškinamojo trakto. Didesnė rizika buvo pastebėta senyvo amžiaus žmonėms (≥ 75 metų), vartojant 150 mg dozę du kartus per parą. Kiti rizikos veiksniai (taip pat žr. 5 lentelę) apima bendrą gydymą trombocitų agregacijos inhibitoriais, tokiais kaip klopidogrelis ir acetilsalicilo rūgštis (ASR) arba nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo (NVPNU), taip pat ezofagitą, gastritą ar gastroezofaginį refliksą.

Rizikos veiksniai

5 lentelėje apibendrinti veiksniai, galintys padidinti kraujavimo riziką.

5 lentelė. Veiksniai, galintys padidinti kraujavimo riziką.

	Rizikos veiksnys
Farmakodinaminiai ir kinetiniai veiksniai	Amžius ≥ 75 metai
Veiksniai, didinantys dabigatrano koncentraciją plazmoje	<u>Svarbūs:</u> <ul style="list-style-type: none">• Vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas suaugusiems pacientams (KrKl 30- 50 ml/min)• Stiprūs P-gp inhibitoriai (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius)• Kartu vartojami silpni arba vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriai (pvz., amjodaronas, verapamilis, chinidinas ir tikagreloras; žr. 4.5 skyrių). <u>Mažiau svarbūs:</u> <ul style="list-style-type: none">• Mažas kūno svoris (< 50 kg) suaugusiems pacientams
Farmakodinaminė sąveika (žr. 4.5 skyrių)	<ul style="list-style-type: none">• ASR ir kiti trombocitų agregacijos inhibitoriai, pvz., klopidoogrelis• NVPNU• SSRI arba SNRI• Kiti vaistiniai preparatai, galintys sutrikdyti hemostazę
Ligos / procedūros, susijusios su specifine kraujavimo rizika	<ul style="list-style-type: none">• Įgimti arba įgyti krešėjimo sutrikimai• Trombocitopenija arba funkciniai trombocitų defektai• Neseniai atlikta biopsija, patirtadidelė trauma• Bakterinis endokarditas• Ezofagitas, gastritas arba gastroezofaginis refliuksas

Turima nedaug duomenų apie suaugusius pacientus, sveriančius < 50 kg (žr. 5.2 skyrių).

Dabigatrano eteksilato vartojimas kartu su P-gp inhibitoriais nebuvo tirtas su vaikais, tačiau gali padidinti kraujavimo riziką (žr. 4.5 skyrių).

Atsargumo priemonės ir kraujavimo rizikos valdymas

Apie kraujavimo komplikacijų gydymą taip pat žr. 4.9 skyrių.

Naudos ir rizikos vertinimas

Esant pažeidimų, būklių, procedūrų ir (arba) farmakologinio gydymo (pvz., NVPNU, antitrombocitiniams vaistiniams preparatams, SSRI ir SNRI, žr. 4.5 skyrių), dėl kurių labai padidėja didelio kraujavimo rizika, reikia atidžiai įvertinti naudos ir rizikos santykį. Dabigatrano eteksilato galima skirti tik tuo atveju, jei nauda yra didesnė už kraujavimo riziką.

Turima nedaug klinikinių duomenų apie rizikos veiksnių turinčius pacientus vaikus, įskaitant pacientus, sergančius aktyviu meningitu, encefalitu ir intrakranijiniu abscesu (žr. 5.1 skyrių). Šiems pacientams dabigatranas eteksilatas turi būti skiriamas tik tuo atveju, jei tikėtina nauda yra didesnė už kraujavimo riziką.

Atidus klinikinis stebėjimas

Visą gydymo laikotarpį rekomenduojama atidžiai stebėti, ar nėra kraujavimo ar anemijos požymių, ypač jei kartu pasireiškia rizikos veiksniai (žr. 5 lentelę). Ypač atsargiai reikia elgtis, kai dabigatranas eteksilatas vartojamas kartu su verapamiliu, amiodaronu, chinidinu ar klaritromicinu (P-gp inhibitoriais), ypač kai pasireiškia kraujavimas, ypač pacientams, kurių inkstų funkcija yra susilpnėjusi (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams, kartu gydomiems NVPNU, rekomenduojama atidžiai stebėti, ar nėra kraujavimo požymių (žr. 4.5 skyrių).

Dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukimas

Pacientams, kuriems pasireiškia ūminis inkstų nepakankamumas, dabigatrano eteksilato vartojimą būtina nutraukti (taip pat žr. 4.3 skyrių).

Pasireiškus stipriam kraujavimui, gydymą reikia nutraukti, ištirti kraujavimo šaltinį, o suaugusiems pacientams galima apsvaistyti specifinio reversinio vaistinio preparato (idarucizumabo) vartojimą. Idarucizumabo veiksmingumas ir saugumas pacientams vaikams nenustatytas. Dabigatranas gali būti pašalintas hemodializės būdu.

Protonų siurblio inhibitorių vartojimas

Siekiant išvengti kraujavimo iš virškinamojo trakto, galima skirti protonų siurblio inhibitorių (PSI). Vaikų atveju reikia laikytis vietinių esilato informacinių dokumentų rekomendacijų dėl protonų siurblio inhibitorių.

Laboratoriniai krešėjimo parametrai

Nors šio vaistinio preparato įprastinės antikoagulantų stebėsenos apskritai nereikia, su dabigatranu susijusio antikoaguliacinio poveikio matavimas gali būti naudingas siekiant nustatyti pernelyg didelį dabigatrano poveikį, esant papildomiems rizikos veiksniams.

Praskiestas trombino laikas (PTL), ekarino krešėjimo laikas (EKL) ir aktyvuotas dalinis tromboplastino laikas (DATL) gali suteikti naudingos informacijos, tačiau rezultatus reikia interpretuoti atsargiai dėl tyrimų skirtumų (žr. 5.1 skyrių). Tarptautinio normalizuoto santykio (TNS) tyrimas yra nepatikimas pacientams, vartojantiems dabigatraną eteksilatą, ir buvo pranešta apie klaidingai teigiamą TNS padidėjimą. Todėl TNS tyrimų atlikti nereikėtų.

6 lentelėje pateiktos suaugusių pacientų krešėjimo tyrimų slenksinės ribos, kurios gali būti susijusios su padidėjusia kraujavimo rizika. Atitinkamos ribos pacientams vaikams nėra žinomos (žr. 5.1 skyrių).

6 lentelė. Suaugusių pacientų krešėjimo rodiklių ribos, kurios gali būti susijusios su padidėjusia kraujavimo rizika.

Rodiklis (žemutinė vertė)	Indikacija	
	Pirminė profilaktika VTE chirurgijoje	IPPV ir GVT/PE ortopedinėje
PTL [ng/ml]	> 67	> 200
EKL [x kartų didesnė už normos viršutinę ribą]	Nėra duomenų	> 3
DATL [x kartų viršutinė normos riba]	> 1.3	> 2
TNS	Neturėtų būti atliekamas	Neturėtų būti atliekama

Fibrinolizinių vaistinių preparatų naudojimas ūminiam išeminiam insultui gydyti

Fibrinolizinių vaistinių preparatų vartojimas ūminiam išeminiam insultui gydyti gali būti svarstomas, jei paciento PTL, EKL arba DATL neviršija viršutinės normos ribos (VNR) pagal vietinį referencinį intervalą.

Chirurgija ir intervencijos

Pacientams, vartojantiems dabigatrano eteksilato, kuriems atliekama chirurginė operacija ar invazinės procedūros, padidėja kraujavimo rizika. Todėl chirurginių intervencijų metu gali prireikti laikinai nutraukti dabigatrano eteksilato vartojimą.

Pacientai gali toliau vartoti dabigatraną eteksilatą, kol jiems atliekama kardioversija. Duomenų apie gydymą 110 mg dabigatrano eteksilato du kartus per parą pacientams, kuriems atliekama kateterinė abliacija dėl prieširdžių virpėjimo, nėra (žr. 4.2 skyrių).

Reikia būti atsargiems, kai gydymas laikinai nutraukiamas dėl intervencijų ir būtina stebėti antikoaguliacinį poveikį. Inkstų nepakankamumu sergančių pacientų dabigatrano klirensas gali būti ilgesnis (žr. 5.2 skyrių). Į tai reikėtų atsižvelgti prieš bet kokias procedūras. Tokiais atvejais krešėjimo tyrimas (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius) gali padėti nustatyti, ar hemostazė vis dar sutrikusi.

Neatidėliotinos operacijos arba skubios procedūros

Dabigatrano eteksilato vartojimą reikia laikinai nutraukti. Kai reikia greitai panaikinti antikoaguliacinį poveikį, suaugusiems pacientams galima naudoti specifinį dabigatrano poveikį panaikinantį vaistinį preparatą (idarucizumabą). Idarucizumabo veiksmingumas ir saugumas pacientams vaikams nenustatytas. Dabigatraną galima pašalinti hemodializės būdu.

Nutraukus gydymą dabigatranu, pacientams išlieka pagrindinės ligos sukelta trombozės rizika. Gydymą dabigatrano eteksilatu galima vėl pradėti praėjus 24 valandoms po idarucizumabo vartojimo, jei paciento būklė kliniškai stabili ir pasiekta tinkama hemostazė.

Apyskubės operacijos ir (arba) intervencijos

Dabigatrano eteksilato vartojimą reikia laikinai nutraukti. Jei įmanoma, operaciją ir (arba) intervenciją reikia atidėti bent 12 valandų po paskutinės dozės. Jei operacijos atidėti negalima, gali padidėti kraujavimo rizika. Šią kraujavimo riziką reikia pasverti atsižvelgiant į intervencijos skubumą.

Planinė operacija

Jei įmanoma, dabigatrano eteksilato vartojimą reikia nutraukti likus ne mažiau kaip 24 valandoms iki invazinių ar chirurginių procedūrų. Pacientams, kuriems yra didesnė kraujavimo rizika, arba atliekant didesnes operacijas, kai gali prireikti visiškos hemostazės, apsvarstykite galimybę nutraukti dabigatrano eteksilato vartojimą likus 2-4 paroms iki operacijos.

7 lentelėje apibendrintos vartojimo nutraukimo prieš invazines ar chirurgines procedūras suaugusiems pacientams taisyklės.

7 lentelė: Vaistinių preparatų vartojimo nutraukimo taisyklės prieš invazines ar chirurgines procedūras suaugusiems pacientams.

Inkstų funkcija (KrKl ml/min)	Apskaičiuotas pusinės eliminacijos laikas (valandos)	Dabigatrano eteksilato vartojimą reikia nutraukti prieš planinę operaciją	
		Didelė kraujavimo rizika arba didelė operacija	Standartinė rizika
≥ 80	~ 13	prieš 2 paras	Prieš 24 valandas
≥ 50- < 80	~ 15	prieš 2-3 paras	prieš 1- 2 paras
≥ 30- < 50	~ 18	prieš 4 paras	prieš 2- 3 paras (> 48 val.)

Vaistinių preparatų vartojimo nutraukimo taisyklės prieš invazines ar chirurgines procedūras pacientams vaikams apibendrintos 8 lentelėje.

8 lentelė: Vaistinių preparatų vartojimo nutraukimo taisyklės prieš invazines ar chirurgines procedūras pediatriiniams pacientams.

Inkstų funkcija (aGFG ml/min/1,73m ²)	Nutraukite dabigatrano vartojimą prieš planinę operaciją
> 80	prieš 24 valandas
50- 80	prieš 2 paras
< 50	šie pacientai nebuvo tirti (žr. 4.3 skyrių).

Spinalinė anestezija/epidurinė anestezija/lumbalinė punkcija

Tokioms procedūroms, kaip antai spinalinė anestezija, gali prireikti visiškos hemostazės funkcijos.

Spinalinės ar epidūrinės hematomos rizika gali padidėti trauminės ar pakartotinės punkcijos atvejais ir ilgai naudojant epidūrinčius kateterius. Po kateterio pašalinimo turi būti ne trumpesnis kaip Iki pirmosios dabigatrano eteksilato dozės vartojimo turi praėti 2 valandos. Šiuos pacientus reikia dažnai stebėti dėl spinalinės ar epidūrinės hematomos neurologinių požymių ir simptomų.

Pooperacinė fazė

Gydymą dabigatrano eteksilatu po invazinės procedūros ar chirurginės intervencijos reikia atnaujinti / pradėti kuo greičiau, jei klinikinė situacija leidžia ir užtikrinama tinkama hemostazė.

Pacientai, kuriems yra kraujavimo, arba per didelės ekspozicijos rizika, ypač pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi (taip pat žr. 5 lentelę), turi būti gydomi atsargiai (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Pacientai, kuriems yra didelė chirurginio mirtingumo rizika ir kurie turi tromboembolinių reiškinų rizikos veiksnių

Duomenų apie dabigatrano eteksilato veiksmingumą ir saugumą šioms pacientams yra nedaug, todėl jie turi būti gydomi atsargiai.

Klubo sąnario lūžio operacija

Duomenų apie dabigatrano eteksilato vartojimą pacientams, kuriems atliekama klubo sąnario lūžio operacija, nėra. Todėl gydymas nerekomenduojamas.

Kepenų funkcijos sutrikimas

I pagrindinius tyrimus nebuvo įtraukti pacientai, kurių kepenų fermentų aktyvumas buvo padidėjęs daugiau kaip 2 VNR. Šios subpopuliacijos pacientų gydymo patirties nėra, todėl šioje populiacijoje dabigatrano eteksilato vartoti nerekomenduojama. Jei yra kepenų funkcijos sutrikimas arba kepenų liga, kuri, kaip tikimasi, gali turėti įtakos išgyvenamumui, vaistinio preparato vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Sąveika su P-gp induktoriais

Tikėtina, kad kartu vartojant P-gp induktorių, sumažės dabigatrano koncentracija plazmoje, todėl jų reikia vengti (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Pacientai, sergantys antifosfolipidiniu sindromu

Tiesioginio poveikio geriamieji antikoaguliantai (TPGA), įskaitant dabigatraną eteksilatą, nerekomenduojami pacientams, kuriems praeityje yra buvusi trombozė ir kuriems nustatytas

antifosfolipidinis sindromas. Ypač pacientams, kuriems nustatytas trigubas teigiamas rezultatas (dėl vilkligės antikoagulantų, antikardiolipininių antikūnų ir I beta 2- glikoproteino antikūnų), gydymas TPGA gali būti susijęs su padidėjusiu pasikartojančių trombozinių reiškinių, palyginti su gydymu vitamino K antagonistais.

Miokardo infarktas (MI)

III fazės tyrime RE-LY (IPPV, žr. 5.1 skirsnį) bendras MI dažnis buvo 0,82, 0,81 ir 0,64 % per metus dabigatrano eteksilato 110 mg du kartus per parą, dabigatrano eteksilato 150 mg du kartus per parą ir varfarino, atitinkamai 29 % ir 27 % didesnę santykinę riziką, palyginti su varfarinu. Nepriklausomai nuo gydymo, didžiausia absoliuti MI rizika buvo stebima šiuose pogrupiuose, kurių santykinė rizika buvo panaši: pacientams, kuriems anksčiau buvo įvykęs MI, ≥ 65 metų pacientams, sergantiems cukriniu diabetu arba vainikinių arterijų liga, pacientams, kurių kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija < 40 %, ir pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas. Be to, didesnė MI rizika nustatyta pacientams, kartu vartojantiems ASR ir klopidozrelį arba tik klopidozrelį.

Trijuose aktyviai kontroliuojamuose III fazės GVT/PE tyrimuose buvo užregistruotas didesnis MI dažnis pacientams, kuriems buvo skiriamas dabigatranas eteksilatas, nei tiems, kuriems buvo skiriamas varfarinas: 0,4 %, palyginti su 0,2 % trumpalaikiuose RE-COVER ir RE-COVER II tyrimuose, ir 0,8 %, palyginti su 0,1 % ilgalaikiame RE-MEDY tyrime. Šiame tyrime šis padidėjimas buvo statistiškai reikšmingas ($p=0,022$).

RE-SONATE tyrime, kuriame dabigatranas eteksilatas buvo lyginamas su placebo, infarkto dažnis buvo 0,1 % pacientų, gavusių dabigatraną eteksilatą, ir 0,2 % pacientų, gavusių placebo.

Aktyvių vėžių sergantys pacientai (GVT/PE, vaikų VTE)

Pacientų, sergančių aktyvių vėžių, GVT/PE veiksmingumas ir saugumas nenustatytas. Duomenų apie veiksmingumą ir saugumą aktyvių vėžių sergantiems pacientams vaikams yra nedaug.

Vaikų populiacija

Kai kuriems labai specifiniams vaikų pacientams, pvz., pacientams, sergantiems plonosios žarnos ligomis, kai gali būti sutrikdyta absorbcija, reikėtų apsvarstyti antikoagulianto, vartojamo parenteriniu būdu, vartojimo galimybę.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Nešiklio sąveika

Dabigatranas eteksilatas yra išstūmimo nešiklio P-gp substratas. Kartu vartojant P-gp inhibitorių (žr. 9 lentelę), tikėtina, kad padidės dabigatrano koncentracija plazmoje.

Jei kitaip konkrečiai neprašyta, vartojant dabigatraną kartu su stipriais P-gp inhibitoriais, būtina atidžiai stebėti klinikinę būklę (stebėti dėl kraujavimo ar anemijos požymių). Derinant su kai kuriais P-gp inhibitoriais gali prireikti mažinti dozę (žr. 4.2, 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

9 lentelė. Nešiklio sąveika.

<u>P-gp inhibitoriai</u>
<i>Draudžiama vartoti kartu (žr. 4.3 skyrių)</i>

Ketokonazolas	Ketokonazolas bendrąsias dabigatrano AUC _{0-∞} ir C _{max} vertes padidino 2,38 karto, ir 2,35 karto po vienkartinės geriamosios 400 mg dozės ir atitinkamai 2,53 karto ir 2,49 karto po daugiartinės geriamosios 400 mg ketokonazolo dozės vieną kartą per parą.
Dronedaronas	Kai dabigatranas eteksilatas ir dronedaronas buvo skiriami tuo pačiu metu, bendras AUC _{0-∞} ir C _{max} padidėjo atitinkamai apie 2,4 ir 2,3 karto po kartotinių 400 mg dronedarono dozių, o po vienkartinės 400 mg dronedarono dozės – atitinkamai apie 2,1 ir 1,9 karto.
Itrakonazolas, ciklosporinas	Remiantis <i>in vitro</i> rezultatais, galima tikėtis panašaus poveikio kaip ir ketokonazolo atveju.
Glekapreviras / pibrentasviras	Nustatyta, kad kartu vartojant dabigatrano eteksilato ir P-gp inhibitoriaus glekaprevaro/pibrentasviro fiksuotų dozių derinį, didėja dabigatrano ekspozicija ir gali padidėti kraujavimo riziką.
<i>Nerekomenduojama naudoti kartu</i>	
Takrolimuzas	<i>In vitro</i> nustatyta, kad takrolimas turi panašaus lygio slopinamąjį poveikį P-gp, kaip ir vartojant itrakonazolą ir ciklosporiną. Dabigatranas eteksilatas nebuvo kliniškai tirtas kartu su takrolimuzu. Tačiau ribotų klinikinių duomenų su kito P-gp substrato (everolimusu), rodo, kad P-gp slopinimas takrolimuzu yra silpnas, nei naudojant stiprius P-gp inhibitorius.
<i>Vartoti kartu reikia atsargiai (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius)</i>	
Verapamilis	Kai dabigatranas eteksilatas (150 mg) buvo vartojamas kartu su geriamuoju verapamiliumi, dabigatrano C _{max} ir AUC padidėjo, tačiau šio pokyčio dydis skiriasi priklausomai nuo vartojimo laiko ir verapamilio farmacinės formos (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Didžiausias dabigatrano poveikio padidėjimas buvo pastebėtas vartojant pirmąją verapamilio tiesioginio atpalaidavimo preparato dozę, kuri buvo išgerta likus vienai valandai iki dabigatrano eteksilato vartojimo (C _{max} padidėjo maždaug 2,8 karto, o AUC - maždaug 2,5 karto). Poveikis palaipsniui mažėjo vartojant pailginto atpalaidavimo preparatą (C _{max} padidėjo apie 1,9 karto, o AUC - apie 1,7 karto). 1,7 karto) arba skiriant kelias verapamilio dozes (C _{max} padidėjimas 1,7 karto). apie 1,6 karto, o AUC - apie 1,5 karto).
Amjodaronas	Kai dabigatranas eteksilatas buvo vartojamas kartu su vienkartinę geriamąją 600 mg amjodarono doze, amjodarono ir jo aktyvaus metabolito DEA absorbcijos mastas ir greitis iš esmės nepakitė. Dabigatrano AUC ir C _{max} padidėjo apie atitinkamai 1,6 ir 1,5 karto. Atsižvelgiant į ilgą amjodarono pusinės eliminacijos laiką sąveikos galimybė gali išlikti kelias savaites po amjodarono vartojimo nutraukimo (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).
Chinidinas	Chinidino buvo skiriama po 200 mg dozė kas 2 nd valandas iki bendros 1 000 mg dozės. Dabigatranas eteksilatas buvo skiriamas du kartus per parą 3 dienas iš eilės, 3 rd dieną – kartu su chinidinu arba be jo. Dabigatrano AUC _{τ,ss} ir C _{max,ss} vidutiniškai padidėjo atitinkamai 1,53 ir 1,56 karto, kai kartu buvo vartojamas chinidinas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Klaritromicinas	Kai klaritromicinas (500 mg du kartus per parą) buvo skiriamas kartu su dabigatranas eteksilatą sveikiems savanoriams, AUC padidėja maždaug 1,19 karto, o AUC C _{max} maždaug 1,15 karto.
Tikagreloras	Kai kartu buvo vartojama vienkartinė 75 mg dabigatranas eteksilato dozė kartu su 180 mg tikagreloro įsotinamąja dozė, dabigatranas AUC ir C _{max} padidėjo atitinkamai 1,73 ir 1,95 karto. Po daugkartinių 90 mg tikagreloro dozių per parą dabigatranas poveikis C _{max} ir AUC padidėjo atitinkamai 1,56 karto ir 1,46 karto. Kartu vartojant 180 mg tikagreloro ir 110 mg dabigatranas eteksilato įsotinamąją dozė (nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai), dabigatranas AUC _{τ,ss} ir C _{max,ss} padidėjo 1,49 karto ir 1,65 karto, palyginti su atskirai vartojamu dabigatranas eteksilatu. Kai 180 mg tikagreloro įsotinamąja dozė buvo vartota praėjus 2 valandoms po 110 mg dabigatranas eteksilato (nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai), dabigatranas AUC _{τ,ss} ir C _{max,ss} padidėjo atitinkamai 1,27 ir 1,23 karto, palyginti su vien tik dabigatranas eteksilatu. Toks pakopinis vartojimas yra rekomenduojamas pradedant vartoti tikagrelorą su įsotinamąja dozė. Kartu vartojant 90 mg tikagreloro per parą (palaikomoji dozė) su 110 mg dabigatranas eteksilato padidino koreguotą dabigatranas AUC _{τ,ss} ir C _{max,ss} 1,26 karto ir 1,29 karto, palyginti su vien tik dabigatranas eteksilatu.
Pozakonazolas	Pozakonazolas taip pat šiek tiek slopina P-gp, tačiau kliniškai nebuvo tirtas. Dabigatraną eteksilatą vartojant kartu su pozakonazolu, reikia būti atsargiems.
<u>P-gp induktoriai</u>	
<i>Reikia vengti vartoti kartu.</i>	
pvz., rifampicinas, Jonažolė (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepinas arba fenitoinas	Tikimasi, kad vartojant kartu sumažės dabigatranas koncentracijos. Įštinimo induktoriaus rifampicino 600 mg dozės, vartojamos vieną kartą per parą 7 paras iš eilės, vartojimas prieš pradedant gydyti dabigatranas eteksilatu, bendro dabigatranas didžiausią koncentraciją kraujo plazmoje ir bendrą ekspoziciją sumažino atitinkamai 65,5 % ir 67 %. Inducinis poveikis sumažėjo, todėl 7 parą po gydymo rifampicinu nutraukimo dabigatranas ekspozicija buvo artimas įprastai. Dar po 7 parų biologinio prieinamumo didėjimo nebebuvo pastebėta.
<u>Proteazės inhibitoriai, pvz., ritonaviras</u>	
<i>Nerekomenduojama vartoti kartu</i>	
pvz., ritonaviras ir jų deriniai su kitais proteazės inhibitoriais	Jie veikia P-gp (kaip inhibitorius arba induktorius). Jie nebuvo tirti ir todėl jų nerekomenduojama vartoti kartu su dabigatranas eteksilatu.
<u>P-gp substratas</u>	
Digoksinas	Atlikus tyrimą su 24 sveikais asmenimis, kai dabigatranas eteksilatą buvo vartojamas kartu su digoksinu, digoksino ir kliniškai reikšmingų dabigatranas ekspozicijos pokyčių nepastebėta.

Antikoagulantai ir trombocitų agregaciją mažinantys vaistiniai preparatai

Nėra patirties arba ji ribota, kai kartu su dabigatranas eteksilatu vartojami šie vaistiniai preparatai, kurie

gali padidinti kraujavimo riziką: antikoagulantai, tokie kaip nefrakcionuotas heparinas (NFH), mažos molekulinės masės heparinai (MMMH) ir heparino dariniai (fondaparinuksas, dezirudinas), trombolitiniai vaistiniai preparatai ir vitamino K antagonistai, rivaroksabanas ar kiti geriamieji antikoagulantai (žr. 4.3 skyrių), ir trombocitų agregaciją mažinančius vaistinius preparatus, tokius kaip GPIIb/IIIa receptorių antagonistai, tiklopidinas, prazugrelis, tikagreloras, dekstrasnas ir sulfinpirazonas (žr. 4.4 skyrių).

Remiantis III fazės tyrimo RE-LY (žr. 5.1 skyrių) duomenimis, pastebėta, kad kartu vartojant kitus geriamuosius ar parenterinius antikoagulantus maždaug 2,5 karto padidėja didelių kraujavimų dažnis tiek vartojant dabigatraną eteksilatą, tiek varfariną, daugiausia susijęs su situacijomis, kai vienas antikoaguliantas keičiamas kitu (žr. 4.3 skyrių). Be to, kartu vartojant antitrombocitinius vaistinius preparatus, ASR ar klopidoareleio, tiek su dabigatrano eteksilatu, tiek su varfarinu didelių kraujavimų dažnis padidėja maždaug dvigubai (žr. 4.4 skyrių).

NFH gali būti skiriamas dozėmis, reikalingomis centrinės venos ar arterijos atviram kateteriui palaikyti, arba atliekant prieširdžių virpėjimo kateterinę abliaciją (žr. 4.3 skyrių).

10 lentelė. Sąveika su antikoaguliantais ir trombocitų agregaciją mažinančiais vaistiniais preparatais.

NVPNU	Įrodyta, kad trumpalaikės analgezijos metu vartojamas NVPNU nėra susijęs su padidėjusia kraujavimo riziką, kai jis skiriamas kartu su dabigatrano eteksilatu. RE-LY tyrime nustatyta, kad vartojant NVPNU nuolat, tiek su dabigatrano eteksilatu, tiek su varfarinu, kraujavimo rizika padidėjo maždaug 50 %.
Klopidoarelelis	Jauniems sveikiems savanoriams vyrams, dabigatrano eteksilato ir klopidoarelelio vartojimas kartu nepadidino kapiliarinio kraujavimo laiko, palyginti su monoterapija klopidoareleliu. Be to, dabigatrano $AUC_{\tau,ss}$ ir $C_{max,ss}$ bei koaguliacijos rodikliai, rodantys dabigatrano poveikį, arba trombocitų agregacijos slopinimas, kaip klopidoarelelio poveikio rodiklis, iš esmės nepakito, lyginant kombinuotą gydymą ir atitinkamą monoterapiją. Vartojant 300 mg arba 600 mg klopidoarelelio įsotinamąją dozę, dabigatrano $AUC_{\tau,ss}$ ir $C_{max,ss}$ padidėjo maždaug 30- 40 % (žr. 4.4 skyrių).
ASR	Kartu vartojant ASR ir 150 mg dabigatrano eteksilato du kartus per parą, gali padidėti bet kokio kraujavimo rizika padidėjo nuo 12 % iki 18 % ir 24 %, atitinkamai vartojant 81 mg ir 325 mg ASR (žr. 4.4 skyrių).
MMMH	Vartojimas MMMH, pvz., enoksaparinu ir kartu dabigatrano eteksilato, nebuvo specialiai iširta. Perėjus nuo 3 parų gydymo vieną kartą per parą 40 mg enoksaparinu, 24 val. po paskutinės enoksaparinu dozės, dabigatrano ekspozicija buvo šiek tiek mažesnė nei po dabigatrano eteksilato vartojimo (vienkartinė 220 mg dozė). Didesnis anti-Fxa/FIIa aktyvumas pastebėtas po dabigatrano eteksilato vartojimo su enoksaparinu prieš gydymą, palyginti su aktyvumu po gydymo enoksaparinu, gydant vien tik dabigatrano eteksilatu. Manoma, kad tai susiję su gydymo enoksaparinu poveikiu ir nelaikoma kliniškai reikšmingu. Kiti nuo dabigatrano priklausomi antikoaguliacinio poveikio parametrai dėl premedikacijos enoksaparinu reikšmingai nekito.

Kitos sąveikos

11 lentelė: Kitos sąveikos.

<u>Selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) arba selektyvūs serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI)</u>	
SSRI, SNRI	SSRI ir SNRI didino kraujavimo riziką RE-LY visose gydymo grupėse,
<u>Medžiagos, darančios įtaką skrandžio pH</u>	
Pantoprazolas	Dabigatrano eteksilato vartojant kartu su pantoprazolu, dabigatrano AUC sumažėjo maždaug 30 %. Klinikinių tyrimų metu pantoprazolas ir kiti protonų siurblio inhibitoriai (PSI) buvo vartojami kartu su dabigatrano eteksilatu, ir neatrodo, kad kartu vartojami PSI mažintų dabigatrano eteksilato veiksmingumą.
Ranitidinas	Ranitidino vartojimas kartu su dabigatrano eteksilatu neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio dabigatrano absorbcijos mastui.

Sąveikos, susijusios su dabigatrano eteksilato ir dabigatrano metaboliniu profilium

Dabigatranas eteksilatas ir dabigatranas nėra metabolizuojami citochromo P450 sistemoje ir neturi *in vitro* poveikis žmogaus citochromo P450 fermentams. Todėl su dabigatranu susijusios vaistinių preparatų sąveikos nesitikima.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik su suaugusiaisiais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Gydymo dabigatrano eteksilatu metu vaisingos moterys turi vengti nėštumo.

Nėštumas

Duomenų apie dabigatrano eteksilato vartojimą nėščioms moterims yra nedaug. Tyrimai su gyvūnais parodė toksiškumą reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmonėms nežinomas. Dabigatrano eteksilato negalima vartoti nėštumo metu, išskyrus atvejus, kai tai neabejotinai būtina.

Žindymas

Klinikinių duomenų apie dabigatrano poveikį kūdikiams žindymo laikotarpiu nėra. Gydymo dabigatrano eteksilatu metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų apie žmones nėra.

Tyrimų su gyvūnais metu pastebėtas poveikis patelių vaisingumui, t. y. sumažėjo implantacijų skaičius ir padaugėjo priešimplantacinių praradimų, kai vaistinio preparato koncentracija buvo 70 mg/kg (5 kartus didesnė ekspozicija plazmoje, palyginti su pacientais). Kitokio poveikio patelių vaisingumui nepastebėta. Poveikio vyrų vaisingumui nepastebėta. Taikant toksiškas motinoms dozes (kurios atitinka 5-10 kartų didesnę ekspoziciją plazmoje, palyginti su pacientais), žiurkėms ir triušiams buvo pastebėtas vaisiaus kūno masės ir embriofetalinio gyvybingumo sumažėjimas bei vaisiaus variacijų padidėjimas. Prenatalinio ir postnatalinio tyrimo metu vaisiaus mirtingumo padidėjimas buvo stebimas, kai dozės buvo toksiškos motinoms (dozė, atitinkanti 4 kartus didesnę ekspoziciją plazmoje nei stebėta pacientams).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dabigatranas eteksilas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų metu iš viso buvo įvertinti maždaug 64 000 pacientų; iš jų maždaug 35 000 pacientų buvo gydomi dabigatrano eteksilatu.

Iš viso nepageidaujamos reakcijos pasireiškė maždaug 9 % pacientų, gydytų po planinės klubo ar kelio sąnario operacijos (trumpalaikis gydymas iki 42 parų), 22 % pacientų, sergančių prieširdžių virpėjimu, kuriems buvo taikoma insulto ir sisteminės embolijos profilaktika (ilgalaikis gydymas iki 3 metų), 14 % pacientų, gydytų dėl GVT/PE, ir 15 % pacientų, kuriems buvo taikoma GVT/PE profilaktika.

Dažniausiai pranešama apie kraujavimą, kuris pasireiškė maždaug 14 % pacientų, trumpalaikiai gydytų po planinės klubo ar kelio sąnario keitimo operacijos, 16,6 % pacientų, sergančių prieširdžių virpėjimu ir kuriems buvo taikoma ilgalaikė insulto ir sisteminės embolijos profilaktika, ir 14,4 % suaugusių pacientų, gydytų dėl GVT/PE. Be to, kraujavimas pasireiškė 19,4 % pacientų, dalyvavusių GVT/PE profilaktikos tyrime RE- MEDY (suaugusiems pacientams), ir 10,5 % pacientų, dalyvavusių GVT/PE profilaktikos tyrime RE-SONATE (suaugusiems pacientams).

Kadangi pagal tris indikacijas gydomų pacientų populiacijos nėra palyginamos, o kraujavimo atvejai pasiskirstę keliose organų sistemų klasėse (OSK), apibendrintas didelio ir bet kokio kraujavimo aprašymas suskirstytas pagal indikacijas ir pateiktas toliau esančiose 13- 17 lentelėse.

Nors klinikiniuose tyimuose šis reiškinys pasireiškia retai, tačiau, nepriklausomai nuo vietos, gali pasireikšti didelis ar sunkus kraujavimas, kuris gali sukelti neįgalumą, pavojų gyvybei ar net mirtį.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

12 lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos atlikus tyrimus ir gavus duomenų po pateikimo į rinką pagal indikacijas: pirminė VTE profilaktika po klubo ar kelio sąnario keitimo operacijos, tromboembolinio insulto ir sisteminės embolijos profilaktika pacientams, sergantiems prieširdžių virpėjimu, GVT/PE gydymas ir GVT/PE profilaktika. Jie suskirstyti pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnį, kuris apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10 000$ iki $< 1/1 000$), labai retas ($< 1/10 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

12 lentelė: Nepageidaujamos reakcijos.

	Dažnis		
OSK / Pageidaujamas terminas	Pirminė VTE profilaktika po klubo ar kelio sąnario keitimo operacijos	Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika pacientams, sergantiems prieširdžių virpėjimu	GVT/PE gydymas ir GVT/PE profilaktika
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
Anemija	Nedažnas	Dažnas	Nedažnas
Sumažėjęs hemoglobino kiekis	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Trombocitopenija	Retas	Nedažnas	Retas
Sumažėjęs hematokritas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas
Neutropenija	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Agranulocitozė	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimas			
Padidėjęs jautrumas vaistiniams preparatams	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas
Išbėrimas	Retas	Nedažnas	Nedažnas
Niežėjimas	Retas	Nedažnas	Nedažnas
Anafilaksinė reakcija	Retas	Retas	Retas
Angioneurozinė edema	Retas	Retas	Retas
Dilgėlinė	Retas	Retas	Retas
Bronchų spazmas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai			
Intrakranijinis kraujavimas	Retas	Nedažnas	Retas
Kraujagyslių sutrikimai			
Hematomos	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas
Kraujavimas	Retas	Nedažnas	Nedažnas
Kraujavimas iš žaizdos	Nedažnas	-	-
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			
Kraujavimas iš nosies	Nedažnas	Dažnas	Dažnas
Atsikosėjimas krauju	Retas	Nedažnas	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai			
Kraujavimas iš skrandžio ir žarnyno	Nedažnas	Dažnas	Dažnas
Pilvo skausmas	Retas	Dažnas	Nedažnas
Viduriavimas	Nedažnas	Dažnas	Nedažnas
Dispepsija	Retas	Dažnas	Dažnas
Pykinimas	Nedažnas	Dažnas	Nedažnas
Kraujavimas iš tiesiosios žarnos	Nedažnas	Nedažnas	Dažnas
Kraujavimas iš hemorojaus	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas
Skrandžio ir žarnyno opa, įskaitant stemplės opą	Retas	Nedažnas	Nedažnas
Gastroezofagitas	Retas	Nedažnas	Nedažnas
Gastroezofaginio reflukso liga	Retas	Nedažnas	Nedažnas
Vėmimas	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas
Disfagija	Retas	Nedažnas	Retas

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			
Kepenų funkcijos sutrikimas/ Kepenų funkcijos tyrimas nenormalus	Dažnas	Nedažnas	Nedažnas
Alanino aminotransferazės Padidėjęs aktyvumas	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas
Aspartato aminotransferazės padidėjęs aktyvumas	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas
Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas	Nedažnas	Retas	Nedažnas
Hiperbilirubinemija	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas
Odos ir poodinio audinio sutrikimas			
Kraujavimas į odą	Nedažnas	Dažnas	Dažnas
Alopecija	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			
Hemartrozė	Nedažnas	Retas	Nedažnas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			
	Nedažnas	Dažnas	Dažnas
Kraujavimas iš lytinių ir šlapimo			
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo			
Kraujavimas iš injekcijos vietos	Retas	Retas	Retas
Kraujavimas iš kateterio vietos	Retas	Retas	Retas
Kruvino sekreto išsiskyrimas	Retas	-	
Sužalojimai, apsinuodijimai ir			
Trauminis kraujavimas	Nedažnas	Retas	Nedažnas
Kraujavimas iš pjūvio vietos	Retas	Retas	Retas
Po procedūros atsiradusi hematoma	Nedažnas	-	-
Kraujavimas po procedūros	Nedažnas	-	
Pooperacinė anemija	Retas	-	-
Išskyros po procedūros	Nedažnas	-	-
Žaizdos sekrecija	Nedažnas	-	-
Chirurginės ir terapinės procedūros			
Žaizdos drenažas	Retas	-	-
Drenažas po procedūros	Retas	-	.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kraujavimo reakcijos

Dėl farmakologinio veikimo būdo dabigatrano eteksilato vartojimas gali būti susijęs su padidėjusia slapto ar atviro kraujavimo iš bet kurio audinio ar organo rizika. Požymiai, simptomai ir sunkumas (įskaitant mirtiną baigtį) skirsis priklausomai nuo kraujavimo ir (arba) anemijos vietos ir laipsnio ar apimties. Klinikinių tyrimų metu ilgalaikio gydymo dabigatrano eteksilatu metu, palyginti su gydymu VKA, dažniau buvo pastebėti kraujavimai iš gleivinės (pvz., virškinamojo trakto, šlapimo ir lytinių organų). Taigi, be tinkamos klinikinės priežiūros, slaptam kraujavimui nustatyti vertingas ir laboratorinis hemoglobino ir hematokrito tyrimas. Kraujavimo rizika gali būti didesnė tam tikroms pacientų grupėms, pvz. pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ir (arba) kurie kartu gydomi hemostazę veikiančiais vaistiniais preparatais arba stipriais P-gp inhibitoriais (žr. 4.4 skyrių "Kraujavimo rizika"). Kraujavimo komplikacijos gali pasireikšti silpnumu, blyškumu, galvos svaigimu, galvos skausmu arba nepaaiškinamu patinimu, dusuliu ir nepaaiškinamu šoku.

Pranešta apie žinomas kraujavimo komplikacijas, tokias kaip raumenų guolio ankštumo sindromas (*angl. compartment syndrome*) ir ūminis inkstų nepakankamumas dėl hipoperfuzijos ir antikoagulantų sukeltos nefropatijos pacientams, turintiems predisponuojančių rizikos veiksnių, vartojant dabigatraną eteksilatą. Todėl vertinant bet kurio antikoagulantais gydomo paciento būklę reikia atsižvelgti į

kraujavimo galimybę. Suaugusiems pacientams nekontroliuojamo kraujavimo atveju galima naudoti specifinį dabigatrano reversinį vaistinių preparatą - idarucizumabą (žr. 4.9 skyrių).

Pirminė VTE profilaktika ortopedijos chirurgijoje

13 lentelėje pateikiamas pacientų, kuriems VTE profilaktikos metu pasireiškė nepageidaujama reakcija - kraujavimas, skaičius (%) abiejuose pagrindiniuose klinikiniuose tyrimuose, atsižvelgiant į dozę.

13 lentelė. Pacientų, kuriems pasireiškė nepageidaujama reakcija kraujavimas, skaičius (%).

	Dabigatranas eteksilas 150 mg vieną kartą per parą	Dabigatranas eteksilas 220 mg vieną kartą per parą	Enoksaparinas N (%)
Gdyti pacientai	1 866 (100.0)	1 825 (100.0)	1 848 (100.0)
Didelis kraujavimas	24 (1.3)	33 (1.8)	27 (1.5)
Bet koks kraujavimas	258 (13.8)	251 (13.8)	247 (13.4)

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems pacientams, sergantiems NVPV ir turintiems vieną ar daugiau rizikos veiksnių

14 lentelėje pateikiami kraujavimo atvejai, suskirstyti į didelius ir bet kokius kraujavimus pagrindinio tyrimo, skirto tromboembolinio insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai pacientams, sergantiems prieširdžių virpėjimu, metu.

14 lentelė. Kraujavimo atvejai atliekant tromboembolinio insulto ir sisteminės embolijos profilaktikos tyrimą pacientams, sergantiems prieširdžių virpėjimu.

	Dabigatranas eteksilas 110 mg du kartus per dieną	Dabigatranas eteksilas 150 mg du kartus per dieną	Varfarinas
Atsitiktinės atrankos būdu atrinkti asmenys	6 015	6 076	6 022
Didelis kraujavimas	347 (2.92 %)	409 (3.40 %)	426 (3.61 %)
Intrakranijinis kraujavimas	27 (0.23 %)	39 (0.32 %)	91 (0.77 %)
Kraujavimas iš skrandžio ar žarnyno	134 (1.13 %)	192 (1.60 %)	128 (1.09 %)
Mirtinas kraujavimas	26 (0.22 %)	30 (0.25 %)	42 (0.36 %)
Nedidelis kraujavimas	1 566 (13.16 %)	1 787 (14.85 %)	1 931 (16.37 %)
Bet koks kraujavimas	1 759 (14.78 %)	1 997 (16.60 %)	2 169 (18.39 %)

Tiriamiesiems, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas dabigatranas eteksilas po 110 mg du kartus per parą arba 150 mg du kartus per parą, buvo reikšmingai mažesnė gyvybei pavojingų kraujavimų ir intrakranijinio kraujavimo rizika, palyginti su varfarinu [$p < 0,05$]. Abiejų dozių stiprumo dabigatrano eteksilato statistiškai reikšmingai mažesnis buvo ir bendras kraujavimų dažnis. Tiriamiesiems, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo skiriama 110 mg dabigatranas eteksilato du kartus per parą, didelių kraujavimų rizika buvo reikšmingai mažesnė, palyginti su varfarinu (rizikos santykis 0,81 [$p = 0,0027$]). Asmenims, kuriems randomizuotai buvo skiriama 150 mg dabigatranas eteksilato du kartus per parą, didelių kraujavimų iš skrandžio ir žarnyno rizika buvo reikšmingai didesnė, palyginti su varfarinu (pavojaus santykis 1,48 [$p=0,0005$]). Šis poveikis pirmiausia pasireiškė ≥ 75 metų pacientams. Klinikinė dabigatranas nauda, susijusi su insulto ir sisteminės embolijos profilaktika bei sumažėjusia ICH rizika, palyginti su varfarinu, išlieka įvairiuose atskiruose pogrupiuose, pavyzdžiui, inkstų funkcijos sutrikimo, amžiaus, kartu vartojamų vaistinių preparatų, pavyzdžiui, antitrombocitinių ar P-gp inhibitorių,

atžvilgiu. Nors tam tikriems pacientų pogrupiams, gydant antikoagulantais, yra didesnė didelio kraujavimo rizika, tačiau didesnė kraujavimo rizika dėl dabigatrano yra susijusi su kraujavimu iš skrandžio ir žarnyno, kuris paprastai pasireiškia per pirmuosius 3-6 mėnesius nuo gydymo dabigatrano eteksilatu pradžios.

Suaugusiųjų GVT ir PE gydymas bei pasikartojančios GVT ir PE profilaktika (GVT/PE gydymas)

15 lentelėje pateikiami kraujavimo atvejai, patirti atliekant jungtinius pagrindinius tyrimus RE-COVER ir RE-COVER II, kuriuose buvo tiriamas GVT ir PE gydymas. Apibendrintuose tyrimuose pirminės vertinamosios baigtys - didelis kraujavimas, didelis ar kliniškai reikšmingas kraujavimas ir bet koks kraujavimas - buvo reikšmingai mažesni nei varfarino, esant nominaliam alfa lygiui 5 %.

15 lentelė. Kraujavimo atvejai tyrimuose RE-COVER ir RE-COVER II, kuriuose buvo tiriamas GVT ir PE gydymas.

	Dabigatranas eteksilatas 150 mg du kartus per parą	Varfarinas	Rizikos santykis, palyginti su varfarinu (95 % pasikliautinis intervalas)
I saugumo analizę įtraukti pacientai	2 456	2 462	
Didelio kraujavimo atvejai	24 (1.0 %)	40 (1.6 %)	0.60 (0.36, 0.99)
Intrakranijinis kraujavimas	2 (0.1 %)	4 (0.2 %)	0.50 (0.09, 2.74)
Didelis kraujavimas iš virškinimo trakto	10 (0.4 %)	12 (0.5 %)	0.83 (0.36, 1.93)
Gyvybei pavojingas kraujavimas	4 (0.2 %)	6 (0.2 %)	0.66 (0.19, 2.36)
Didelio kraujavimo įvykiai / kliniškai svarbūs kraujavimai	109 (4.4 %)	189 (7.7 %)	0.56 (0.45, 0.71)
Bet koks kraujavimas	354 (14.4 %)	503 (20.4 %)	0.67 (0.59, 0.77)
Bet koks kraujavimas iš VT	70 (2.9 %)	55 (2.2 %)	1.27 (0.90, 1.82)

Abiejų gydymo grupių atveju kraujavimo reiškiniai skaičiuojami nuo pirmosios dabigatrano eteksilato arba varfarino dozės vartojimo po to, kai buvo nutrauktas parenterinis gydymas (tik geriamojo gydymo laikotarpis). Tai apima visus kraujavimo atvejus, kurie įvyko gydymo dabigatrano eteksilatu metu. Įtraukiami visi kraujavimo reiškiniai, įvykę gydymo varfarinu metu, išskyrus tuos, kurie įvyko sutapimo tarp gydymo varfarinu ir gydymo parenteraliniu būdu laikotarpiu.

16 lentelėje pateikiami kraujavimo atvejai, susiję su pagrindiniu tyrimu RE-MEDY, kurio metu buvo tikrinama GVT ir PE profilaktika. Kai kurie kraujavimo atvejų (didelio kraujavimo reiškiniai / kliniškai reikšmingo kraujavimo reiškiniai; bet koks kraujavimas) dažnis buvo reikšmingai mažesnis, esant nominaliam 5 % alfa lygiui, pacientams, gavusiems dabigatraną eteksilatą, palyginti su varfariną gavusiais pacientais.

16 lentelė. Kraujavimo atvejai atliekant tyrimą RE-MEDY, kurio metu buvo tikrinama GVT ir PE profilaktika.

	Dabigatranas eteksilatas 150 mg du kartus per parą	Varfarinas	Rizikos santykis su varfarinas (95% pasikliautinis intervalas)
Gydomi pacientai	1 430	1 426	
Dideli kraujavimo atvejai	13 (0.9 %)	25 (1.8 %)	0.54 (0.25, 1.16)

Intrakranijinis kraujavimas	2 (0.1 %)	4 (0.3 %)	Neįmanoma apskaičiuoti*
Didelis kraujavimas iš virškinimo trakto	4 (0.3%)	8 (0.5%)	Neįmanoma apskaičiuoti*
Gyvybei pavojingas kraujavimas	1 (0.1 %)	3 (0.2 %)	Neįmanoma apskaičiuoti*
Didelis kraujavimas / kliniškai svarbūs kraujavimai	80 (5.6 %)	145 (10.2 %)	0.55 (0.41, 0.72)
Bet koks kraujavimas	278 (19.4 %)	373 (26.2 %)	0.71 (0.61, 0.83)
Bet koks kraujavimas iš VT	45 (3.1%)	32 (2.2%)	1.39 (0.87, 2.20)

*RS neįmanoma įvertinti, nes nėra įvykio nei vienoje iš kohortų ir (arba) gydymo grupių

17 lentelėje pateikiami kraujavimo atvejai, susiję su pagrindiniu tyrimu RE-SONATE, kurio metu buvo tikrinama GVT ir PE profilaktika. Bendras didelio kraujavimo reiškinių ir kliniškai reikšmingo kraujavimo reiškinių dažnis ir bet kokio kraujavimo dažnis buvo reikšmingai mažesnis, esant nominaliam alfa lygiui 5 %, pacientams, gavusiems placebo, palyginti su pacientais, gavusiais dabigatraną eteksilato.

17 lentelė. Kraujavimo atvejai atliekant tyrimą RE-SONATE, kurio metu buvo tiriama GVT ir PE profilaktika.

	Dabigatranas eteksilas 150 mg du kartus per parą	Placebas	Rizikos santykis, palyginti su placebo (95 % pasikliautinis intervalas)
Gydomi pacientai	684	659	
Didelio kraujavimo atvejai	2 (0.3 %)	0	Neapskaičiuojamas*
Intrakranijinis kraujavimas	0	0	Neapskaičiuojamas*
Didelis kraujavimas iš virškinimo trakto	2 (0.3%)	0	Neapskaičiuojamas*
Gyvybei pavojingas kraujavimas	0	0	Neapskaičiuojamas*
Didelio kraujavimo įvykiai / kliniškai reikšmingi kraujavimai	36 (5.3 %)	13 (2.0 %)	2.69 (1.43, 5.07)
Bet koks kraujavimas	72 (10.5 %)	40 (6.1 %)	1.77 (1.20, 2.61)
Bet koks kraujavimas iš VT	5 (0.7%)	2 (0.3%)	2.38 (0.46, 12.27)

*RS neįmanoma įvertinti, nes nė viename iš gydymo būdų nebuvo įvykio

Agranulocitozė ir neutropenija

Vartojant dabigatraną eteksilatą poregistraciniu laikotarpiu, labai retai pastebėta agranulocitozė ir neutropenija. Kadangi apie nepageidaujamas reakcijas pranešama po pateikimo į rinką vykdomos priežiūros metu iš neaiškaus dydžio populiacijos, neįmanoma patikimai nustatyti jų dažnio. Apskaičiuota, kad pranešimų apie agranulocitozę dažnis yra 7 įvykiai per 1 mln. pacientų metų, o apie neutropeniją - 5 įvykiai per 1 mln. pacientų metų.

Vaikų populiacija

Dabigatraną eteksilatą saugumas gydant VTE ir vykdamas pasikartojančios VTE profilaktiką vaikams buvo tiriama atliekant du III fazės tyrimus (DIVERSITY ir 1160.108). Iš viso dabigatraną eteksilatą buvo gydomi 328 pacientai vaikai. Pacientams buvo skiriamos pagal amžių ir svorį pakoreguotos ir jų

amžių atitinkančios dabigatrano eteksilato farmacinės formos dozės.

Apskritai tikimasi, kad vaikų saugumo profilis bus toks pat kaip ir suaugusiųjų.

Iš viso 26 % vaikų pacientų, gydytų dabigatrano eteksilatu nuo VTE ir pasikartojančios VTE profilaktikai, pasireiškė nepageidaujamų reakcijų.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

18 lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos atliekant VTE gydymo ir pakartotinės VTE profilaktikos tyrimus pacientams vaikams. Jos suklasifikuotos pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnį, kuris apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

18 lentelė: Nepageidaujamos reakcijos.

	Dažnis
OSK / Pageidaujamas terminas	Vaikų VTE gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Anemija	Dažnas
Sumažėjęs hemoglobino kiekis	Nedažnas
Trombocitopenija	Dažnas
Sumažėjęs hematokritas	Nedažnas
Neutropenija	Nedažnas
Agranulocitozė	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimas	
Padidėjęs jautrumas vaistiniams preparatams	Nedažnas
Išbėrimas	Dažnas
Niežėjimas	Nedažnas
Anafilaksinė reakcija	Dažnis nežinomas
Angioneurozinė edema	Dažnis nežinomas
Dilgėlinė	Dažnas
Bronchų spazmas	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	
Intrakranijinis kraujavimas	Nedažnas
Kraujagyslių sutrikimai	
Hematomos	Dažnas
Kraujavimas	Dažnis nežinomas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Kraujavimas iš nosies	Dažnas
Atsikosėjimas krauju	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Kraujavimas iš skrandžio ir žarnyno	Nedažnas
Pilvo skausmas	Nedažnas
Viduriavimas	Dažnas
Dispepsija	Dažnas
Pykinimas	Dažnas
Kraujavimas iš tiesiosios žarnos	Nedažnas
Kraujavimas iš hemorojaus	Dažnis nežinomas

Skrandžio ar žarnyno opa, įskaitant stemplės opa	Dažnis nežinomas
Gastroezofagitas	Nedažnas
Gastroezofaginio reflukso liga	Dažnas
Vėmimas	Dažnas
Disfagija	Nedažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai	
Kepenų funkcijos sutrikimas / Kepenų funkcijos tyrimų duomenys nenormalūs	Dažnis nežinomas
Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas	Nedažnas
Aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Nedažnas
Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas	Dažnas
Hiperbilirubinemija	Nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimas	
Kraujavimas į odą	Nedažnas
Alopecija	Dažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Hemartrozė	Dažnis nežinomas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Kraujavimas iš lytinių ir šlapimo organų, įskaitant hematuriją	Nedažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos sąlygos	
Kraujavimas iš injekcijos vietos	Dažnis nežinomas
Kraujavimas iš kateterio vietos	Dažnis nežinomas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrinės komplikacijos	
Trauminis kraujavimas	Nedažnas
Kraujavimas iš pjūvio vietos	Dažnis nežinomas

Kraujavimo reakcijos

Dviejų III fazės tyrimų, skirtų VTE gydymui ir pasikartojančios VTE profilaktikai vaikams pacientams, metu iš viso 7 pacientams (2,1 %) pasireiškė didelis kraujavimas, 5 pacientams (1,5 %) - kliniškai reikšmingas nedidelis kraujavimas ir 75 pacientams (22,9 %) - nedidelis kraujavimas. Kraujavimo įvykių dažnis apskritai buvo didesnis vyriausioje amžiaus grupėje (nuo 12 iki < 18 metų: 28,6 %) nei jaunesnėse amžiaus grupėse (nuo gimimo iki < 2 metų: 23,3 %; nuo 2 iki < 12 metų: 16,2 %). Didelis ar sunkus kraujavimas, nepriklausomai nuo vietos, gali sukelti neįgalumą, pavojų gyvybei ar net mirtį.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Vartojant didesnę nei rekomenduojama dabigatrano eteksilato dozę, pacientui padidėja kraujavimo rizika.

Įtarus perdozavimą, kraujavimo riziką gali padėti nustatyti krešėjimo tyrimai (žr.

4.4 ir 5.1 skyrius). Kalibruotas kiekybinis PTL tyrimas arba kartotiniai PTL matavimai leidžia numatyti laiką, kada bus pasiektas tam tikras dabigatrano kiekis (žr. 5.1 skyrių), taip pat ir tuo atveju, jei pradėtos

taikyti papildomos priemonės, pvz., dializė.

Dėl per didelės antikoaguliacijos gali prireikti nutraukti gydymą dabigatrano eteksilatu. Kadangi dabigatranas išsiskiria daugiausia per inkstus, reikia palaikyti tinkamą diurezę. Prie kraujo plazmos baltymų dabigatrano prisijungia mažai, todėl iš organizmo jį galima pašalinti dialize. Klinikinių tyrimų metu sukaupta nedaug klinikinės patirties, įrodančios šio metodo naudingumą (žr. 5.2 skyrių).

Kraujavimo komplikacijų valdymas

Jei atsiranda hemoraginių komplikacijų, gydymą dabigatrano eteksilatu reikia nutraukti ir nustatyti kraujavimo vietą. Atsižvelgiant į klinikinę situaciją, gydytojo nuožiūra turi būti taikomas atitinkamas palaikomasis gydymas, pavyzdžiui, chirurginė hemostazė ir kraujo tūrio pakeitimas. Suaugusiems pacientams tais atvejais, kai reikalingas greitas dabigatrano antikoaguliacinio poveikio atšaukimas, galima naudoti specifinį neutralizuojančio poveikio vaistinį preparatą (idarucizumabą), naikinantį farmakodinaminį dabigatrano poveikį. Idarucizumabo veiksmingumas ir saugumas pacientams vaikams nenustatytas (žr. 4.4 skyrių).

Galima svarstyti gydymą krešėjimo faktorių koncentratais (aktyvintais arba neaktyvintais) arba rekombinantiniu VIIa faktoriumi. Yra tam tikrų eksperimentinių duomenų, patvirtinančių šių vaistinių preparatų vaidmenį naikinant dabigatrano antikoaguliacinį poveikį, tačiau duomenų apie jų naudingumą klinikinėmis sąlygomis, taip pat apie galimą pakartotinės tromboembolijos riziką yra labai nedaug. Vartojant siūlomų krešėjimo faktorių koncentratų, krešėjimo tyrimai gali tapti nepatikimi. Interpretuojant šiuos tyrimus reikia būti atsargiems. Taip pat reikėtų apsvarstyti trombocitų koncentratų skyrimą tais atvejais, kai yra trombocitopenija arba buvo vartojami ilgai veikiantys antitrombocitiniai vaistiniai preparatai. Visas simptominis gydymas turi būti skiriamas gydytojo sprendimu.

Priklausomai nuo vietinių galimybių, esant dideliems kraujavimams reikėtų apsvarstyti galimybę kreiptis į krešėjimo ekspertą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: antitromboziniai vaistiniai preparatai, tiesioginiai trombino inhibitoriai, ATC kodas: B01AE07.

Veikimo mechanizmas

Dabigatranas eteksilatas yra mažos molekulės provaistas, kuris neturi jokio farmakologinio aktyvumo. Pavartojus per burną, dabigatranas eteksilatas greitai absorbuojamas ir plazmoje bei kepenyse esterazės katalizuojamos hidrolizės būdu paverčiamas dabigatranu. Dabigatranas yra stiprus, konkurencinis, grįžtamasis tiesioginis trombino inhibitorius ir yra pagrindinė veiklioji medžiaga plazmoje. Kadangi trombinas (serino proteazė) koaguliacijos kaskados metu leidžia fibrinogeną paversti fibrinu, jo slopinimas užkerta kelią trombo susidarymui. Dabigatranas slopina laisvąjį trombiną, su fibrinu surišą trombiną ir trombino sukeltą trombocitų agregaciją.

Farmakodinaminis poveikis

In vivo ir *ex vivo* tyrimais su gyvūnais įrodytas dabigatrano veiksmingumas ir antikoagulantinis aktyvumas, vartojant jį į veną, ir dabigatrano eteksilato, vartojant jį per burną, įvairiuose gyvūnų trombozės modeliuose.

II fazės tyrimų duomenimis, yra aiškus ryšys tarp dabigatrano koncentracijos plazmoje ir antikoaguliacinio poveikio laipsnio. Dabigatranas pailgina trombino laiką (TL), EKL ir DATL.

Kalibruotas kiekybinis praskiesto TL (PTL) tyrimas leidžia įvertinti dabigatrano koncentraciją plazmoje, kurią galima palyginti su tikėtina dabigatrano koncentracija plazmoje. Kai kalibruoto PTL tyrimo rezultatas yra lygus arba mažesnis už kiekybinio nustatymo ribą, reikia apsvarstyti galimybę atlikti papildomą krešėjimo tyrimą, pavyzdžiui, TL, EKL arba DATL.

EKL galima nustatyti aiškų tiesioginių trombinio inhibitorių aktyvumo laipsnį.

DATL tyrimas yra plačiai prieinamas ir apytiksliai parodo, kokio intensyvumo antikoaguliacinis dabigatrano poveikis pasiektas. Tačiau DATL tyrimo jautrumas yra ribotas ir jis netinka tiksliam kiekybiniam antikoaguliaciniam poveikiui nustatyti, ypač esant didelei dabigatrano koncentracijai plazmoje. Nors didelės DATL vertės reikia interpretuoti atsargiai, tačiau didelė DATL vertė rodo, kad pacientui yra sukelta antikoaguliacija.

Apskritai galima daryti prielaidą, kad šie antikoaguliacinio aktyvumo rodikliai gali atspindėti dabigatrano koncentraciją ir gali padėti įvertinti kraujavimo riziką, t. y. laikoma, kad jei viršijama 90-oji procentilių dabigatrano koncentracijos riba arba koaguliacijos tyrimas, pavyzdžiui, DATL, nustatyto tuo metu, kai koncentracija kraujyje plazmoje mažiausia (DATL slenksčiai nurodyti 4.4 skyriaus 6-oje lentelėje), 90-ojo procentilio viršijimas yra laikomas susijusiu su kraujavimo rizikos padidėjimu.

Pirminė VTE profilaktika ortopedijos chirurgijoje

Nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai (po 3 parų) didžiausios dabigatrano koncentracijos plazmoje geometrinis vidurkis, išmatuotas praėjus maždaug 2 valandoms po 220 mg dabigatrano eteksilato vartojimo, buvo 70,8 ng/ml, o intervalas - 35,2- 162 ng/ml (25- 75 procentilių intervalas). Mažiausios dabigatrano koncentracijos kraujyje plazmoje, išmatuotos intervalo tarp dozių vartojimo pabaigoje (t. y. praėjus 24 val. po 220 mg dabigatrano dozės pavartojimo), geometrinis vidurkis buvo vidutiniškai 22 ng/ml, svyravimo ribos – 13-35,7 ng/ml (25-75 procentilių intervale).

Atliekant specialų tyrimą tik su pacientais, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas, KrKl 30- 50 ml/min) ir kurie buvo gydomi dabigatrano eteksilatu 150 mg mažiausios dabigatrano koncentracijos kraujyje plazmoje, išmatuotos intervalo tarp dozių vartojimo pabaigoje, geometrinis vidurkis buvo vidutiniškai 47,5 ng/ml, svyravimo ribos – 29,6-72,2 ng/ml (25- 75 procentilių intervale).

Pacientams, vartojantiems VTE profilaktikai po klubo ar kelio sąnario keitimo operacijos 220 mg dabigatrano eteksilato vieną kartą per parą:

- dabigatrano koncentracijos kraujyje plazmoje, išmatuotos tuo metu, kai ji mažiausia (praėjus 20-28 val. po ankstesnės dozės pavartojimo), 90-asis procentilis buvo 67 ng/ml (žr. 4.4 ir 4.9 skyrius),
- DATL tuo metu, kai koncentracija mažiausia (praėjus 20-28 val. po ankstesnės dozės pavartojimo), 90-asis procentilis buvo 51 sekundė ir jis galėtų būti 1,3 karto didesnis už viršutinę normos reikšmę.

Pacientams, kurie po klubo ar kelio sąnario keitimo operacijos buvo gydomi 220 mg dabigatrano eteksilato vieną kartą per parą, VTE profilaktikai EKL netirtas.

Suaugusių pacientų, sergančių NPPV ir turinčių vieną ar daugiau rizikos veiksnių (IPPV), insulto ir sisteminės embolijos profilaktika

Nusistovėjusios pusiausvyrinei koncentracijai dabigatrano didžiausios koncentracijos plazmoje geometrinis vidurkis, išmatuotas praėjus maždaug 2 valandoms po 150 mg dabigatrano eteksilato vartojimo du kartus per parą, buvo 175 ng/ml, o intervalas - 117- 275 ng/ml (25- 75 procentilių intervalas). Mažiausios dabigatrano koncentracijos kraujyje plazmoje, išmatuotos ryte, intervalo tarp dozių vartojimo pabaigoje (t. y. praėjus 12 val. po vakarinės 150 mg dabigatrano dozės pavartojimo), geometrinis vidurkis buvo vidutiniškai 91 ng/ml, svyravimo ribos – 61-143 ng/ml (25-75 procentilių intervale).

Pacientams, sergantiems NVPV ir vartojantiems insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai 150 mg dabigatrano eteksilato du kartus per parą:

- 90-asis procentilis dabigatrano koncentracijos plazmoje, išmatuotos tuo metu, kai ji mažiausia (praėjus 10-16 valandų po ankstesnės dozės), buvo apie 200 ng/ml,
- EKL, nustatyto tuo metu, kai koncentracija mažiausia (praėjus 10-16 valandų po ankstesnės dozės), pailgėjimas maždaug 3 kartus, palyginti su viršutine normos riba, atspindi sekto EKL 90-ojo procentilio pailgėjimą 103 sekundėmis,
- DATL, nustatyto tuo metu, kai koncentracija mažiausia (praėjus 10-16 val. po ankstesnės dozės pavartojimo), pailgėjimas daugiau negu 2 kartus, palyginti su viršutine normos reikšme (DATL pailgėjimas maždaug 80 sekundžių) atspindi 90-ąjį stebėjimo procentilį.

Suaugusiųjų GVT ir PE gydymas bei pasikartojančios GVT ir PE profilaktika (GVT/PE)

Pacientams, GVT ir PE gydymui vartojantiems 150 mg dabigatrano eteksilato dozę 2 kartus per parą, mažiausios dabigatrano koncentracijos kraujyje, išmatuotos praėjus 10--16 val. po dozės pavartojimo, t. y. dozavimo intervalo pabaigoje (t. y. praėjus 12 valandų po vakarinės 150 mg dozės pavartojimo), geometrinis vidurkis buvo 59,7 ng/ml, svyravimo ribos – 38,6-94,5 ng/ml (25-75 procentilių intervale). GVT ir PE gydant 2 kartus per parą vartojama 150 mg dabigatrano eteksilato doze:

- dabigatrano koncentracijos kraujo plazmoje, išmatuotos tuo metu, kai ji mažiausia (praėjus 10-16 val. po ankstesnės dozės pavartojimo), 90-asis procentilis buvo maždaug 146 ng/ml;
- EKL, nustatyto tuo metu, kai koncentracija mažiausia (praėjus 10-16 val. po ankstesnės dozės pavartojimo) pailgėjimas maždaug 2-3 kartus, palyginti su pradiniu, atspindi sekto EKL 90-ojo procentilio pailgėjimą 74 sekundėmis;
- DATL 90-asis procentilis, nustatytas tuo metu, kai koncentracija mažiausia (praėjus 10-16 val. po ankstesnės dozės pavartojimo), buvo 62 sekundės, kuris galėtų būti 1,8 karto ilgesnis, palyginti su pradiniu.

Pacientų, kurie gydomi 150 mg dabigatrano eteksilato du kartus per parą GVT ir PE profilaktikai, farmakokinetinių duomenų nėra.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Etninė kilmė

Kliniškai reikšmingų etninių skirtumų tarp europidų, afroamerikiečių, ispanų, japonų ir kinų pacientų nepastebėta.

VTE profilaktikos klinikiniai tyrimai po didelių sąnarių keitimo operacijų

Dviejų didelių atsitiktinių imčių, lygiagrečių grupių, dvigubai aklų, dozę patvirtinančių tyrimų metu pacientams, kuriems atliekama planinė didelė ortopedinė operacija (viena - kelio sąnario keitimo operacija, kita - klubo sąnario keitimo operacija), buvo skiriama 75 mg arba 110 mg dabigatrano eteksilato per 1- 4 valandas po operacijos, o vėliau 150 mg arba 220 mg vieną kartą per parą, užtikrinus hemostazę, arba 40 mg enoksaparino dieną prieš operaciją ir vėliau kasdien. RE-MODEL tyrime (po kelio sąnario keitimo operacijos) gydymas truko 6- 10 dienų, o RE-NOVATE tyrime (po klubo sąnario keitimo operacijos) - 28- 35 dienas. Iš viso buvo gydomi atitinkamai 2 076 pacientai (kelio sąnarys) ir 3 494 pacientai (klubo sąnarys).

Abiejų tyrimų pirminė vertinamoji baigtis buvo bendras visų VTE (įskaitant PE, proksimalinę ir distalinę giliųjų venų trombozę, nepriklausomai nuo to, ar ji simptominė, ar besimptomė, nustatyta atliekant įprastinę venografiją) ir mirtingumo dėl visų priežasčių dažnis. Didesnių VTE (įskaitant PE ir proksimalinę GVT, nepriklausomai nuo to, ar ji simptominė, ar besimptomė, nustatyta įprastinės venografijos metu) ir su VTE susijusio mirtingumo dažnis buvo antrinė vertinamoji baigtis, kuri laikoma svarbesniu klinikiu rodikliu. Abiejų tyrimų rezultatai parodė, kad 220 mg ir 150 mg dabigatrano eteksilato antitrombozinis poveikis buvo statistiškai ne prastesnis už enoksaparino poveikį bendram VTE ir mirtingumui dėl visų priežasčių. Didelės VTE ir su VTE susijusio mirtingumo dažnio taškinis

įvertis 150 mg dozės atveju buvo šiek tiek blogesnis nei enoksaparino (žr. 19 lentelė). Geresni rezultatai buvo gauti vartojant 220 mg dozę, kai didžiosios VTE dažnio įvertinimas buvo šiek tiek geresnis nei enoksaparino (žr. 19 lentelė).

Klinikiniai tyrimai buvo atliekami pacientų populiacijoje, kurios vidutinis amžius > 65 metai.

3 fazės klinikiniuose tyrimuose vyrų ir moterų veiksmingumo ir saugumo duomenys nesiskyrė.

RE-MODEL ir RE-NOVATE tirtų pacientų populiacijoje (5 539 gydyti pacientai) 51 % pacientų kartu sirgo hipertenzija, 9 % - cukriniu diabetu, 9 % - vainikinių arterijų liga ir 20 % - venų nepakankamumu. Nė viena iš šių ligų neturėjo įtakos dabigatranas poveikiui VTE profilaktikai ar kraujavimo dažniui.

Didžiosios VTE ir nuo VTE priklausomo mirštamumo vertinamosios baigties rodiklių duomenys buvo vienodi, palyginti su pirmine vertinamąja veiksmingumo baigtimi, ir jie pateikti 19-oje lentelėje. Bendros VTE ir mirtingumo dėl visų priežasčių vertinamosios baigties rodiklio duomenys pateikti 20 lentelėje.

Nustatytų didelių kraujavimų vertinamųjų baigčių duomenys, pateikti 21 lentelėje.

19 lentelė. Pagrindinių VTE ir su VTE susijusio mirtingumo gydymo laikotarpiu analizės duomenys RE-MODEL ir RE-NOVATE ortopedinės chirurgijos tyrimuose.

Tyrimas	Dabigatranas eteksilas 220 mg vieną kartą per parą	Dabigatranas eteksilas 150 mg vieną kartą per parą	Enoksaparinas 40 mg
RE-NOVATE (klubo sąnarys)			
N	909	888	917
Sergamumas (%)	28 (3.1)	38 (4.3)	36 (3.9)
Rizikos santykis, palyginti su enoksaparinu	0.78	1.09	
95 % PI	0.48, 1.27	0.70, 1.70	
RE-MODEL (kelio sąnarys)			
N	506	527	511
Sergamumas (%)	13 (2.6)	20 (3.8)	18 (3.5)
Rizikos santykis, palyginti su enoksaparinu	0.73	1.08	
95 % PI	0.36, 1.47	0.58, 2.01	

20 lentelė. Bendro mirtingumo nuo VTE ir visų priežasčių gydymo laikotarpiu analizės duomenys RE-NOVATE ir RE-MODEL ortopedinės chirurgijos tyrimų metu

Tyrimas	Dabigatranas eteksilas 220 mg vieną kartą per parą	Dabigatranas eteksilas 150 mg vieną kartą per parą	Enoksaparinas 40 mg
RE-NOVATE (klubo sąnarys)			
N	880	874	897
Sergamumas (%)	53 (6.0)	75 (8.6)	60 (6.7)
Rizikos santykis, palyginti su enoksaparinu	0.9	1.28	
95 % PI	(0.63, 1.29)	(0.93, 1.78)	
RE-MODEL (kelio sąnarys)			
N	503	526	512
Sergamumas (%)	183 (36.4)	213 (40.5)	193 (37.7)

Rizikos santykis, palyginti su enoksaparinu	0.97	1.07	
95 % PI	(0.82, 1.13)	(0.92, 1.25)	

21 lentelė: Didžiojo kraujavimo atvejai, pasireiškę RE-MODEL ir RE-NOVATE tyrimuose.

Tyrimas	Dabigatranas eteksilatas 220 mg vieną kartą per parą	Dabigatranas eteksilatas 150 mg vieną kartą per parą	Enoksaparinas 40 mg
RE-NOVATE (klubo sąnarys)			
Gydomi pacientai N	1 146	1 163	1 154
Didžiojo kraujavimo reiškinių skaičius N(%)	23 (2.0)	15 (1.3)	18 (1.6)
RE-MODEL (kelio sąnarys)			
Gydomi pacientai N	679	703	694
Didžiojo kraujavimo skaičius N(%)	10 (1.5)	9 (1.3)	9 (1.3)

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems pacientams, sergantiems NVPV ir turintiems vieną ar daugiau rizikos veiksnių

Klinikiniai dabigatranas eteksilato veiksmingumo įrodymai gauti atlikus RE-LY (*angl. Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy*) tyrimą - daugiacentrį, tarptautinį, atsitiktinių imčių lygiagrečių grupių tyrimą, kurio metu atliktas dviejų aklų dabigatranas eteksilato dozių (110 mg ir 150 mg du kartus per parą) palyginimas su atviru varfarino vartojimu pacientams, sergantiems prieširdžių virpėjimu ir turintiems vidutinę arba didelę insulto ir sisteminės embolijos riziką. Pagrindinis šio tyrimo tikslas buvo nustatyti, ar dabigatranas eteksilato poveikis nėra prastesnis už varfariną mažinant sudėtinės vertinamosios baigties, t.y. insulto ir sisteminės embolijos atvejų skaičių. Taip pat buvo analizuojamas statistinis pranašumas.

RE-LY tyrime atsitiktinės atrankos būdu dalyvavo 18 113 pacientų, kurių vidutinis amžius buvo 71,5 metų, o vidutinis CHADS₂ balas - 2,1. Pacientų populiacijoje buvo 64 % vyrų, 70 % europidų ir 16 % azijiečių.

Pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas varfarinas, vidutinė terapinio intervalo (*angl. time in therapeutic range, TTR*) laiko dalis (TNS 2- 3) buvo 64,4 % (TTR mediana 67 %).

RE-LY tyrimas parodė, kad dabigatranas eteksilato, kurio dozė yra 110 mg du kartus per parą, prieširdžių virpėjimu sergančių asmenų insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai poveikis yra ne prastesnis už varfariną, o ICH, bendro kraujavimo ir didelio kraujavimo rizika yra mažesnė. 150 mg dozė du kartus per parą reikšmingai sumažina išeminio ir hemoraginio insulto, mirties dėl kraujagyslių sutrikimų, ICH ir bendro kraujavimo riziką, palyginti su varfarinu. Didelio kraujavimo dažnis vartojant šią dozę buvo panašus į varfarino. Miokardo infarkto dažnis šiek tiek padidėjo vartojant dabigatranas eteksilato 110 mg du kartus per parą ir 150 mg du kartus per parą, palyginti su varfarinu (atitinkamai rizikos santykis 1,29; p=0,0929 ir rizikos santykis 1,27; p=0,1240). Gerėjant TNS stebėsenai, pastebėtas dabigatranas eteksilato pranašumas, palyginti su varfarinu, mažėja.

22- 24 lentelėse pateikiama išsami informacija apie pagrindinius visos tirtos populiacijos rezultatus.

22 lentelė. Insulto ar sisteminės embolijos pirmo pasireiškimo analizė (pirminė vertinamoji baigtis)

RE-LY tiriamuoju laikotarpiu.

	Dabigatranas eteksilatas 110 mg du kartus per parą	Dabigatranas eteksilatas 150 mg du kartus per parą	Varfarinas
--	--	--	------------

Atsitiktinės atrankos būdu atrinkti asmenys	6 015	6 076	6 022
Insultas ir (arba) sisteminė embolija			
Sergamumas (%)	183 (1.54)	135 (1.12)	203 (1.72)
Rizikos santykis daugiau nei varfarino (95 % PI)	0.89 (0.73, 1.09)	0.65 (0.52, 0.81)	
p vertė pranašumui	p=0.2721	p=0.0001	

% reiškia metinį įvykių skaičių

23 lentelė. Išeminio arba hemoraginio insulto pirmo pasireiškimo per tiriamąjį laikotarpį RE-LY analizė.

	Dabigatranas eteksilatas 110 mg du kartus per parą	Dabigatranas eteksilatas 150 mg du kartus per parą	Varfarinas
Atsitiktinės atrankos būdu atrinkti asmenys	6 015	6 076	6 022
Insultas			
Sergamumas (%)	171 (1.44)	123 (1.02)	187 (1.59)
Rizikos santykis, palyginti su varfarinu (95 % PI)	0.91 (0.74, 1.12)	0.64 (0.51, 0.81)	
p-vertė	0.3553	0.0001	
Sisteminė embolija			
Sergamumas (%)	15 (0.13)	13 (0.11)	21 (0.18)
Rizikos santykis, palyginti su varfarinu (95 % PI)	0.71 (0.37, 1.38)	0.61 (0.30, 1.21)	
p-vertė	0.3099	0.1582	
Išeminis insultas			
Sergamumas (%)	152 (1.28)	104 (0.86)	134 (1.14)
Rizikos santykis, palyginti su varfarinu (95 % PI)	1.13 (0.89, 1.42)	0.76 (0.59, 0.98)	
p-vertė	0.3138	0.0351	
Hemoraginis insultas			
Sergamumas (%)	14 (0.12)	12 (0.10)	45 (0.38)
Rizikos santykis, palyginti su varfarinu (95 % PI)	0.31 (0.17, 0.56)	0.26 (0.14, 0.49)	
p-vertė	0.0001	< 0.0001	

% reiškia metinį įvykių skaičių

24 lentelė: Mirtingumo dėl visų priežasčių ir mirštamumo dėl širdies ir kraujagyslių ligų analizė per RE-LY tiriamąjį laikotarpį.

	Dabigatranas eteksilatas 110 mg du kartus per parą	Dabigatranas eteksilatas 150 mg du kartus per parą	Varfarinas
Atsitiktinės atrankos būdu atrinkti asmenys	6 015	6 076	6 022
Mirtingumas dėl visų priežasčių			
Sergamumas (%)	446 (3.75)	438 (3.64)	487 (4.13)
Rizikos santykis, palyginti su varfarinu (95 % PI)	0.91 (0.80, 1.03)	0.88 (0.77, 1.00)	
p-vertė	0.1308	0.0517	
Mirtingumas nuo kraujagyslių ligų			
Sergamumas (%)	289 (2.43)	274 (2.28)	317 (2.69)
Rizikos santykis, palyginti su varfarinu (95 % PI)	0.90 (0.77, 1.06)	0.85 (0.72, 0.99)	
p-vertė	0.2081	0.0430	

% reiškia metinį įvykių skaičių

25- 26 lentelėse pateikiami pirminio veiksmingumo ir saugumo vertinamųjų baigčių rezultatai atitinkamose subpopuliacijose.

Pirminės vertinamosios baigties - insulto ir sisteminės embolijos - atveju nebuvo jokių pogrupių (t. y. amžiaus, svorio, lyties, inkstų funkcija, etninė grupė ir t. t.) buvo nustatytas skirtingas rizikos santykis, palyginti su varfarinu.

25 lentelė: Rizikos santykis ir 95 % PI dėl insulto/sisteminės embolijos pagal pogrupius.

Vertinamoji baigtis	Dabigatranas eteksilatas 110 mg du kartus per parą, palyginti su varfarinu	Dabigatranas eteksilatas 150 mg du kartus per parą, palyginti su varfarinu
Amžius (metai)		
< 65	1.10 (0.64, 1.87)	0.51 (0.26, 0.98)
65 ≤ ir < 75	0.86 (0.62, 1.19)	0.67 (0.47, 0.95)
≥ 75	0.88 (0.66, 1.17)	0.68 (0.50, 0.92)
≥ 80	0.68 (0.44, 1.05)	0.67 (0.44, 1.02)
KrKl (ml/min)		
30 ≤ ir < 50	0.89 (0.61, 1.31)	0.48 (0.31, 0.76)
50 ≤ ir < 80	0.91 (0.68, 1.20)	0.65 (0.47, 0.88)
≥ 80	0.81 (0.51, 1.28)	0.69 (0.43, 1.12)

Pirminės saugumo vertinamosios baigties - didelio kraujavimo – dažnis skyrėsi nuo gydymo poveikio ir amžiaus. Santykinė kraujavimo rizika vartojant dabigatraną, palyginti su varfarinu, didėjo su amžiumi. Santykinė rizika buvo didžiausia ≥ 75 metų pacientams. Kartu vartojant antitrombocitinių vaistinių preparatų, ASR arba klopidoarelį, didžiojo kraujavimo reiškinių dažnis tiek su dabigatrano eteksilatu, tiek su varfarinu maždaug padvigubėja. Reikšmingos gydymo poveikio sąveikos su pogrupiais pagal inkstų funkciją ir CHADS₂ balą nenustatyta.

26 lentelė: Didelių kraujavimų rizikos santykis ir 95 % PI pagal pogrupius.

Vertinamoji baigtis	Dabigatranas eteksilatas 110 mg du kartus per parą, palyginti su varfarinu	Dabigatranas eteksilatas 150 mg du kartus per parą, palyginti su varfarinu
Amžius (metai)		
< 65	0.32 (0.18, 0.57)	0.35 (0.20, 0.61)
65 ≤ ir < 75	0.71 (0.56, 0.89)	0.82 (0.66, 1.03)
≥ 75	1.01 (0.84, 1.23)	1.19 (0.99, 1.43)
≥ 80	1.14 (0.86, 1.51)	1.35 (1.03, 1.76)
KRkl (ml/min)		
30 ≤ ir < 50	1.02 (0.79, 1.32)	0.94 (0.73, 1.22)
50 ≤ ir < 80	0.75 (0.61, 0.92)	0.90 (0.74, 1.09)
≥ 80	0.59 (0.43, 0.82)	0.87 (0.65, 1.17)
ASR vartojimas	0.84 (0.69, 1.03)	0.97 (0.79, 1.18)
Klopidogrelis vartojimas	0.89 (0.55, 1.45)	0.92 (0.57, 1.48)

RELY-ABLE (ilgalaikis daugiacentris gydymo dabigatranu pratęsimas pacientams, sergantiems prieširdžių virpėjimu ir baigusiems RE-LY tyrimą)

RE-LY pratęsimo tyrime (RELY-ABLE) buvo pateikta papildomos informacijos apie pacientų, kuriems toliau buvo skiriama ta pati dabigatranos eteksilato dozė, kaip ir RE-LY tyrime, saugumą. Pacientai galėjo dalyvauti RELY-ABLE tyrime, jei paskutinio RE-LY tyrimo vizito metu jie visam laikui nenutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimo. Į tyrimą įtraukti pacientai toliau gavo tą pačią dvigubai aukštesnę dabigatranos eteksilato dozę, kuri atsitiktine tvarka buvo paskirta RE-LY tyrime, iki 43 mėnesių po RE-LY (bendras vidutinis stebėjimo RE-LY + RELY-ABLE laikotarpis - 4,5 metų). Tyrime dalyvavo 5 897 pacientai, t. y. 49 % pacientų, kuriems iš pradžių atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti dabigatraną eteksilatą pagal RE-LY programą, ir 86 % pacientų, kuriems buvo galima taikyti RELY-ABLE programą.

Per papildomus 2,5 metų gydymą RELY-ABLE tyrimo metu, esant daugiau kaip 6 metų didžiausiai ekspozicijai (bendra ekspozicija RELY + RELY-ABLE), buvo patvirtintas ilgalaikis dabigatranos eteksilato saugumo profilis abiem tiriamosiomis dozėmis - 110 mg per parą ir 150 mg per parą. Naujų saugumo duomenų nepastebėta.

Rezultatų, įskaitant didelį kraujavimą ir kitus kraujavimo atvejus, dažnis atitiko RE-LY tyrime nustatytą dažnį.

Neintervencinių tyrimų duomenys

Atliekant neintervencinį tyrimą (GLORIA-AF), prospektyviai buvo renkami (antrajame etape) duomenys apie naujai diagnozuotų NVPV pacientų, vartojančių dabigatraną eteksilatą, saugumą ir veiksmingumą realiomis sąlygomis. Tyrime dalyvavo 4 859 pacientai, vartojantys dabigatraną eteksilatą (55 % gydomi 150 mg per parą, 43 % gydomi 110 mg per parą, 2 % gydomi 75 mg per parą). Pacientai buvo stebimi 2 metus. Vidutiniai CHADS2 ir HAS-BLED balai buvo atitinkamai 1,9 ir 1,2. Vidutinis stebėjimo po gydymo laikas buvo

18,3 mėnesio. Didelis kraujavimas pasireiškė 0,97 iš 100 paciento metų. Gyvybei pavojingas kraujavimas pasireiškė 0,46 iš 100 paciento metų, intrakranijinis kraujavimas - 0,17 iš 100 paciento metų, kraujavimas iš virškinamojo trakto - 0,60 iš 100 paciento metų. Insultas pasireiškė 0,65 atvejo per 100 paciento metų.

Be to, neintervenciniame tyrime [Graham DJ ir kt, Circulation. 2015;131:157-164], kuriame dalyvavo daugiau nei 134 000 senyvų pacientų, sergančių NVPV Jungtinėse Amerikos Valstijose (daugiau nei 37 500 pacientų, kuriems buvo taikoma terapija, metų), dabigatranas eteksilatas (84 % pacientų, gydytų 150 mg per parą, 16 % pacientų, gydytų 75 mg per parą) buvo susijęs su mažesne išeminio insulto rizika (rizikos santykis 0,80, 95 % pasikliautinasis intervalas [PI] 0,67- 0,96), intrakranijinio kraujavimo (rizikos santykis 0,34, PI 0,26- 0,46) ir mirtingumo (rizikos santykis 0,86, CI 0,77- 0,96) bei padidėjusios kraujavimo iš

virškinamojo trakto rizikos (rizikos santykis 1,28, CI 1,14- 1,44), palyginti su varfarinu. Didelio kraujavimo rizikos skirtumo nenustatyta (rizikos santykis 0,97, PI 0,88- 1,07).

Šie stebėjimai realiomis sąlygomis atitinka RE-LY tyrime nustatytą šios indikacijos dabigatrano eteksilato saugumo ir veiksmingumo profilį.

Pacientai, kuriems atlikta perkutaninė koronarinė intervencija (PKI) su stentavimu

Perspektyvus, atsitiktinių imčių, atviras, aklas (PROBE) tyrimas (IIIb fazė), kurio tikslas - įvertinti dvigubą terapiją dabigatrano eteksilatu (110 mg arba 150 mg per parą) ir klopidogreliu arba tikagreloliu (P2Y12 antagonistu), palyginti su trigubą terapiją su varfarinu (koreguotu iki TNS 2,0- 3,0) ir klopidogreliu arba tikagreloru ir ASR, buvo atliktas 2 725 pacientams, sergantiems ne su vožtuvų liga susijusiu prieširdžių virpėjimu, kuriems buvo atlikta PKI su stentavimu (RE-DUAL PCI). Pacientams atsitiktinės atrankos būdu buvo parinktas dvigubas gydymas dabigatrano eteksilatu 110 mg per parą, dvigubas gydymas dabigatrano eteksilatu 150 mg per parą arba trigubas gydymas varfarinu. Senyvi pacientai už JAV ribų (≥ 80 metų visose šalyse, ≥ 70 metų Japonijoje) atsitiktinės atrankos būdu buvo priskirti dabigatrano eteksilato 110 mg dvigubos terapijos grupei arba varfarino trigubos terapijos grupei. Pirminė vertinamoji baigtis buvo bendras didelio kraujavimo pagal ISTH apibrėžimą arba kliniškai reikšmingo ne didelio kraujavimo dažnis.

Pirminės vertinamosios baigties reiškinų dažnis buvo 15,4 % (151 pacientas) dabigatrano eteksilato 110 mg dvigubos terapijos grupėje, palyginti su 26,9 % (264 pacientai) varfarino trigubos terapijos grupėje (RS 0,52; 95 % PI 0,42, 0,63; $p < 0,0001$ už ne prastesnį ir $p < 0,0001$ dėl pranašumo) ir 20,2 % (154 pacientai) dabigatrano eteksilato 150 mg dvigubos terapijos grupėje, palyginti su 25,7 % (196 pacientai) atitinkamoje varfarino trigubos terapijos grupėje (RS 0,72; 95 % PI 0,58, 0,88; neblogesnio poveikio $p < 0,0001$ ir pranašumo $p = 0,002$). Atliekant aprašomąją analizę, TIMI (*angl. Thrombolysis In Myocardial Infarction*) didelio kraujavimo atvejų abiejose dabigatrano eteksilato dvigubos terapijos grupėse buvo mažiau nei varfarino trigubos terapijos grupėje: (RS 0,37; 95% PI 0,20, 0,68; $p=0,002$) ir 16 įvykių (2,5 %), palyginti su 37 įvykiais (3,8 %) varfarino trigubos terapijos grupėje (RS 0,37; 95% PI 0,20, 0,68; $p=0,002$), taip pat 16 reiškinų (2,1 %) dabigatrano eteksilato 150 mg dvigubos terapijos grupėje, palyginti su 30 įvykių (3,9 %) atitinkamoje varfarino trigubos terapijos grupėje (RS 0,51; 95 % PI 0,28, 0,93; $p=0,03$). Abiejose dabigatrano eteksilato dvigubos terapijos grupėse intrakranijinio kraujavimo dažnis buvo mažesnis nei atitinkamoje varfarino trigubos terapijos grupėje: 110 mg dabigatrano eteksilato dvigubos terapijos grupėje įvyko 3 įvykiai (0,3 %), palyginti su 10 įvykių (1,0 %) varfarino trigubos terapijos grupėje (RS 0,30; 95 % PI 0,08, 1,07; $p=0,06$) ir 1 įvykiu (0,1 %) 150 mg dabigatrano eteksilato dvigubos terapijos grupėje, palyginti su 8 įvykiais (1,0 %) atitinkamoje varfarino trigubos terapijos grupėje (RS 0,12; 95 % PI 0,02, 0,98; $p=0,047$). Sudėtinės veiksmingumo vertinamosios baigties - mirties, tromboembolinių įvykių (miokardo infarkto, insulto ar sisteminės embolijos) ar neplanuotos revaskuliarizacijos - dažnis abiejose dabigatrano eteksilato dvigubos terapijos grupėse kartu paėmus buvo ne mažesnis nei varfarino trigubos terapijos grupėje (13,7 % palyginti su 13,4 % atitinkamai; RS 1,04; 95 % PI: 0,84, 1,29; neblogesnio poveikio $p = 0,0047$). Atskirų veiksmingumo vertinamųjų baigčių komponentų statistinių skirtumų tarp abiejų dabigatrano eteksilato dvigubos terapijos grupių ir varfarino trigubos terapijos grupių nebuvo.

Šis tyrimas parodė, kad dvigubas gydymas dabigatrano eteksilatu ir P2Y12 antagonistu reikšmingai sumažino kraujavimo riziką, palyginti su trigubu gydymu varfarinu, ir buvo ne prastesnis nei sudėtinų tromboembolinių įvykių atveju pacientams, sergantiems prieširdžių virpėjimu, kuriems buvo atlikta PKI su stentavimu.

Suaugusiųjų GVT ir PE gydymas (GVT/PE gydymas)

Veiksmingumas ir saugumas buvo tiriamas atliekant du daugiacentrius, atsitiktinių imčių, dvigubai aklaus, lygiagrečių grupių, kartotinius tyrimus RE-COVER ir RE-COVER II. Šiuose tyrimuose dabigatranas eteksilatas (150 mg per parą) buvo lyginamas su varfarinu (tikslinis TNS 2,0- 3,0) pacientams, sergantiems ūmine GVT ir (arba) PE. Pagrindinis šių tyrimų tikslas buvo nustatyti, ar dabigatranas eteksilatas yra ne prastesnis už varfariną, mažinant pirminės vertinamosios baigties, t. y. pasikartojančios simptominės GVT ir (arba) PE ir su ja susijusių mirčių per 6 mėnesių gydymo

laikotarpį, skaičių.

Apibendrintuose RE-COVER ir RE-COVER II tyrimuose atsitiktinės atrankos būdu buvo atrinkti 5 153 pacientai, o gydyti 5 107 pacientai.

Gydymo fiksuota dabigatrano doze trukmė buvo 174 paros be kraujo krešėjimo stebėjimo. Pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas varfarinas, terapinio intervalo (TNS nuo 2,0 iki 3,0) trukmės mediana buvo 60,6 %.

Tyrimai parodė, kad gydymas dabigatrano eteksilatu 150 mg du kartus per parą buvo ne prastesnis už gydymą varfarinu (RE-COVER ir RE-COVER II ne prastesnė riba: 3,6 rizikos skirtumo ir 2,75 rizikos santykio).

27 lentelė: Pirminių ir antrinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių (VTE yra sudėtinė GVT ir (arba) PE) analizė iki laikotarpio po gydymo pabaigos pagal jungtinius RE- COVER ir RE-COVER II tyrimus.

	Dabigatranas eteksilatas 150 mg du kartus per parą	Varfarinas
Gydomi pacientai	2 553	2 554
Pasikartojanti simptominė VTE ir su VTE susijusi mirtis	68 (2.7 %)	62 (2.4 %)
Rizikos santykis, palyginti su varfarinu (95 % pasikliautinis intervalas)	1.09 (0.77, 1.54)	
Antrinės veiksmingumo Vertinamosios baigtys		
Pasikartojantisimptominė VTE ir mirtys dėl visų priežasčių	109 (4.3 %)	104 (4.1 %)
95 % pasikliautinis intervalas	3.52, 5.13	3.34, 4.91
Simptominė GVT	45 (1.8 %)	39 (1.5 %)
95 % pasikliautinis intervalas	1.29, 2.35	1.09, 2.08
Simptominė PE	27 (1.1 %)	26 (1.0 %)
95 % pasikliautinis intervalas	0.70, 1.54	0.67, 1.49
Su VTE susijusios mirtys	4 (0.2 %)	3 (0.1 %)
95 % pasikliautinis intervalas	0.04, 0.40	0.02, 0.34
Mirtis dėl visų priežasčių	51 (2.0 %)	52 (2.0 %)

95 % pasikliautinis intervalas	1.49, 2.62	1.52, 2.66
--------------------------------	------------	------------

Pasikartojančių GVT ir PE profilaktika suaugusiesiems (GVT/PE profilaktika)

Atlikti du atsitiktinių imčių, lygiagrečių grupių, dvigubai akli tyrimai su pacientais, kurie anksčiau buvo gydomi antikoaguliantais. RE-MEDY, varfarinu kontroliuojamame tyrime, dalyvavo pacientai, kurie jau buvo gydomi nuo 3 iki 12 mėnesių ir kuriems jau reikėjo tolesnio gydymo antikoaguliantais, o RE-SONATE, placebo kontroliuojamame tyrime, dalyvavo pacientai, kurie jau buvo gydomi vitamino K inhibitoriais nuo 6 iki 18 mėnesių.

RE-MEDY tyrimo tikslas - palyginti geriamojo dabigatrano eteksilato (150 mg per parą) saugumą ir veiksmingumą su varfarinu (tikslinis TNS 2,0- 3,0) ilgalaikiam pasikartojančios simptominės GVT ir (arba) PE gydymui ir profilaktikai. Iš viso atsitiktinės atrankos būdu buvo atrinkti 2 866 pacientai, gydyti 2 856 pacientai. Gydymo dabigatrano eteksilatu trukmė svyravo nuo 6 iki 36 mėnesių (mediana – 534 paros). Pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas varfarinas, terapinio intervalo (TNS 2,0- 3,0) mediana buvo 64,9 %.

RE-MEDY parodė, kad gydymas dabigatrano eteksilatu po 150 mg du kartus per parą buvo ne prastesnis už gydymą varfarinu (ne prastesnė riba: 2,85 rizikos santykio ir 2,8 rizikos skirtumo).

28 lentelė: Pirminių ir antrinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių analizė (VTE yra sudėtinė GVT ir (arba) PE) vertintų tyrimo RE-MEDY metu iki gydymo laikotarpio pabaigos.

	Dabigatranas eteksilas 150 mg du kartus per parą	Varfarinas
Gydomi pacientai	1 430	1 426
Pasikartojanti simptomine VTE ir su VTE susijusi mirtis	26 (1.8 %)	18 (1.3 %)
Rizikos santykis, palyginti su varfarinu (95 % pasikliautinis intervalas)	1.44 (0.78, 2.64)	
Ne prastesnio poveikio riba	2.85	
Pacientai, kuriems įvykis įvyko per 18 mėnesių	22	17
Kaupiamoji rizika per 18 mėnesių (%)	1.7	1.4
Rizikos skirtumas, palyginti su varfarinu (%)	0.4	
95% pasikliautinis intervalas		
Ne prastesnio poveikio riba	2.8	
Antriniės vertinamosios baigtys		
Pasikartojanti simptomine VTE ir Mirtys dėl visų priežasčių	42 (2.9 %)	36 (2.5 %)
95 % pasikliautinis intervalas	2.12, 3.95	1.77, 3.48
Simptomine GVT	17 (1.2 %)	13 (0.9 %)
95 % pasikliautinis intervalas	0.69, 1.90	0.49, 1.55
Simptomine PE	10 (0.7 %)	5 (0.4 %)
95 % pasikliautinis intervalas	0.34, 1.28	0.11, 0.82
Su VTE susijusios mirtys	1 (0.1 %)	1 (0.1 %)
95 % pasikliautinis intervalas	0.00, 0.39	0.00, 0.39
Mirtys dėl visų priežasčių	17 (1.2 %)	19 (1.3 %)
95 % pasikliautinis intervalas	0.69, 1.90	0.80, 2.07

RE-SONATE tyrimo tikslas buvo įvertinti dabigatrano eteksilato pranašumą, palyginti su placebo, siekiant išvengti pasikartojančios simptominės GVT ir (arba) PE pacientams, kurie jau buvo baigę 6-18 mėnesių gydymą VKA. Buvo numatytas 6 mėnesių trukmės gydymas dabigatrano eteksilatu po 150 mg du kartus per parą be stebėjimo.

RE-SONATE parodė, kad dabigatranas eteksilas buvo pranašesnis už placebo užkertant kelią pasikartojančiai simptominei GVT/PE, įskaitant nepaaiškinamas mirtis, - gydymo laikotarpiu rizika sumažėjo nuo 5,6 % iki 0,4 % (santykinės rizikos sumažėjimas 92 %, remiantis rizikos santykiu) ($p < 0,0001$). Visos antrinės ir jautrumo analizės, susijusios su pirmine vertinamąja baigtimi ir visomis antrinėmis vertinamosiomis baigtimis, parodė dabigatrano eteksilato pranašumą prieš placebo. Tyrimas apėmė stebėjimą 12 mėnesių po gydymo pabaigos. Nutraukus tiriamojo vaistinio preparato vartojimą, poveikis išliko iki stebėjimo pabaigos, o tai rodo, kad pradinis dabigatrano eteksilato gydymo poveikis išliko. Jokio grįžtamojo poveikio nepastebėta. Stebėjimo pabaigoje VTE atvejų tarp pacientų, gydytų dabigatrano eteksilatu, buvo 6,9 %, palyginti su 10,7 % placebo grupėje (rizikos santykis 0,61, 95 % PI 0,42, 0,88, $p=0,0082$).

29 lentelė: Pirminių ir antrinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių analizė (VTE yra sudėtinė GVT ir (arba) PE) vertintų tyrimo RE-SONATE metu iki gydymo laikotarpio pabaigos .

	Dabigatrano eteksilatas 150 mg du kartus per parą	Placebas
Gydomi pacientai	681	662
Pasikartojanti simptominė VTE ir su ja susijusios mirtys	3 (0.4 %)	37 (5.6 %)
Rizikos santykis, palyginti su placebo (95 % pasikliautinis intervalas)	0.08 (0.02, 0.25)	
p vertė pranašumui nustatyti	< 0.0001	
Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys		
Pasikartojanti simptominė VTE ir mirtys dėl visų priežasčių	3 (0.4 %)	37 (5.6 %)
95% pasikliautinis intervalas	0.09, 1.28	3.97, 7.62
Simptominė GVT	2 (0.3 %)	23 (3.5 %)
95% pasikliautinis intervalas	0.04, 1.06	2.21, 5.17
Simptominė PE	1 (0.1 %)	14 (2.1 %)
95% pasikliautinis intervalas	0.00, 0.82	1.16, 3.52
Su VTE susijusios mirtys	0 (0)	0 (0)
95% pasikliautinis intervalas	0.00, 0.54	0.00, 0.56
Nepaaiškinamų mirčių atvejai	0 (0)	2 (0.3 %)
95% pasikliautinis intervalas	0.00, 0.54	0.04, 1.09
Mirtys dėl visų priežasčių	0 (0)	2 (0.3 %)
95% pasikliautinis intervalas	0.00, 0.54	0.04, 1.09

Klinikiniai tromboembolijos profilaktikos tyrimai pacientams, turintiems širdies vožtuvų protezus

II fazės tyrimo dabigatranas eteksilatas ir varfarinas buvo tiriami 252 pacientams, kuriems neseniai atlikta mechaninio širdies vožtuvo keitimo operacija (t. y. šiuo metu esantiems ligoninėje), ir pacientams, kuriems mechaninis širdies vožtuvas buvo pakeistas daugiau kaip prieš tris mėnesius. Vartojant dabigatraną eteksilatą pastebėta daugiau tromboembolinių įvykių (daugiausia insultų ir simptominės/asimptominės vožtuvo protezo trombozės) ir daugiau kraujavimo atvejų nei vartojant varfariną. Ankstyvuojamu pooperaciniu laikotarpiu pacientams didelis kraujavimas pasireiškė daugiausia hemoragine perikardo eksudacija, ypač pacientams, kurie po širdies vožtuvo keitimo operacijos anksti

(t. y. 3 parą) pradėjo vartoti dabigatraną eteksilatą (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija

VTE profilaktikos klinikiniai tyrimai po didelių sąnarių keitimo operacijų

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems pacientams, sergantiems NVPV ir turintiems vieną ar daugiau rizikos veiksnių

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti dabigatranos eteksilato tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis pirminės VTE profilaktikos indikacijai pacientams, kuriems atlikta planinė viso klubo sąnario arba viso kelio sąnario keitimo operacija, ir insulto bei sisteminės embolijos profilaktikos indikacijai pacientams, sergantiems NVPV (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Vaikų VTE gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika

DIVERSITY tyrimas buvo atliktas siekiant įrodyti dabigatranos eteksilato veiksmingumą ir saugumą, palyginti su standartiniu gydymu (SG), gydant VTE pacientams vaikams nuo gimimo iki 18 metų. Tyrimas buvo suplanuotas kaip atviras, atsitiktinių imčių, lygiagrečių grupių tyrimas, kuriuo siekta nustatyti ne prastesnį vaistinio preparato poveikį. Į tyrimą įtraukti pacientai atsitiktinės atrankos būdu pagal 2:1 schemą buvo skiriami vartoti amžių atitinkančių dabigatranos eteksilato farmacinę formą (kapsules, dengtas granules arba geriamąjį tirpalą) (dozės pritaikytos pagal amžių ir svorį) arba SG, kuri sudarė mažos molekulinės masės heparinai (MMMHH) arba vitamino K antagonistai (VKA), arba fondaparinuxas (vienas 12 metų pacientas). Pirminė vertinamoji baigtis buvo sudėtinė, apimanti pacientus, kuriems visiškai išnyko trombas, kuriems nepasikartojė VTE ir kuriems nepasireiškė mirtingumas dėl VTE. Neįtraukimo kriterijai buvo aktyvus meningitas, encefalitas ir intrakranijinis abscesas.

Iš viso atsitiktinės atrankos būdu buvo atrinkti 267 pacientai. Iš jų 176 pacientai buvo gydomi dabigatranos eteksilatu ir 90 pacientų gavo SG (1 randomizuotas pacientas nebuvo gydomas). 168 pacientai buvo nuo 12 iki mažiau nei 18 metų amžiaus, 64 pacientai - nuo 2 iki mažiau nei 12 metų amžiaus, o 35 pacientai buvo jaunesni nei 2 metų amžiaus.

Iš 267 randomizuotų pacientų 81 pacientas (45,8 %) dabigatranos eteksilato grupėje ir 38 pacientai (42,2 %) SG grupėje atitiko sudėtinės vertinamosios baigties (visiškas trombo išnykimas, pasikartojančios VTE nebuvimas ir mirties susijusios su VTE nebuvimas) kriterijus. Atitinkamas rodiklių skirtumas parodė, kad dabigatranas eteksilatas nėra prastesnis už SG. Nuoseklūs rezultatai iš esmės buvo stebimi ir įvairiuose pogrupiuose: reikšmingų gydymo poveikio skirtumų pogrupiuose pagal amžių, lytį, regioną ir tam tikrų rizikos veiksnių buvimą nenustatyta. Trijų skirtingų amžiaus grupių pacientų, pasiekusių pirminę veiksmingumo baigtį, dalys dabigatranos eteksilato ir SG grupėse buvo atitinkamai 13/22 (59,1 %) ir 7/13 (53,8 %) pacientų nuo gimimo iki < 2 metų, 21/43 (48,8 %) ir 12/21 (57,1 %) pacientų nuo 2 iki < 12 metų ir 47/112 (42,0 %) ir 19/56 (33,9 %) pacientų nuo 12 iki < 18 metų.

Dideli kraujavimai buvo užregistruoti 4 pacientams (2,3 %) dabigatranos eteksilato grupėje ir 2 pacientams (2,2 %) SG grupėje. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp laiko iki pirmojo didelio kraujavimo įvykio nebuvo. Trisdešimt aštuoniems pacientams (21,6 %) dabigatranos eteksilato grupėje ir 22 pacientams (24,4 %) SG grupėje buvo nustatytas bet koks kraujavimo atvejis, dauguma jų buvo priskirti prie nedidelių. Sudėtinė vertinamoji baigtis - didelį kraujavimą (DK) arba kliniškai reikšmingą nesunkų kraujavimą (KRNK) (gydant) - patyrė 6 (3,4 %) pacientai dabigatranos eteksilato grupėje ir 3 (3,3 %) pacientai SG grupėje.

Atliktas atviras, vienos grupės saugumo prospektyvinis kohortinis daugiacentris III fazės tyrimas (1160.108), siekiant įvertinti dabigatranos eteksilato saugumą pakartotinės VTE profilaktikai pacientams vaikams nuo gimimo iki 18 metų. Į tyrimą buvo leidžiama įtraukti pacientus, kuriems dėl klinikinio rizikos veiksnio reikėjo tolesnio antikoagulianto po pradinio gydymo dėl patvirtintos VTE (ne trumpiau kaip 3 mėnesius) arba po DIVERSITY tyrimo pabaigos. Reikalavimus atitinkantys pacientai gavo pagal amžių ir svorį pakoreguotas dabigatranos eteksilato (kapsulių, dengtų granulių ar geriamojo tirpalo) dozes, kol išnyko klinikinis rizikos veiksnys, arba ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Pirminės tyrimo vertinamosios baigtys buvo VTE pasikartojimas, dideli ir maži kraujavimai bei mirtingumas (bendras ir

susijęs su tromboziniais ar tromboemboliniais įvykiais) 6 ir 12 mėnesiais. Rezultatus koduoti būdu vertino nepriklausomas vertinimo komitetas.

Iš viso tyrime dalyvavo 214 pacientų; iš jų 162 pacientai priklausė 1 amžiaus sluoksniui (nuo 12 iki mažiau nei 18 metų), 43 pacientai - 2 amžiaus sluoksniui (nuo 2 iki mažiau nei 12 metų) ir 9 pacientai - 3 amžiaus sluoksniui (nuo gimimo iki mažiau nei 2 metų). Gydomo laikotarpiu per pirmuosius 12 mėnesių nuo gydymo pradžios 3 pacientams (1,4 proc.) buvo patvirtinta pasikartojanti VTE. Per pirmuosius 12 mėnesių 48 pacientams (22,5 %) gydymo laikotarpiu buvo pranešta apie nepriklausomo komiteto patvirtintus kraujavimo atvejus. Dauguma kraujavimo atvejų buvo nedideli. Per pirmuosius 12 mėnesių 3 pacientams (1,4 %) pasitaikė nepriklausomo komiteto patvirtintas didelis kraujavimas. 3 pacientams (1,4 %) per pirmuosius 12 mėnesių buvo užregistruotas nepriklausomo komiteto patvirtintas KRN kraujavimas. Gydymo metu mirties atvejų nepasitaikė. Gydymo laikotarpiu 3 pacientams (1,4 %) per pirmuosius 12 mėnesių pasireiškė potrombozinis sindromas (PTS) arba PTS pablogėjo.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pavartojus per burną, dabigatranas eteksilatas greitai ir visiškai konvertuojamas į dabigatraną, kuris yra aktyvioji forma plazmoje. Pagrindinė metabolizmo reakcija yra esterazės katalizuojama hidrolizė, kurios metu provaistas dabigatranas eteksilatas suskyla iki veikliosios medžiagos dabigatrano. Absolūtus dabigatrano biologinis prieinamumas po geriamojo dabigatrano eteksilato vartojimo buvo maždaug 6,5 %. Po geriamojo dabigatrano eteksilato vartojimo sveikiems savanoriams dabigatrano farmakokinetiniam profiliui plazmoje būdingas greitas koncentracijos plazmoje didėjimas, o C_{max} pasiekama per 0,5 ir 2,0 val. po vartojimo.

Absorbicija

Pooperacinio dabigatrano eteksilato absorbcijos, praėjus 1-3 valandoms po operacijos, vertinimo tyrimas parodė, kad absorbcija yra santykinai lėta, palyginti su sveikų savanorių absorbcija, ir pasižymi tolygiu koncentracijos plazmoje laiko profiliu be didelės didžiausios koncentracijos plazmoje. Didžiausia koncentracija plazmoje pasiekama praėjus 6 valandoms po vaistinio preparato vartojimo pooperaciniu laikotarpiu dėl tokių veiksnių, kaip anestezija, GI parėzė ir chirurginis poveikis, nepriklausančių nuo geriamojo vaistinio preparato farmacinės formos. Tolesnio tyrimo metu buvo įrodyta, kad lėta ir uždelsta absorbcija paprastai pasireiškia tik operacijos dieną. Vėlesnėmis dienomis dabigatrano absorbcija yra greita, o didžiausia koncentracija plazmoje pasiekama praėjus 2 valandoms po vaistinio preparato vartojimo.

Maistas neturi įtakos dabigatrano eteksilato biologiniam prieinamumui, tačiau 2 valandomis pailgina didžiausios koncentracijos plazmoje pasiekimo laiką. C_{max} ir AUC buvo proporcingos dozei.

Per burną pavartoto vaistinio preparato biologinis prieinamumas gali padidėti 75 % po vienkartinės dozės ir nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai - 37 %, palyginti su etalonine kapsulių forma, kai granulės vartojamos be hidroksiopropilmetilceliuliozės (HPMC) apvalkalo. Todėl klinikinio vartojimo metu visada reikia išsaugoti HPMC kapsulių vientisumą, kad būtų išvengta netyčia padidėjusio dabigatrano eteksilato biologinio prieinamumo (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Nustatytas mažas (34- 35 %) nuo koncentracijos nepriklausomas dabigatrano junginasis su žmogaus plazmos baltymais. Dabigatrano pasiskirstymo tūris 60- 70 L viršija bendrą kūno vandens tūrį, o tai rodo vidutinį dabigatrano pasiskirstymą audiniuose.

Biotransformacija

Dabigatrano metabolizmas ir išsiskyrimas buvo tiriamas po vienos į veną įleistos radioaktyviuoju žymeniu pažymėto dabigatrano dozės sveikiems vyrams. Po į veną suleistos dozės radioaktyvusis dabigatranas daugiausia pasišalino su šlapimu (85 %). Su išmatomis išsiskyrė 6 % suleistos dozės. Per pirmas 168 val. po dozės suleidimo išsiskyrė 88-94 % bendro radioaktyvumo.

Dabigatranas yra konjuguojamas ir sudaro farmakologiškai aktyvius acilgliukuronidus. Egzistuoja keturi padėties izomerai: 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acetilgliukuronidas, kurių kiekvienas sudaro mažiau nei 10 % viso dabigatrano kiekio plazmoje. Kitų metabolitų pėdsakai aptinkami tik taikant labai jautrius analizės metodus. Dabigatranas daugiausia šalinamas nepakitęs su šlapimu, maždaug 100 ml/min greičiu, atitinkančiu glomerulų filtracijos greitį.

Eliminacija

Dabigatrano koncentracijos plazmoje mažėjimas buvo biekssponentinis, o vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo

11 valandų sveikiems pagyvenusiems asmenims. Po daugkartinių dozių galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo apie 12- 14 valandų. Pusinės eliminacijos laikas nepriklausė nuo dozės. Pusinės eliminacijos laikas pailgėja, jei sutrikusi inkstų funkcija, kaip nurodyta 30 lentelėje.

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

I fazės tyrimų metu dabigatrano ekspozicija (AUC) po geriamojo dabigatrano eteksilato vartojimo suaugusiems savanoriams, kurių inkstų funkcijos nepakankamumas yra vidutinio sunkumo (KrKl 30- 50 ml/min), yra maždaug 2,7 karto didesnis nei tiems, kurių inkstų funkcija nesutrikusi.

Nedideliame skaičiui suaugusių savanorių, sergančių sunkiu inkstų nepakankamumu (KrKl 10- 30 ml/min), dabigatrano ekspozicija (AUC) buvo maždaug 6 kartus didesnis, o pusinės eliminacijos laikas - maždaug 2 kartus ilgesnis, palyginti su inkstų nepakankamumu nesergančių žmonių populiacija (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius).

30 lentelė. Bendrojo dabigatrano pusinės eliminacijos laikas sveikiems asmenims ir asmenims, kurių inkstų funkcija sutrikusi.

Glomerulų filtracijos greitis (KrKl) [ml/min]	Geometrinis pusinės eliminacijos laiko vidurkis (geometrinis variacijos koeficientas (gVK) %;svyravimo ribos) [val.]
≥ 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)

Be to, dabigatrano ekspozicija (esant mažiausiai ir didžiausiai koncentracijai) buvo įvertinta atliekant perspektyvų atvirą atsitiktinių imčių farmakokinetinį tyrimą NVPV pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (apibrėžtas kaip kreatinino klirensas [KrKl] 15- 30 ml/min), vartojantiems dabigatrano eteksilato po 75 mg du kartus per parą. Taikant šį dozavimo režimą, geometrinis mažiausios koncentracijos vidurkis buvo 155 ng/ml (gVK 76,9 %), išmatuotas prieš pat skiriant kitą dozę, ir geometrinis didžiausios koncentracijos vidurkis - 202 ng/ml (gVK 70,6 %), išmatuotas praėjus dviem valandoms po paskutinės dozės skyrimo.

7 suaugusiems pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) ir neturintiems prieširdžių virpėjimo, buvo ištirtas dabigatrano išsiskyrimas hemodializės būdu. Dializė buvo atliekama 700 ml/min dializato srauto greičiu, keturių valandų trukmės ir 200 ml/min arba 350- 390 ml/min kraujo srauto greičiu. Taip buvo pašalinama atitinkamai 50-60 % dabigatrano koncentracijos. Dializės metu pašalintos medžiagos kiekis yra proporcingas kraujo srauto greičiui iki 300 ml/min kraujo srauto greičio. Antikoaguliacinis dabigatrano aktyvumas mažėjo mažėjant jo koncentracijai plazmoje, o FK/FD santykiui procedūra įtakos neturėjo.

Tyrimo RE-LY metu pacientų KrKl mediana buvo 68,4 ml/min. Beveik pusės (45,8 %) RE-LY pacientų KrKl buvo > 50- < 80 ml/min. Pacientų, kurių inkstų funkcijos sutrikimas buvo vidutinio sunkumo (KrKl nuo 30 iki 50 mL/min), vidutiniškai 2,29 karto ir 1,81 karto didesnės dabigatrano koncentracijos plazmoje buvo prieš ir po dozės, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija nesutrikusi (KrKl \geq 80 mL/min).

RE-COVER tyrime vidutinis KrKl buvo 100,4 ml/min. 21,7 % pacientų buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl > 50- < 80 ml/min), o 4,5 % pacientų buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl nuo 30 iki 50 ml/min). Pacientų, kurių inkstų funkcijos sutrikimas buvo lengvas ir vidutinio sunkumo, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai dabigatrano koncentracija plazmoje prieš dozę buvo vidutiniškai 1,8 karto ir 3,6 karto didesnė, palyginti su pacientais, kurių KrKl > 80 mL/min, atitinkamai. Panašios KrKl vertės buvo nustatytos ir RE-COVER II tyrime.

RE-MEDY ir RE-SONATE tyrimų metu KrKl mediana buvo atitinkamai 99,0 ml/min ir 99,7 ml/min. RE-MEDY ir RE-SONATE tyrimuose 22,9 % ir 22,5 % pacientų KrKl buvo > 50- < 80 ml/min, o 4,1 % ir 4,8 % pacientų KrKl buvo nuo 30 iki 50 ml/min.

Senyvi pacientai

Specifiniai farmakokinetiniai I fazės tyrimai su senyvo amžiaus asmenimis parodė, kad AUC padidėja 40-60 %, o C_{\max} - daugiau kaip 25 %, palyginti su jaonais asmenimis. Amžiaus įtaka dabigatrano poveikiui patvirtinta RE-LY tyrime: \geq 75 metų amžiaus tiriamiesiems apie 31 % didesnė mažiausia koncentracija ir apie 22 % mažesnė mažiausia koncentracija < 65 metų amžiaus tiriamiesiems, palyginti su 65-75 metų amžiaus tiriamiesiems (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

12 suaugusių asmenų, sergančių vidutinio sunkumo kepenų funkcijos nepakankamumu (Child Pugh B), palyginti su 12 kontrolinių asmenų, dabigatrano ekspozicija nepakito (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kūno svoris

Suaugusiems pacientams, kurių kūno svoris buvo > 100 kg, mažiausia dabigatrano koncentracija buvo maždaug 20 % mažesnė, palyginti su 50- 100 kg sveriančiais pacientais. Dauguma (80,8 %) tiriamųjų priklausė \geq 50 kg ir < 100 kg kategorijoms, aiškių skirtumų nenustatyta (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Turima nedaug klinikinių duomenų apie suaugusius pacientus, sveriančius < 50 kg.

Lytis

Veikliosios medžiagos ekspozicija pirminės VTE profilaktikos tyrimuose moterims buvo apie 40-50 % didesnę, tačiau dozės koreguoti nerekomenduojama. Prieširdžių virpėjimu sergančių pacientų moterų kraujyje tiek mažiausia koncentracija, tiek koncentracija po dozės pavartojimo buvo vidutiniškai 30 % didesnė. Dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 skyrių).

Etninė kilmė

Kliniškai reikšmingų etninių skirtumų tarp europidų, afroamerikiečių, ispanų, japonų ir kinų pacientų dėl dabigatrano farmakokinetikos ir farmakodinamikos nepastebėta.

Vaikų populiacija

Peroraliai vartojant dabigatraną eteksilatą pagal protokole nustatytą dozavimo algoritmą, ekspozicija buvo tokia, kokia buvo stebima suaugusiesiems, sergantiems GVT/PE. Remiantis tyrimų DIVERSITY ir 1160.108 farmakokinetinių duomenų jungtine analize, stebėta vidutinė geometrinė dozės ekspozicija buvo 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml ir 99,1 ng/ml atitinkamai nuo 0 iki < 2 metų, nuo 2 iki < 12 metų ir nuo 12 iki < 18 metų vaikų VTE pacientams.

Farmakokinetinė sąveika

In vitro sąveikos tyrimais nenustatyta, kad būtų slopinami ar indukuojami pagrindiniai citochromo P450 izofermentai. Tai patvirtino *in vivo* tyrimai su sveikais savanoriais, kurių metu nenustatyta jokios sąveikos tarp šio vaistinio preparato ir šių veikliųjų medžiagų: atorvastatino (CYP3A4), digoksino (sąveika su P-gp nešiklių) ir diklofenako (CYP2C9).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Neklinikiniai duomenys, remiantis įprastiniais farmakologiniais saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo tyrimais, neatskleidžia jokio ypatingo pavojaus žmonėms.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose pastebėtą poveikį lėmė perdėtas farmakodinaminis dabigatrano poveikis.

Poveikis moterų vaisingumui pasireiškė tuo, kad sumažėjo implantacijų skaičius ir padaugėjo priešimplantacinių praradimų, kai vaistinio preparato koncentracija buvo 70 mg/kg (5 kartus didesnė už pacientams nustatytą koncentraciją plazmoje). Kai dozės buvo toksiškos motinoms (5-10 kartų didesnės už pacientų plazmos ekspozicijos lygį), žiurkėms ir triušiams buvo pastebėtas vaisiaus kūno masės ir gyvybingumo sumažėjimas bei vaisiaus variacijų padidėjimas. Priešgimdyminio ir pogimdyminio tyrimo metu, kai dozės buvo toksiškos motinoms (dozė, atitinkanti 4 kartus didesnę plazmos ekspozicijos lygį nei stebėtas pacientams), buvo stebimas vaisiaus mirtingumo padidėjimas.

Atlikus toksiškumo tyrimą su Han Wistar žiurkėmis, mirtingumas buvo susijęs su kraujavimu esant panašiam poveikiui, kai kraujavimas buvo pastebėtas suaugusiems gyvūnams. Manoma, kad tiek suaugusių, tiek jaunų žiurkių mirtingumas susijęs su perdėtu farmakologiniu dabigatrano aktyvumu, susijusiu su mechaninės jėgos naudojimu dozavimo ir tvarkymo metu. Jauniklių toksiškumo tyrimo duomenys neparodė nei padidėjusio jautrumo toksiškumui, nei jokio toksiškumo, būdingo jauniems gyvūnams.

Atlikus toksikologinius tyrimus su žiurkėmis ir pelėmis, nebuvo nustatyta jokių įrodymų, kad dabigatranas gali sukelti navikus, jei jo dozė neviršija 200 mg/kg.

Dabigatranas, veikioji dabigatrano eteksilato esilato dalis, išlieka aplinkoje.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Vyno rūgštis
Hidroksipropilceliuliozė
Talkas
Hipromeliozė

Kapsulės apvalkalas

Indigokarminas (E132)
Kalio chloridas
Karagenanas
Titano dioksidas (E171)
Hipromeliozė

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

OPA-Al-PVC/Al lizdinė plokštelė, kurioje yra 10, 30, 60 arba 180 kietųjų kapsulių.

OPA-Al-PVC/Al perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, kuriose yra 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 arba 180 x 1 kietųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
Leon, ISPANIJA

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1769/007
EU/1/23/1769/008
EU/1/23/1769/009
EU/1/23/1769/010
EU/1/23/1769/011
EU/1/23/1769/012
EU/1/23/1769/013
EU/1/23/1769/014
EU/1/23/1769/015

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 19 vasario mėn 2024
Paskutinio perregistravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma 150 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 150 mg dabigatrano eteksilato (mesilato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

0 dydžio (apie 22 mm), šviesiai mėlynu nepermatomu dangteliu ir baltu nepermatomu korpusu, kietoji kapsulė, pripildyta nuo baltų iki gelsvų granulių.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems pacientams, sergantiems su vožtuvo liga nesusijusiu prieširdžių virpėjimu (NVPV) ir turintiems vieną ar daugiau rizikos veiksnių, tokių kaip ankstesnis insultas ar praeinantis smegenų išemijos priepuolis (PSIP); amžius ≥ 75 metai; širdies nepakankamumas (NYHA klasė \geq II); cukrinis diabetas; hipertenzija.

Suaugusiųjų giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) gydymas bei pasikartojančios GVT ir PE profilaktika.

Venų tromboembolinių reiškinų (VTE) gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika vaikams nuo gimimo iki jaunesniems kaip 18 metų.

Amžius atitinkančias dozavimo formas žr. 4.2 skyriuje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma kapsules galima skirti suaugusiesiems ir 8 metų ar vyresniems vaikams, kurie gali nuryti visą kapsulę. Atitinkamoje preparato dozavimo lentelėje nurodytą dozę reikia skirti atsižvelgiant į vaiko svorį ir amžių.

Rinkoje yra ir kitų amžiui tinkamų dozavimo formų, skirtų jaunesnių nei 8 metų vaikų gydymui:

- Šiai populiacijai gali būti tinkamesnės kitos farmacinės formos, pavyzdžiui, dengtos granulės, kurios gali būti vartojamos jaunesniems nei 12 metų vaikams, kai tik vaikas gali nuryti minkštą maistą.
- Kitų farmacinių formų, tokių kaip milteliai ir tirpiklis geriamajam tirpalui, galima vartoti tik jaunesniems nei 1 metų vaikams.

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems pacientams, sergantiems NVPV ir turintiems vieną ar daugiau rizikos veiksnių (insulto profilaktika esant prieširdžių virpėjimui – IPPV) Suaugusių

pacientų giliųjų venų trombozių ir PE gydymas, pasikartojančių giliųjų venų trombozių ir PE profilaktika (GVT/PE)

Rekomenduojamos dabigatrano eteksilato dozės IPPV, GVT ir PE indikacijų atvejais pateiktos 1 lentelėje.

1 lentelė: Dozavimo rekomendacijos IPPV, GVT ir PE atvejais.

	Rekomenduojama dozė
Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems pacientams, sergantiems NVPV su vienu ar daugiau rizikos veiksnių (IPPV)	300 mg dabigatrano eteksilato vartojama po vieną 150 mg kapsulę du kartus per parą
GVT gydymas ir PE, taip pat pasikartojančių GVT ir PE profilaktika suaugusiems (GVT/PE)	300 mg dabigatrano eteksilato, vartojamo po vieną 150 mg kapsulę du kartus per parą po mažiausiai 5 dienas trukusio gydymo parenteriniu antikoaguliantu
Rekomenduojama sumažinti dozę	
Pacientai, kurių amžius ≥ 80 metų	220 mg dabigatrano eteksilato paros dozė, vartojama po vieną 110 mg kapsulę du kartus per parą.
Pacientai, kurie kartu vartoja verapamilį	
Svarstytiną dozę sumažinimas	
75- 80 metų pacientai	300 mg arba 220 mg dabigatrano eteksilato paros dozė reikia pasirinkti individualiai įvertinus tromboembolijos riziką ir kraujavimo riziką.
Pacientai, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 30- 50 ml/min)	
Pacientai, sergantys gastritu, ezofagitu ar gastroezofaginiu reflukso	
Kiti pacientai, kuriems yra padidėjusi kraujavimo rizika	

Rekomendacija vartoti 220 mg dabigatrano eteksilato po 110 mg kapsulę du kartus per parą GVT/PE atveju yra pagrįsta farmakokinetine ir farmakodinamine analize ir nebuvo tirta šioje klinikinėje aplinkoje. Žr. toliau ir 4.4, 4.5, 5.1 ir 5.2 skyrius.

Jei pacientai netoleruoja dabigatrano eteksilato, jiems reikia nurodyti nedelsiant kreiptis į juos gydantį gydytoją, kad būtų galima pakeisti gydymo būdą į kitą, priimtina insulto ir sisteminės embolijos, susijusios su prieširdžių virpėjimu, profilaktikai arba dėl GVT/PE.

Inkstų funkcijos įvertinimas prieš gydymą dabigatrano eteksilatu ir jo metu

Visiems pacientams, ypač senyviems (> 75 metų), nes šioje amžiaus grupėje inkstų funkcijos sutrikimas gali būti dažnas:

- Prieš pradėdant gydymą dabigatrano eteksilatu, reikia įvertinti inkstų funkciją, apskaičiuojant kreatinino klirensą (KrKl), kad būtų galima atmesti pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (t. y. KrKl < 30 ml/min) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).
- Inkstų funkciją taip pat reikia įvertinti, jei įtariama, kad gydymo metu inkstų funkcija gali pablogėti (pvz., esant hipovolemijai, dehidratacijai ir kartu vartojant tam tikrų vaistinių preparatų).

Papildomi reikalavimai pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas arba vidutinio sunkumo ir vyresniems kaip 75 metų pacientams:

- Gydomo dabigatrano eteksilatu metu inkstų funkciją reikia vertinti bent kartą per metus arba dažniau, jei reikia tam tikrais klinikiniais atvejais, kai įtariama, kad inkstų funkcija gali pablogėti arba sutrikti (pvz., esant hipovolemijai, dehidratacijai ir kartu vartojant tam tikrų vaistinių preparatų).

Inkstų funkcijai (KrKl ml/min) įvertinti taikomas *Cockcroft-Gault* metodas.

Vartojimo trukmė

Dabigatrano eteksilato vartojimo trukmė pagal IPPV, GVT ir PE indikacijas pateikta 2 lentelėje.

2 lentelė: IPPV ir GVT/PE vartojimo trukmė.

Indikacija	Vartojimo trukmė
IPPV	Gydymas turi būti tęsiamas ilgai.
GVT/PE	Gydymo trukmė turi būti individuali, kruopščiai įvertinus gydymo naudą ir kraujavimo riziką (žr. 4.4 skyrių). Trumpa gydymo trukmė (ne trumpesnė kaip 3 mėnesiai) turi būti pagrįsta laikiniais rizikos veiksniais (pvz., neseniai atlikta operacija, trauma, imobilizacija), o ilgesnė - pastoviais rizikos veiksniais arba idiopatine GVT ar PE.

Praleista dozė

Pamirštą dabigatrano eteksilato dozę galima išgerti likus ne mažiau kaip 6 valandoms iki kitos numatytos dozės. Likus 6 valandoms arba mažiau iki kitos numatytos dozės, pamirštą dozę reikia praleisti. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistas dozes.

Dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukimas

Gydymo dabigatrano eteksilatu negalima nutraukti be gydytojo konsultacijos. Pacientams reikia nurodyti kreiptis į gydančią gydytoją, jei jiems pasireiškia virškinimo trakto simptomai, pavyzdžiui, dispepsija (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo keitimas

Gydymo dabigatrano eteksilatu keitimas į parenterinį antikoagulantą:

Rekomenduojama palaukti 12 valandų po paskutinės dozės, prieš keičiant dabigatraną eteksilatą į parenterinį antikoagulantą (žr. 4.5 skyrių).

Gydymo parenteriniais antikoaguliantais dabigatrano eteksilatu

Parenterinio antikoagulianto vartojimą reikia nutraukti ir pradėti vartoti dabigatraną eteksilatą likus 0-2 valandoms iki to laiko, kai reikės vartoti kitą pakaitinio gydymo dozę, arba nutraukus gydymą, jei nuolatinio gydymo atveju (pvz., į veną leidžiamas nefrakcionuotas heparinas (NFH)) (žr. 4.5 skyrių).

Gydymo dabigatrano eteksilatu keitimas vitamino K antagonistais (VKA):

VKA vartojimo pradžios laiką reikia koreguoti atsižvelgiant į KrKl taip:

- KrKl \geq 50 ml/min, VKA reikia pradėti vartoti likus 3 paroms iki dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukimo
- KrKl \geq 30- < 50 ml/min, VKA reikia pradėti vartoti likus 2 paroms iki dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukimo

Kadangi dabigatranas eteksilatas gali paveikti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS), TNS geriau atspindės VKA poveikį tik po to, kai dabigatrano eteksilato vartojimas bus nutrauktas bent 2 paroms. Iki to laiko TNS reikšmes reikia interpretuoti atsargiai.

Gydymo VKA keitimas į dabigatraną eteksilatą:

VKA vartojimą reikia nutraukti. Dabigatrano eteksilato galima skirti, kai tik TNS yra < 2,0.

Kardioversija (IPPV)

Pacientai gali toliau vartoti dabigatraną eteksilatą, kol jiems atliekama kardioversija.

Kateterinė prieširdžių virpėjimo abliacija (IPPV)

Kateterinė abliacija gali būti atliekama pacientams, gydomiems 150 mg dabigatrano eteksilato du kartus per parą. Gydomo dabigatrano eteksilatu nutraukti nereikia (žr. 5.1 skyrių).

Perkutaninė koronarinė intervencija (PKI) su stentavimu (IPPV)

Pacientai, kuriems atliekamas PKI su stentavimu, sergantys ne su vožtuvų liga susijusiu prieširdžių virpėjimu, gali būti gydomi dabigatrano eteksilato kartu su antitrombocitininiais vaistiniais preparatais, kai pasiekama hemostazė (žr. 5.1 skyrių).

Ypatingos

Senyviems

Apie dozės keitimą šiai populiacijai žr. 1 lentelę pirmiau.

Pacientai, kuriems yra kraujavimo rizika

Pacientai, kuriems yra padidėjusi kraujavimo rizika (žr. 4.4, 4.5, 5.1 ir 5.2 skyrius), turi būti atidžiai kliniškai stebimi (stebėti dėl kraujavimo ar anemijos požymių). Dėl dozės koregavimo turi būti sprendžiama gydytojo nuožiūra, įvertinus galimą naudą ir riziką konkrečiam pacientui (žr. 1 lentelę pirmiau). Krešėjimo tyrimai (žr. 4.4 skyrių) gali padėti nustatyti pacientus, kuriems dėl per didelės dabigatrano ekspozicijos padidėja kraujavimo rizika. Kai pacientams, kuriems yra didelė kraujavimo rizika, nustatomas per didelė dabigatrano ekspozicija, rekomenduojama vartoti sumažintą 220 mg dozę, t. y. vieną 110 mg kapsulę du kartus per parą. Pasireiškus kliniškai reikšmingam kraujavimui, gydymą reikia nutraukti.

Asmenims, sergantiems gastritu, ezofagitu ar gastroezofaginiu reflukso, dėl padidėjusios didelio kraujavimo iš virškinamojo trakto rizikos gali būti svarstoma galimybė sumažinti dozę (žr. 1 lentelę pirmiau ir 4.4 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Gydymas dabigatrano eteksilatu pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl < 30 ml/min), draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas (KrKl 50- ≤ 80 ml/min), dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra vidutinio sunkumo (KrKl 30- 50 mL/min), rekomenduojama dabigatrano eteksilato dozė taip pat yra 300 mg, vartojama po vieną 150 mg kapsulę du kartus per parą. Tačiau pacientams, kuriems yra didelė kraujavimo rizika, reikia apsvarstyti galimybę sumažinti dabigatrano eteksilato dozę iki 220 mg, vartojant po vieną 110 mg kapsulę du kartus per parą (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, rekomenduojama atidžiai kliniškai stebėti.

Dabigatrano eteksilato vartojimas kartu su silpnais ar vidutinio stiprumo P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriais, t. y. amiodaronu, chinidinu ar verapamilium

Kartu vartojant amiodaroną ar chinidiną, dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4, 4.5 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurie kartu vartoja verapamilį, rekomenduojama mažinti dozę (žr. 1 lentelę pirmiau ir 4.4 bei 4.5 skyrius). Tokiu atveju dabigatraną eteksilatą ir verapamilį reikia vartoti tuo pačiu metu.

Svoris

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių), tačiau pacientams, kurių kūno svoris < 50 kg, rekomenduojama atidžiai stebėti klinikinę būklę (žr. 4.4 skyrių).

Lytis

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Vaikų populiacijoje dabigatranas eteksilatas nėra vartojamas insultų ir sisteminės embolijos profilaktikai pacientams, sergantiems NVPV.

Vaikų VTE gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika

Vaikų VTE gydymas turi būti pradamas po mažiausiai 5 dienas trukusio gydymo parenteriniu antikoaguliantu. Pasikartojančios VTE profilaktikai gydymas turi būti pradėtas po ankstesnio gydymo.

Dabigatrano eteksilato kapsules reikia gerti du kartus per parą, po vieną dozę ryte ir vakare, kiekvieną dieną maždaug tuo pačiu metu. Dozavimo intervalas turi būti kuo artimesnis 12 valandų.

Rekomenduojama dabigatrano eteksilato kapsulių dozė nustatoma atsižvelgiant į paciento amžių ir svorį, kaip nurodyta 3 lentelėje. Lentelėje pateiktos vienkartinės dozės, kurios turi būti vartojamos du kartus per parą. Gydymo eigoje dozę reikia koreguoti atsižvelgiant į svorį ir amžių.

Dozavimo lentelėje nenurodytiems svorio ir amžiaus deriniams dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

3 lentelė: Vienkartinė ir bendra paros dabigatrano eteksilato dozė miligramais (mg) pagal paciento svorį kilogramais (kg) ir amžių metais.

Svorio ir amžiaus deriniai		Vienkartinė dozė	Bendra paros dozė
Svoris kg	Amžius metais	mg	mg
nuo 11 iki < 13	nuo 8 iki < 9	75	150
nuo 13 iki < 16	nuo 8 iki < 11	110	220
nuo 16 iki < 21	nuo 8 iki < 14	110	220
nuo 21 iki < 26	nuo 8 iki < 16	150	300
nuo 26 iki < 31	nuo 8 iki < 18	150	300
nuo 31 iki < 41	nuo 8 iki < 18	185	370
nuo 41 iki < 51	nuo 8 iki < 18	220	440
nuo 51 iki < 61	nuo 8 iki < 18	260	520
nuo 61 iki < 71	nuo 8 iki < 18	300	600
nuo 71 iki < 81	nuo 8 iki < 18	300	600
> 81	nuo 10 iki < 18	300	600

Vienkartinės dozės, kurioms reikia daugiau nei vienos kapsulės derinių:

300 mg: dvi 150 mg kapsulės arba keturios 75 mg kapsulės

260 mg: viena 110 mg ir viena 150 mg kapsulė arba

viena 110 mg ir dvi 75 mg kapsulės

220 mg: dvi 110 mg kapsulės

185 mg: viena 75 mg ir viena 110 mg kapsulė

150 mg: viena 150 mg kapsulė arba dvi 75 mg kapsulės

Inkstų funkcijos įvertinimas prieš gydymą ir gydymo metu

Prieš pradėdant gydymą, apskaičiuotą glomerulų filtracijos greitį (aGFG) reikia įvertinti pagal *Schwartz* formulę (kreatinino įvertinimo metodą reikia patikrinti vietos laboratorijoje).

Vaikams, kurių $aGFG < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, gydymas dabigatrano eteksilatu draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kurių $aGFG \geq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, reikia skirti dozę pagal 3 lentelę.

Gydymo metu inkstų funkciją reikia įvertinti tam tikrais klinikiniais atvejais, kai įtariama, kad inkstų funkcija gali sumažėti arba pablogėti (pavyzdžiui, esant hipovolemijai, dehidratacijai, vartojant tam tikrus gretutinius vaistinius preparatus ir pan.).

Vartojimo trukmė

Gydymo trukmė turėtų būti individuali, atsižvelgiant į naudos ir rizikos įvertinimą.

Praleista dozė

Pamirštą dabigatrano eteksilato dozę galima išgerti likus ne mažiau 6 valandoms iki kitos numatytos dozės. Likus 6 valandoms arba mažiau iki kitos planuotos dozės, pamirštą dozę reikia praleisti. Niekada negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistas atskiras dozes.

Dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukimas

Gydymo dabigatrano eteksilatu negalima nutraukti be gydytojo konsultacijos. Pacientams ar jų globėjams reikia nurodyti kreiptis į gydančią gydytoją, jei pacientui atsiranda virškinimo trakto simptomų, pavyzdžiui, dispepsija (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo keitimas

Gydymo dabigatrano eteksilatu keitimas į parenterinį antikoagulantą:

Rekomenduojama palaukti 12 valandų po paskutinės dozės, prieš keičiant dabigatraną eteksilatą į parenterinį antikoagulantą (žr. 4.5 skyrių).

Gydymo parenteriniais antikoaguliantais keitimas dabigatrano eteksilatu:

Parenterinio antikoagulianto vartojimą reikia nutraukti ir pradėti vartoti dabigatraną eteksilatą likus 0- 2 valandoms iki kitos pakaitinio gydymo dozės vartojimo arba nutraukus gydymą, jei jis yra tęstinis (pvz., intraveninio nefrakcionuoto heparino (NFH)) (žr. 4.5 skyrių).

Gydymo dabigatrano eteksilatu keitimas vitamino K antagonistais (VKA):

Pacientai turi pradėti vartoti VKA likus 3 paroms iki dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukimo.

Kadangi dabigatranas eteksilatas gali paveikti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS), TNS geriau atspindės VKA poveikį tik tada, kai dabigatrano eteksilato vartojimas bus nutrauktas bent 2 paroms. Iki to laiko TNS reikšmes reikia interpretuoti atsargiai.

Gydymo VKA keitimas į dabigatraną eteksilatą:

VKA vartojimą reikia nutraukti. Dabigatrano eteksilato galima skirti, kai tik TNS yra $< 2,0$.

Vartojimo būdas

Šis vaistinis preparatas skirtas vartoti per burną.

Kapsules galima gerti valgant arba nevalgius. Kad kapsulės lengviau patektų į skrandį, jas reikia nuryti sveikas, užgeriant stikline vandens. Pacientams reikia nurodyti neatidaryti kapsulės, nes tai gali padidinti kraujavimo riziką (žr. 5.2 skyrius).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (K_{Cr}KI < 30 ml/min) suaugusiems pacientams
- aGFG < 50 ml/min/1,73m² pacientams vaikams
- Aktyvus kliniškai reikšmingas kraujavimas
- Pažeidimas ar būklė, jei laikoma reikšmingu didelio kraujavimo rizikos veiksniu. Tai gali būti esama ar neseniai buvusi virškinimo trakto opa, piktybiniai navikai, dėl kurių yra didelė kraujavimo rizika, neseniai patirta galvos ar nugaros smegenų trauma, neseniai atlikta galvos, nugaros ar akių operacija, neseniai patirtas intrakranijinis kraujavimas, žinomos ar įtariamos stemplės varikozės, arterioveninės formavimosi ydos, kraujagyslių aneurizmos arba didelės nugaros arba galvos smegenų kraujagyslių anomalijos.
- •Vartojimas kartu su bet koku kitoku antikoagulantu, pvz., nefracionuotu heparinu (NFH), mažos molekulinės masės hepariniais (enoksaparinu, dalteparinu ir kt.), heparino dariniais (fondaparinksu ir kt.), geriamaisiais antikoagulantais (varfarinu, rivaroksabanu, apiksabanu ir kt.), išskyrus tam tikrus atvejus. Tai yra gydymo antikoagulantais keitimas (žr. 4.2 skyrių), kai NFH skiriama dozėmis, reikalingomis atviram centrinei venos ar arterijos kateteriui palaikyti, arba kai NFH skiriama prieširdžių virpėjimo kateterinės abliacijos metu (žr. 4.5 skyrių).
- Kepenų funkcijos sutrikimas arba kepenų liga, galinti turėti įtakos išgyvenamumui
- Kartu gydoma šiais stipriais P-gp inhibitoriais: sisteminis ketokonazolis, ciklosporinas, itrakonazolis, dronedaronas ir fiksuotųjų dozių deriniu glekaprevirus/pibrentasvirus (žr. 4.5 skyrių).
- Širdies vožtuvų protezai, reikalaujantys gydymo antikoagulantais (žr. 5.1 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimo rizika

Dabigatraną eteksilatą reikia vartoti atsargiai, kai yra padidėjusi kraujavimo rizika arba kai kartu vartojami vaistiniai preparatai, kurie slopina trombocitų agregaciją ir turi įtakos hemostazės procesui. Gydymo metu gali atsirasti kraujavimas bet kurioje vietoje. Esant nepaaiškinamam hemoglobino ir (arba) hematokrito ar kraujospūdžio sumažėjimui, reikia ieškoti kraujavimo vietas.

Suaugusiems pacientams, kurių gyvybei gresia pavojus arba kurių kraujavimas nekontroliuojamas, kai reikia greitai panaikinti dabigatrano antikoaguliuojamąjį poveikį, galima naudoti specifinį reversinį vaisitinį preparatą idarucizumabą. Vaikams idarucizumabo veiksmingumas ir saugumas nenustatytas. Hemodialize galima pašalinti dabigatraną. Suaugusiems pacientams kitas galimas pasirinkimas yra šviežio viso kraujo arba šviežios šaldytos plazmos, krešėjimo faktorių koncentratų (aktyvintų arba neaktyvintų), rekombinantinio VIIa faktoriaus arba trombocitų koncentratų skyrimas (taip pat žr. 4.9 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu dabigatranas eteksilatas buvo siejamas su dažnesniu dideliu kraujavimu iš virškinamojo trakto. Didesnė rizika buvo pastebėta senyvo amžiaus žmonėms (≥ 75 metų), vartojant 150 mg dozę du kartus per parą. Kiti rizikos veiksniai (taip pat žr. 4 lentelę) apima bendrą gydymą trombocitų agregacijos inhibitoriais, tokiais kaip klopidoogrelis ir acetilsalicilo rūgštis (ASR) arba nesteroidiniais vaistinėmis preparatais nuo uždegimo (NVPNU), taip pat ezofagitą, gastritą ar gastroezofaginį refliuksą.

Rizikos veiksniai

4 lentelėje apibendrinti veiksniai, galintys padidinti kraujavimo riziką.

4 lentelė: Veiksniai, galintys padidinti kraujavimo riziką.

	Rizikos veiksnys
Farmakodinaminiai ir kinetiniai veiksniai	Amžius \geq 75 metai
Veiksniai, didinantys dabigatrano koncentraciją plazmoje	Svarbūs: <ul style="list-style-type: none">· Vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas suaugusiems pacientams (KrKI 30- 50 ml/min)· Stiprūs P-gp inhibitoriai (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius)– Kartu vartojami silpni arba vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriai (pvz., amjodaronas, verapamilis, chinidinas ir tikagreloras; žr. 4.5 skyrių). Mažiau svarbūs: <ul style="list-style-type: none">· Mažas kūno svoris ($<$ 50 kg) suaugusiems pacientams
Farmakodinaminė sąveika (žr. 4.5 skyrių)	<ul style="list-style-type: none">· ASR ir kiti trombocitų agregacijos inhibitoriai, pvz., klopidogrelis· NVPNU· SSRI arba SNRI· Kiti vaistiniai preparatai, galintys sutrikdyti hemostazę
Ligos / procedūros, susijusios su specifine kraujavimo rizika	<ul style="list-style-type: none">· Įgimti arba įgyti krešėjimo sutrikimai· Trombocitopenija arba funkciniai trombocitų defektai· Neseniai atlikta biopsija, patirta didelė trauma· Bakterinis endokarditas· Ezofagitas, gastritas arba gastroezofaginis refliuksas

Turima nedaug duomenų apie suaugusius pacientus, sveriančius $<$ 50 kg (žr. 5.2 skyrių).

Dabigatrano eteksilato vartojimas kartu su P-gp inhibitoriais nebuvo tirtas su vaikais, tačiau gali padidinti kraujavimo riziką (žr. 4.5 skyrių).

Atsargumo priemonės ir kraujavimo rizikos valdymas

Apie kraujavimo komplikacijų gydymą taip pat žr. 4.9 skyrių.

Naudos ir rizikos vertinimas

Esant pažeidimų, būklių, procedūrų ir (arba) farmakologinio gydymo (pvz., NVPNU, antitrombocitinais vaistinais preparatais, SSRI ir SNRI, žr. 4.5 skyrių), dėl kurių labai padidėja didelio kraujavimo rizika, reikia atidžiai įvertinti naudos ir rizikos santykį. Dabigatrano eteksilato galima skirti tik tuo atveju, jei nauda yra didesnė už kraujavimo riziką.

Turima nedaug klinikinių duomenų apie rizikos veiksnių turinčius pacientus vaikus, įskaitant pacientus, sergančius aktyviu meningitu, encefalitu ir intrakranijiniu abscesu (žr. 5.1 skyrių). Šiems pacientams dabigatranas eteksilatas turi būti skiriamas tik tuo atveju, jei tikėtina nauda yra didesnė už kraujavimo riziką.

Atidus klinikinis stebėjimas

Visą gydymo laikotarpį rekomenduojama atidžiai stebėti, ar nėra kraujavimo ar anemijos požymių, ypač jei kartu pasireiškia rizikos veiksniai (žr. 4 lentelę). Ypač atsargiai reikia elgtis, kai dabigatranas eteksilatas vartojamas kartu su verapamiliu, amiodaronu, chinidinu ar klaritromicinu (P-gp inhibitoriais), ypač kai atsiranda kraujavimas, ypač pacientams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams, kartu gydomiems NVPNU, rekomenduojama atidžiai stebėti, ar nėra kraujavimo požymių (žr. 4.5 skyrių).

Dabigatrano eteksilato vartojimo nutraukimas

Pacientams, kuriems pasireiškia ūminis inkstų nepakankamumas, dabigatrano eteksilato vartojimą būtina nutraukti (taip pat žr. 4.3 skyrių).

Pasireiškus stipriam kraujavimui, gydymą reikia nutraukti, iširti kraujavimo šaltinį, o suaugusiems pacientams galima apsvarstyti specifinio reversinio vaistinio preparato (idarucizumabo) vartojimą. Idarucizumabo veiksmingumas ir saugumas pacientams vaikams nenustatytas. Dabigatranas gali būti pašalintas hemodializės būdu.

Protonų siurblio inhibitorių vartojimas

Siekiant išvengti kraujavimo iš virškinamojo trakto, galima skirti protonų siurblio inhibitorių (PSI). Vaikų pacientams reikia laikytis vietinių protonų siurblio inhibitorių informacinių dokumentų rekomendacijų.

Laboratoriniai krešėjimo parametrai

Nors šio vaistinio preparato įprastinės antikoaguliantų stebėsenos apskritai nereikia, su dabigatranu susijusio antikoaguliacinio poveikio matavimas gali būti naudingas siekiant nustatyti pernelyg didelį dabigatrano poveikį, esant papildomiems rizikos veiksniams. Naudingos informacijos gali suteikti praskiestas trombino laikas (PTL), ekarino krešėjimo laikas (EKL) ir aktyvuotas dalinis tromboplastino laikas (DATL), tačiau rezultatus reikia interpretuoti atsargiai dėl tyrimų tarpusavio kintamumo (žr. 5.1 skyrių). Tarptautinio normalizuoto santykio (TNS) tyrimas yra nepatikimas pacientams, vartojantiems dabigatraną eteksilatą, ir buvo pranešta apie klaidingai teigiamą TNS padidėjimą. Todėl TNS tyrimų atlikti nereikėtų.

5 lentelėje pateiktos suaugusių pacientų krešėjimo tyrimų ribos, kai krešėjimo testas pasiekia žemiausią lygį, kurios gali būti susijusios su padidėjusia kraujavimo rizika. Atitinkamos ribos pacientams vaikams nėra žinomos (žr. 5.1 skyrių).

5 lentelė. Suaugusių pacientų krešėjimo rodiklių ribos, kurios gali būti susijusios su padidėjusia kraujavimo rizika.

Rodiklis (žemutinė vertė)	Indikacija
	IPPV ir GVT/PE
PTL [ng/ml]	> 200
EKL [x kartų didesnė už normos viršutinę ribą]	> 3
DATL [x kartų viršutinė normos riba]	> 2
TNS	Neturėtų būti atliekama

Fibrinolizinių vaistinių preparatų vartojimas ūminiam išeminiam insultui gydyti

Fibrinolizinių vaistinių preparatų vartojimas ūminiam išeminiam insultui gydyti gali būti svarstomas, jei paciento PTL, EKL arba DATL neviršija viršutinės normos ribos (VNR) pagal vietinį referencinį intervalą.

Chirurgija ir intervencijos

Pacientams, vartojantiems dabigatrano eteksilato, kuriems atliekama chirurginė operacija ar invazinės

procedūros, padidėja kraujavimo rizika. Todėl chirurginių intervencijų metu gali prireikti laikinai nutraukti dabigatrano eteksilato vartojimą.

Pacientai gali toliau vartoti dabigatraną eteksilatą, kol jiems atliekama kardioversija. Gydomo dabigatrano eteksilatu (150 mg du kartus per parą) nereikia nutraukti pacientams, kuriems atliekama kateterinė abliacija dėl prieširdžių virpėjimo (žr. 4.2 skyrių).

Reikia būti atsargiems, kai gydymas laikinai nutraukiamas dėl intervencijų ir būtina stebėti antikoaguliacinį poveikį. Inkstų nepakankamumu sergančių pacientų dabigatrano klirensas gali būti ilgesnis (žr. 5.2 skyrių). Į tai reikėtų atsižvelgti prieš bet kokias procedūras. Tokiais atvejais krešėjimo tyrimas (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius) gali padėti nustatyti, ar hemostazė vis dar sutrikusi.

Neatidėliotinos operacijos arba skubios procedūros

Dabigatrano eteksilato vartojimą reikia laikinai nutraukti. Kai reikia greitai panaikinti antikoaguliacinį poveikį, suaugusiems pacientams galima naudoti specifinį dabigatrano poveikį panaikinantį vaistinių preparatą (idarucizumabą). Idarucizumabo veiksmingumas ir saugumas pacientams vaikams nenustatytas. Dabigatraną galima pašalinti hemodializės būdu.

Nutraukus gydymą dabigatranu, pacientams išlieka pagrindinės ligos sukelta trombozės rizika. Gydomą dabigatrano eteksilatu galima vėl pradėti praėjus 24 valandoms po idarucizumabo vartojimo, jei paciento būklė kliniškai stabili ir pasiekta tinkama hemostazė.

Apyskubės operacijos ir (arba) intervencijos

Dabigatrano eteksilato vartojimą reikia laikinai nutraukti. Jei įmanoma, operaciją ir (arba) intervenciją reikia atidėti bent 12 valandų po paskutinės dozės. Jei operacijos atidėti negalima, gali padidėti kraujavimo rizika. Šią kraujavimo riziką reikia pasverti atsižvelgiant į intervencijos skubumą.

Planinė operacija

Jei įmanoma, dabigatrano eteksilato vartojimą reikia nutraukti likus ne mažiau kaip 24 valandoms iki invazinių ar chirurginių procedūrų. Pacientams, kuriems yra didesnė kraujavimo rizika, arba atliekant dideles operacijas, kai gali prireikti visiškos hemostazės, apsvastykite galimybę nutraukti dabigatrano eteksilato vartojimą likus 2-4 paroms iki operacijos.

6 lentelėje apibendrintos vartojimo nutraukimo prieš invazines ar chirurgines procedūras suaugusiems pacientams taisyklės.

6 lentelė: Vaistinių preparatų vartojimo nutraukimo taisyklės prieš invazines ar chirurgines procedūras suaugusiems pacientams.

Inkstų funkcija (KrKl ml/min)	Apskaičiuotas pusinės eliminacijos laikas (valandos)	Dabigatrano eteksilato vartojimą reikia nutraukti prieš planinę operaciją	
		Didelė kraujavimo rizika arba didelė operacija	Standartinė rizika
≥ 80	~ 13	prieš 2 paras	Prieš 24 valandas
≥ 50- < 80	~ 15	prieš 2-3 paras	Prieš 1- 2 paras
≥ 30- < 50	~ 18	prieš 4 paras	Prieš 2- 3 paras (> 48 val.)

Vaistinių preparatų vartojimo nutraukimo taisyklės prieš invazines ar chirurgines procedūras pacientams vaikams apibendrintos 7 lentelėje.

7 lentelė: Vaistinių preparatų vartojimo nutraukimo taisyklės prieš invazines ar chirurgines procedūras pediatriiniams pacientams.

Inkstų funkcija (aGFG ml/min/1,73m²)	Nutraukite dabigatrano vartojimą prieš planinę operaciją
> 80	Prieš 24 valandas
50- 80	prieš 2 paras
< 50	Šie pacientai nebuvo tirti (žr. 4.3 skyrių).

Spinalinė anestezija/epidurinė anestezija/lumbalinė punkcija

Tokioms procedūroms, kaip antai spinalinė anestezija, gali prireikti visiškos hemostazės funkcijos.

Spinalinės ar epidūrinės hematomos rizika gali padidėti trauminės ar pakartotinės punkcijos atvejais ir ilgai naudojant epidūrinį kateterį. Išėmus kateterį, iki pirmosios dabigatrano eteksilato dozės skyrimo turi praeiti ne trumpesnis kaip 2 valandų laiko tarpas. Šiuos pacientus reikia dažnai stebėti dėl spinalinės ar epidūrinės hematomos neurologinių požymių ir simptomų.

Pooperacinė fazė

Gydymą dabigatrano eteksilatu po invazinės procedūros ar chirurginės intervencijos reikia atnaujinti / pradėti kuo greičiau, jei klinikinė situacija leidžia ir užtikrinama tinkama hemostazė.

Pacientai, kuriems yra kraujavimo arba per didelės ekspozicijos rizika, ypač pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi (taip pat žr. 4 lentelę), turi būti gydomi atsargiai (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Pacientai, kuriems yra didelė chirurginio mirtingumo rizika ir kurie turi tromboembolinių reiškinių rizikos veiksnius

Duomenų apie dabigatrano eteksilato veiksmingumą ir saugumą šiems pacientams yra nedaug, todėl jie turi būti gydomi atsargiai.

Kepenų funkcijos sutrikimas

I pagrindinius tyrimus nebuvo įtraukti pacientai, kurių kepenų fermentų aktyvumas buvo padidėjęs daugiau kaip 2 VNR. Šios subpopuliacijos pacientų gydymo patirties nėra, todėl šioje populiacijoje dabigatrano eteksilato vartoti nerekomenduojama. Jei yra kepenų funkcijos sutrikimas arba kepenų liga, kuri, kaip tikimasi, gali turėti įtakos išgyvenamumui, vaistinio preparato vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Sąveika su P-gp induktoriais

Tikėtina, kad kartu vartojant P-gp induktorių, sumažės dabigatrano koncentracija plazmoje, todėl jų reikia vengti (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Pacientai, sergantys antifosfolipidiniu sindromu

Tiesioginio poveikio geriamieji antikoagulantai (TPGA), įskaitant dabigatraną eteksilatą, nerekomenduojami pacientams, kuriems praeityje yra buvusi trombozė ir kuriems nustatytas antifosfolipidinis sindromas. Ypač pacientams, kuriems nustatytas trigubas teigiamas rezultatas (vilkligės antikoaguliantas, antikardiolipininiai antikūnai ir antikūnai prieš beta 2- glikoproteiną I), gydymas TPGA gali būti susijęs su didesniu pasikartojančių trombozinių įvykių dažniu, palyginti su gydymu vitamino K antagonistais.

Miokardo infarktas (MI)

III fazės tyrime RE-LY (IPPV, žr. 5.1 skyrių) bendras MI dažnis buvo 0,82, 0,81 ir 0,64 % per metus dabigatrano eteksilato 110 mg du kartus per parą, dabigatrano eteksilato 150 mg du kartus per parą ir varfarino, atitinkamai 29 % ir 27 % didesnę santykinę riziką, palyginti su varfarinu.

Nepriklausomai nuo gydymo, didžiausia absoliuti MI rizika buvo stebima šiuose pogrupiuose, kurių santykinė rizika buvo panaši: pacientams, kuriems anksčiau buvo įvykęs MI, ≥ 65 metų pacientams, sergantiems cukriniu diabetu arba vainikinių arterijų liga, pacientams, kurių kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija < 40 %, ir pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas. Be to, didesnė MI rizika nustatyta pacientams, kartu vartojantiems ASA ir klopidogrelį arba tik klopidogrelį.

Trijuose aktyviai kontroliuojamuose III fazės GVT/PE tyrimuose buvo užregistruotas didesnis MI dažnis pacientams, kuriems buvo skiriamas dabigatranas eteksilatas, nei tiems, kuriems buvo skiriamas varfarinas: 0,4 %, palyginti su 0,2 % trumpalaikiuose RE-COVER ir RE-COVER II tyrimuose, ir 0,8 %, palyginti su 0,1 % ilgalaikiame RE-MEDY tyrimu. Šiame tyrimu šis padidėjimas buvo statistiškai reikšmingas ($p=0,022$).

RE-SONATE tyrimu, kuriame dabigatranas eteksilatas buvo lyginamas su placebu, MI dažnis buvo 0,1 %.

pacientams, gavusiems dabigatrano eteksilato, ir 0,2 proc. pacientams, gavusiems placebo.

Aktyviu vėžiu sergantys pacientai (GVT/PE, vaikų VTE)

Pacientų, sergančių aktyviu vėžiu, GVT/PE veiksmingumas ir saugumas nenustatytas. Duomenų apie veiksmingumą ir saugumą aktyviu vėžiu sergantiems pacientams vaikams yra nedaug.

Vaikų populiacija

Kai kuriems labai specifiniams vaikų pacientams, pvz., pacientams, sergantiems plonosios žarnos ligomis, kai gali būti sutrikdyta absorbcija, reikėtų apsvarstyti antikoagulianto, vartojamo parenteriniu būdu, vartojimo galimybę.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Nešiklių sąveika

Dabigatranas eteksilatas yra išstūmimo nešiklio P-gp substratas. Kartu vartojant P-gp inhibitorių (žr. 8 lentelę), tikėtina, kad padidės dabigatrano koncentracija plazmoje.

Jei kitaip konkrečiai neprašyta, vartojant dabigatraną kartu su stipriais P-gp inhibitoriais, būtina atidžiai stebėti klinikinę būklę (stebėti dėl kraujavimo ar anemijos požymių). Derinant su kai kuriais P-gp inhibitoriais gali prireikti mažinti dozę (žr. 4.2, 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

8 lentelė. Nešiklio sąveika.

<u>P-gp inhibitoriai</u>	
<i>Draudžiama vartoti kartu (žr. 4.3 skyrių)</i>	
Ketokonazolas	Ketokonazolas bendrasis dabigatrano $AUC_{0-\infty}$ ir C_{max} vertes padidino 2,38 karto ir 2,35 karto po vienkartinės geriamosios 400 mg dozės ir atitinkamai 2,53 karto ir 2,49 karto po daugkartinės geriamosios 400 mg ketokonazolo dozės vieną kartą per parą.
Dronedaronas	Kai dabigatranas eteksilatas ir dronedaronas buvo skiriami tuo pačiu metu, bendras $AUC_{0-\infty}$ ir C_{max} padidėjo atitinkamai apie 2,4 ir 2,3 karto po kartotinių 400 mg dronedarono dozių, o po vienkartinės 400 mg dronedarono dozės – atitinkamai apie 2,1 ir 1,9 karto.
Itrakonazolas, Ciklosporinas	Remiantis <i>in vitro</i> rezultatais, galima tikėtis panašaus poveikio kaip ir ketokonazolo atveju.

Glekapreviras / pibrentasvirus	Nustatyta, kad kartu vartojant dabigatrano eteksilato ir P-gp inhibitoriaus glekapreviro/pibrentasviro fiksuotų dozių derinį didėja dabigatrano ekspozicija ir gali padidėti kraujavimo riziką.
<u>Nerekomenduojama naudoti kartu</u>	
Takrolimuzas	<i>In vitro</i> nustatyta, kad takrolimas turi panašaus lygio slopinamąjį poveikį P-gp, kaip ir vartojant itrakonazolą ir ciklosporiną. Dabigatranas eteksilatas nebuvo kliniškai tirtas kartu su takrolimuzu. Tačiau ribotų klinikinių duomenų su kito P-gp substrato (everolimuso), rodo, kad takrolimuzo sukeltas P-gp slopinimas yra silpnesnis nei stiprių P-gp inhibitorių.
<u>Vartoti kartu reikia atsargiai (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius)</u>	
Verapamilis	Kai dabigatranas eteksilatas (150 mg) buvo vartojamas kartu su geriamuoju verapamilium, dabigatrano C_{max} ir AUC padidėjo, tačiau šio pokyčio dydis skiriasi priklausomai nuo vartojimo laiko ir verapamilio farmacinės formos (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Didžiausias dabigatrano poveikio padidėjimas buvo pastebėtas vartojant pirmąjį verapamilio tiesioginio atpalaidavimo preparato dozę, kuri buvo išgerta likus vienai valandai iki dabigatrano eteksilato vartojimo (C_{max} padidėjo maždaug 2,8 karto, o AUC – maždaug 2,5 karto). Poveikis palaipsniui mažėjo skiriant pailginto atpalaidavimo preparatais (C_{max} padidėjo apie 1,9 karto, o AUC - apie 1,7 karto) arba skiriant kelias verapamilio dozes (C_{max} padidėjimas apie 1,6 karto, o AUC - apie 1,5 karto). Nepastebėta reikšmingos sąveikos, kai verapamilis buvo skiriamas praėjus 2 valandoms po dabigatrano eteksilato (C_{max} padidėjo apie 1,1 karto, o AUC - apie 1,2 karto). Tai paaiškinama visiška dabigatrano absorbcija po 2 valandų.
Amjodaronas	Dabigatrano eteksilato vartojant kartu su vienkartinę geriamąją 600 mg amjodarono doze, amjodarono ir jo aktyvaus metabolito DEA absorbcijos mastas ir greitis iš esmės nepakitė. Dabigatrano AUC ir C_{max} padidėjo atitinkamai apie 1,6 ir 1,5 karto. Atsižvelgiant į ilgą amjodarono pusinės eliminacijos laiką, sąveikos galimybė gali egzistuoti kelias savaites po amjodarono vartojimo nutraukimo (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).
Chinidinas	Chinidino buvo skiriama po 200 mg dozė kas antrą valandą iki bendros 1 000 mg dozės. Dabigatranas eteksilatas buvo skiriamas du kartus per parą 3 dienas iš eilės, 3 dienas kartu su chinidinu arba be jo. Dabigatrano $AUC\tau_{ss}$ ir $C_{max,ss}$ vidutiniškai padidėjo atitinkamai 1,53 ir 1,56 karto, kai kartu buvo vartojamas chinidinas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).
Klaritromicinas	Kai klaritromicinas (500 mg du kartus per parą) buvo skiriamas kartu su dabigatranu eteksilatu sveikiems savanoriams, AUC padidėjo maždaug 1,19 karto, o C_{max} padidėjo maždaug 1,15 karto.

Tikagreloras	<p>Kai kartu buvo vartojama vienkartinė 75 mg dabigatrano eteksilato dozė kartu su 180 mg tikagreloro įsotinamąja doze, dabigatrano AUC ir C_{max} padidėjo atitinkamai 1,73 ir 1,95 karto. Po daugkartinių 90 mg tikagreloro dozių per parą dabigatrano poveikis C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai 1,56 karto ir 1,46 karto.</p> <p>Kartu vartojant 180 mg tikagreloro ir 110 mg dabigatrano eteksilato įsotinamąją dozę (nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai), dabigatrano AUC$_{\tau,ss}$ ir $C_{max,ss}$ padidėjo 1,49 karto ir 1,65 karto, palyginti su atskirai vartojamu dabigatrano eteksilatu.</p> <p>Kai 180 mg tikagreloro įsotinamąja doze buvo vartota praėjus 2 valandoms po 110 mg dabigatrano eteksilato (nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai), dabigatrano AUC$_{\tau,ss}$ ir $C_{max,ss}$ padidėjo atitinkamai 1,27 ir 1,23 karto, palyginti su vien tik dabigatrano eteksilatu. Toks pakopinis vartojimas yra rekomenduojamas pradėdant vartoti tikagrelorą su įsotinamąja doze.</p> <p>Kartu vartojant 90 mg tikagreloro per parą (palaikomoji dozė) su 110 mg dabigatrano eteksilato padidino koreguotą dabigatrano AUC$_{\tau,ss}$ ir $C_{max,ss}$ 1,26 karto ir 1,29 karto, lyginant su vien tik dabigatrano eteksilatu.</p>
Pozakonazolas	<p>Pozakonazolas taip pat šiek tiek slopina P-gp, tačiau kliniškai nebuvo tirtas. Dabigatraną eteksilatą vartojant kartu su pozakonazolu, reikia būti atsargiems.</p>
<u>P-gp induktoriai</u>	
<i>Reikia vengti vartoti kartu.</i>	
<p>pvz., rifampicinas, Jonažolė (Hypericum perforatum), karbamazepinu arba fenitoinu</p>	<p>Tikimasi, kad vartojant kartu sumažės dabigatrano koncentracijos.</p> <p>Ištirto induktoriaus rifampicino 600 mg dozės, vartojamos vieną kartą per parą 7 paras iš eilės, vartojimas prieš pradėdant gydyti dabigatrano eteksilatu, bendro dabigatrano didžiausią koncentraciją kraujo plazmoje ir bendrą ekspoziciją sumažino atitinkamai 65,5 % ir 67 %.</p> <p>Indukcinis poveikis sumažėjo, todėl 7 parą po gydymo rifampicinu nutraukimo dabigatrano ekspozicija buvo artima įprastai. Dar po 7 parų biologinio prieinamumo didėjimo nebebuvo pastebėta.</p>
<u>Proteazės inhibitoriai, pvz., ritonaviras</u>	
<i>Nerekomenduojama vartoti kartu</i>	
<p>pvz., ritonaviras ir jų deriniai su kitomis proteazėmis inhibitoriais</p>	<p>Jie veikia P-gp (kaip inhibitorius arba induktorius). Jie nebuvo tirti ir todėl jų nerekomenduojama vartoti kartu su dabigatrano eteksilatu.</p>
<u>P-gp substratas</u>	
Digoksinas	<p>Atlikus tyrimą su 24 sveikais asmenimis, kai dabigatranas eteksilatas buvo vartojamas kartu su digoksinu, digoksino ir kliniškai reikšmingų dabigatrano ekspozicijos pokyčių nepastebėta.</p>

Antikoagulantai ir trombocitų agregaciją mažinantys vaistiniai preparatai

Nėra patirties arba ji ribota, kai kartu su dabigatrano eteksilatu vartojami šie vaistiniai preparatai, kurie

gali padidinti kraujavimo riziką: antikoagulantai, tokie kaip nefrakcionuotas heparinas (NFH), mažos molekulinės masės heparinai (MMMH) ir heparino dariniai (fondaparinuksas, dezirudinas), trombolitiniai vaistiniai preparatai ir vitamino K antagonistai, rivaroksabanas ar kiti geriamieji antikoagulantai (žr. 4 skyrių).3 skyrių), ir trombocitų agregaciją mažinančius vaistinius preparatus, tokius kaip GPIIb/IIIa receptorių antagonistai, tiklopidinas, prazugrelis, tikagreloras, dekstranas ir sulfinpirazonas (žr. 4.4 skyrių).

Remiantis III fazės tyrimo RE-LY (žr. 5.1 skyrių) duomenimis, pastebėta, kad kartu vartojant kitus geriamuosius ar parenterinius antikoagulantus maždaug 2,5 karto padidėja didelių kraujavimų dažnis tiek vartojant dabigatraną eteksilatą, tiek varfariną, daugiausia susijęs su situacijomis, kai vienas antikoaguliantas keičiamas kitu (žr. 4.3 skyrių). Be to, kartu vartojant antitrombocitinius vaistinius preparatus, ASR ar klopidogrelis, tiek su dabigatranu eteksilatu, tiek su varfarinu didelių kraujavimų dažnis padidėja maždaug dvigubai (žr. 4.4 skyrių).

NFH gali būti skiriamas dozėmis, reikalingomis centrinės venos ar arterijos atviram kateteriui palaikyti, arba atliekant prieširdžių virpėjimo kateterinę abliaciją (žr. 4.3 skyrių).

9 lentelė: Sąveika su antikoagulantais ir trombocitų agregaciją mažinančiais vaistiniais preparatais.

NVPNU	Nustatyta, kad trumpalaikės analgezijos metu vartojamas NVPNU nesusiję su padidėjusi kraujavimo rizika, kai vaistas vartojamas kartu su dabigatranu eteksilatu. RE-LY tyrime nustatyta, kad vartojant NVPNU nuolat, tiek su dabigatranu eteksilatu, tiek su varfarinu, kraujavimo rizika padidėjo maždaug 50 %.
Klopidogrelis	Jauniems sveikiems savanoriams vyrams, dabigatraną eteksilato ir klopidogrelis vartojimas kartu nepadidino kapiliarinio kraujavimo laiko, palyginti su monoterapija klopidogreliu. Be to, dabigatranu $AUC_{\tau,ss}$ ir $C_{max,ss}$ bei koaguliacijos rodikliai, rodantys dabigatranu poveikį, arba trombocitų agregacijos slopinimas, kaip klopidogrelis poveikio rodiklis, iš esmės nepakito, lyginant kombinuotą gydymą ir atitinkamą monoterapiją. Vartojant 300 mg arba 600 mg klopidogrelis įsotinamąją dozę, dabigatranu $AUC_{\tau,ss}$ ir $C_{max,ss}$ padidėjo apie 30- 40 % (žr. 4.4 skyrių).
ASR	Kartu vartojant ASR ir 150 mg dabigatranu eteksilato du kartus per parą, gali padidėti bet kokio kraujavimo rizika padidėjo nuo 12 % iki 18 % ir 24 %, atitinkamai vartojant 81 mg ir 325 mg ASR (žr. 4.4 skyrių).
MMMH	MMMH, tokių kaip enoksaparinas, ir dabigatranu eteksilato vartojimas kartu nebuvo specialiai tirtas. Perėjus nuo 3 parų gydymo vieną kartą per parą 40 mg enoksaparinu po odą, praėjus 24 valandoms po paskutinės enoksaparinu dozės, dabigatranu ekspozicija buvo šiek tiek mažesnė nei vartojant tik dabigatraną eteksilatą (vienkartinę 220 mg dozę). Didėsni anti-FXa/FIIa aktyvumas pastebėtas po dabigatranu eteksilato vartojimo su enoksaparinu prieš gydymą, palyginti su aktyvumu po gydymo vien tik dabigatranu eteksilatu. Manoma, kad tai susiję su gydymo enoksaparinu perkeliamu poveikiu ir laikoma kliniškai nereikšminga. Kitų su dabigatranu susijusių antikoaguliacinių tyrimų rezultatai reikšmingai nepakito prieš gydymą enoksaparinu.

Kitos sąveikos

10 lentelė: Kitos sąveikos.

Selektyvūs serotoninu reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) arba selektyvūs serotoninu ir norepinefrinu reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI)	
SSRI, SNRI	SSRI ir SNRI didino kraujavimo riziką RE-LY visose gydymo grupėse,
<u>Medžiagos, darančios įtaką skrandžio pH</u>	

Pantoprazolas	Dabigatrano eteksilato vartojant kartu su pantoprazolu, dabigatrano AUC sumažėjo maždaug 30 %. Klinikinių tyrimų metu pantoprazolas ir kiti protonų siurblio inhibitoriai (PSI) buvo vartojami kartu su dabigatrano eteksilatu, ir neatrodo, kad kartu vartojami PSI mažintų dabigatrano eteksilato veiksmingumą.
Ranitidinas	Ranitidino vartojimas kartu su dabigatrano eteksilatu neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio dabigatrano absorbcijos mastui.

Sąveikos, susijusios su dabigatrano eteksilatu ir dabigatrano metaboliniu profiliu

Dabigatranas eteksilatas ir dabigatranas nėra metabolizuojami citochromo P450 sistemoje ir neturi *in vitro* poveikis žmogaus citochromo P450 fermentams. Todėl su dabigatranu susijusios vaistinių preparatų sąveikos nesitikima.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik su suaugusiaisiais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Gydymo dabigatrano eteksilatu metu vaisingos moterys turi vengti nėštumo.

Nėštumas

Duomenų apie dabigatrano eteksilato vartojimą nėščioms moterims yra nedaug. Tyrimai su gyvūnais parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Potenciali rizika žmonėms nežinoma. dabigatrano eteksilato negalima vartoti nėštumo metu, išskyrus atvejus, kai tai neabejotinai būtina.

Žindymas

Klinikinių duomenų apie dabigatrano poveikį kūdikiams žindymo laikotarpiu nėra. Gydymo dabigatrano eteksilatu metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų apie žmones nėra.

Tyrimų su gyvūnais metu buvo pastebėtas poveikis patelių vaisingumui, t. y. sumažėjo implantacijų skaičius ir padaugėjo priešimplantacinių praradimų, kai vaistinis preparatas buvo vartojamas 70 mg/kg (5 kartus didesnė ekspozicija plazmoje, palyginti su pacientais). Kitokio poveikio patelių vaisingumui nepastebėta. Poveikio vyrų vaisingumui nepastebėta. Taikant toksiškas motinoms dozes (kurios atitinka 5-10 kartų didesnę ekspoziciją plazmoje, palyginti su pacientais), žiurkėms ir triušiams buvo pastebėtas vaisiaus kūno masės ir embriofoetalinio gyvybingumo sumažėjimas bei vaisiaus variacijų padidėjimas. Prenatalinio ir postnatalinio tyrimo metu vaisiaus mirtingumo padidėjimas buvo stebimas, kai dozės buvo toksiškos motinoms (dozė, atitinkanti 4 kartus didesnę ekspoziciją plazmoje nei stebėtas pacientams).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dabigatranas eteksilatas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų metu iš viso buvo įvertinti maždaug 64 000 pacientų; iš jų maždaug 35 000 pacientų buvo gydomi dabigatrano eteksilatu. Iš viso nepageidaujamų reakcijų pasireiškė 22 % pacientų, sergančių prieširdžių virpėjimu, kuriems buvo taikoma insulto ir sisteminės embolijos profilaktika (ilgalaikis gydymas iki 3 metų), 14 % pacientų, gydytų dėl GVT/PE, ir 15 % pacientų, kuriems buvo taikoma GVT/PE profilaktika.

Dažniausiai pranešama apie kraujavimą, kuris pasireiškia maždaug 16,6 % pacientų, sergančių prieširdžių virpėjimu ir kuriems buvo taikoma ilgalaikė insulto ir sisteminės embolijos profilaktika, ir 14,4 % suaugusių pacientų, gydomų dėl GVT/PE. Be to, kraujavimas pasireiškė 19,4 % pacientų, dalyvavusių GVT/PE profilaktikos tyrime RE-MEDY (suaugusiems pacientams), ir 10,5 % pacientų, dalyvavusių GVT/PE profilaktikos tyrime RE-SONATE (suaugusiems pacientams).

Kadangi pagal tris indikacijas gydomų pacientų populiacijos nėra palyginamos, o kraujavimo atvejai pasiskirstę keliose organų sistemų klasėse (OSK), apibendrintas didelio ir bet kokio kraujavimo aprašymas yra suskirstytas pagal indikacijas ir pateikiamas toliau esančiose 12- 15 lentelėse.

Nors klinikinių tyrimų metu šis reiškinys pasireiškė retai, tačiau, nepriklausomai nuo vietos, gali pasireikšti didelis ar sunkus kraujavimas, kuris gali sukelti neįgalumą, pavojų gyvybei ar net mirtį.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

11 lentelėje pateikiamos tyrimais nustatytos nepageidaujamos reakcijos ir duomenys po pateikimo į rinką pagal indikacijas tromboembolinio insulto ir sisteminės embolijos profilaktika pacientams, sergantiems prieširdžių virpėjimu, GVT/PE gydymas ir GVT/PE profilaktika. Jie suskirstyti pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnį, kuris apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

11 lentelė: Nepageidaujamos reakcijos.

	Dažnis	
OSK / Nepageidaujamas terminas.	Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika pacientams, sergantiems prieširdžių virpėjimu	GVT/PE gydymas ir GVT/PE prevencija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Anemija	Dažnas	Nedažnas
Sumažėjęs hemoglobino kiekis	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Trombocitopenija	Nedažnas	Retas
Sumažėjęs hematokritas	Retas	Dažnis nežinomas
Neutropenija	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Agranulocitozė	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimas		
Padidėjęs jautrumas vaistiniams preparatams	Nedažnas	Nedažnas
Išbėrimas	Nedažnas	Nedažnas
Niežėjimas	Nedažnas	Nedažnas
Anafilaksinė reakcija	Retas	Retas
Angioneurozinė edema	Retas	Retas

Dilgėlinė	Retas	Retas
Bronchų spazmas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai		
Intrakranijinis kraujavimas	Nedažnas	Retas
Kraujagyslių sutrikimai		
Hematomos	Nedažnas	Nedažnas
Kraujavimas	Nedažnas	Nedažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
Kraujavimas iš nosies	Dažnas	Dažnas
Atsikosėjimas krauju	Nedažnas	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai		
Kraujavimas iš skrandžio ir žarnyno	Dažnas	Dažnas
Pilvo skausmas	Dažnas	Nedažnas
Viduriavimas	Dažnas	Nedažnas
Dispepsija	Dažnas	Dažnas
Pykinimas	Dažnas	Nedažnas
Kraujavimas iš tiesiosios žarnos	Nedažnas	Dažnas
Kraujavimas iš hemorojaus	Nedažnas	Nedažnas
Skrandžio ir žarnyno opa, įskaitant stemplės opa	Nedažnas	Nedažnas
Gastroezofagitas	Nedažnas	Nedažnas
Gastroezofaginio reflukso liga	Nedažnas	Nedažnas
Vėmimas	Nedažnas	Nedažnas
Disfagija	Nedažnas	Retas
Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai		
Kepenų funkcijos sutrikimas/ Kepenų funkcijos tyrimas nenormalus	Nedažnas	Nedažnas
Alanino aminotferazės aktyvumo padidėjimas	Nedažnas	Nedažnas
Aspartato aminotferazės aktyvumo padidėjimas	Nedažnas	Nedažnas
Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas	Retas	Nedažnas
Hiperbilirubinemija	Retas	Dažnis nežinomas
Odos ir poodinio audinio sutrikimas		
Kraujavimas į odą	Dažnas	Dažnas
Alopecija	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
Hemartrozė	Retas	Nedažnas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		
Kraujavimas iš lytinių ir šlapimo organų, įskaitant hematuriją	Dažnas	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimas		
Kraujavimas iš injekcijos vietos	Retas	Retas
Kraujavimas iš kateterio vietos	Retas	Retas

Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrinės komplikacijos		
Trauminis kraujavimas	Retas	Nedažnas
Kraujavimas iš pjūvio vietos	Retas	Retas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kraujavimo reakcijos

Dėl farmakologinio veikimo būdo dabigatrano eteksilato vartojimas gali būti susijęs su padidėjusia slapto ar atviro kraujavimo iš bet kurio audinio ar organo rizika. Požymiai, simptomai ir sunkumas (įskaitant mirtiną baigtį) skirsis priklausomai nuo kraujavimo ir (arba) anemijos vietos ir laipsnio ar masto. Klinikinių tyrimų metu ilgalaikio gydymo dabigatrano eteksilatu metu, palyginti su gydymu VKA, dažniau buvo pastebėti kraujavimai iš gleivinės (pvz., virškinamojo trakto, šlapimo ir lytinių organų). Taigi, be tinkamos klinikinės priežiūros, slaptam kraujavimui nustatyti vertingas ir laboratorinis hemoglobino ir hematokrito tyrimas. Kraujavimo rizika gali būti didesnė tam tikroms pacientų grupėms, pvz. pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ir (arba) kurie kartu gydomi hemostazę veikiančiais vaistiniais preparatais arba stipriais P-gp inhibitoriais (žr. 4.4 skyrių "Kraujavimo rizika"). Kraujavimo komplikacijos gali pasireikšti silpnumu, blyškumu, galvos svaigimu, galvos skausmu arba nepaaiškinamu patinimu, dusuliu ir nepaaiškinamu šoku.

Pranešta apie žinomas kraujavimo komplikacijas, tokias kaip raumenų guolio ankštumo sindromas (*angl. compartment syndrome*) ir ūminis inkstų nepakankamumas dėl hipoperfuzijos ir antikoagulantų sukeltos nefropatijos pacientams, turintiems predisponuojančių rizikos veiksnių, vartojant dabigatraną eteksilatą. Todėl vertinant bet kurio antikoaguliantais gydomo paciento būklę reikia atsižvelgti į kraujavimo galimybę. Suaugusiems pacientams nekontroliuojamo kraujavimo atveju galima naudoti specifinį dabigatrano reversinį vaistinį preparatą - idarucizumabą (žr. 4.9 skyrių).

Suaugusių pacientų, sergančių su vožtuvo liga nesusijusiu prieširdžių virpėjimu ir turinčių vieną ar daugiau rizikos veiksnių (IPPV), insulto ir sisteminės embolijos profilaktika

12 lentelėje pateikiami kraujavimo atvejai, suskirstyti į didelius ir bet kokius kraujavimus pagrindinio tyrimo, skirto tromboembolinio insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai pacientams, sergantiems prieširdžių virpėjimu, metu.

12 lentelė. Kraujavimo atvejai atliekant tromboembolinio insulto ir sisteminės embolijos profilaktikos tyrimą pacientams, sergantiems prieširdžių virpėjimu.

	Dabigatranas eteksilatas 110 mg du kartus per dieną	Dabigatranas eteksilatas 150 mg du kartus per dieną	Varfarinas
Atsitiktinės atrankos būdu atrinkti asmenys	6 015	6 076	6 022
Didelis kraujavimas	347 (2.92 %)	409 (3.40 %)	426 (3.61 %)
Intrakranijinis kraujavimas	27 (0.23 %)	39 (0.32 %)	91 (0.77 %)
Kraujavimas iš skrandžio ar žarnyno	134 (1.13 %)	192 (1.60 %)	128 (1.09 %)
Mirtinas kraujavimas	26 (0.22 %)	30 (0.25 %)	42 (0.36 %)
Nedidelis kraujavimas	1 566 (13.16 %)	1 787 (14.85 %)	1 931 (16.37 %)
Bet koks kraujavimas	1 759 (14.78 %)	1 997 (16.60 %)	2 169 (18.39 %)

Tiriamiesiems, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas dabigatranas eteksilatas po 110 mg du kartus per parą arba 150 mg du kartus per parą, buvo reikšmingai mažesnė gyvybei pavojingų kraujavimų ir intrakranijinio kraujavimo rizika, palyginti su varfarinu [$p < 0,05$]. Abiejų dozių stiprumo dabigatrano

eteksilato statistiškai reikšmingai mažesnis buvo ir bendras kraujavimų dažnis. Tiriamiesiems, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo skiriama 110 mg dabigatrano eteksilato du kartus per parą, didelių kraujavimų rizika buvo reikšmingai mažesnė, palyginti su varfarinu (rizikos santykis 0,81 [p = 0,0027]). Asmenims, kuriems randomizuotai buvo skiriama 150 mg dabigatrano eteksilato du kartus per parą, didelių kraujavimų iš skrandžio ir žarnyno rizika buvo reikšmingai didesnė, palyginti su varfarinu (pavojaus santykis 1,48 [p=0,0005]. Šis poveikis pirmiausia pasireiškė ≥ 75 metų pacientams. Klinikinė dabigatrano nauda, susijusi su insulto ir sisteminės embolijos profilaktika bei sumažėjusia ICH rizika, palyginti su varfarinu, išlieka įvairiuose atskiruose pogrupiuose, pavyzdžiui, inkstų funkcijos sutrikimo, amžiaus, kartu vartojamų vaistinių preparatų, pavyzdžiui, antitrombocitinių ar P-gp inhibitorių, atžvilgiu. Nors tam tikriems pacientų pogrupiams, gydant antikoagulantais, yra didesnė didelio kraujavimo rizika, tačiau didesnė kraujavimo rizika dėl dabigatrano yra susijusi su kraujavimu iš skrandžio ir žarnyno, kuris paprastai pasireiškia per pirmuosius 3- 6 mėnesius nuo gydymo dabigatrano eteksilatu pradžios.

Suaugusiųjų GVT ir PE gydymas bei pasikartojančios GVT ir PE profilaktika (GVT/PE) gydymas

13 lentelėje pateikiami kraujavimo atvejai, patirti atliekant jungtinius pagrindinius tyrimus RE-COVER ir RE-COVER II, kuriuose buvo tiriamas GVT ir PE gydymas. Apibendrintuose tyrimuose pirminės vertinamosios baigtys - didelis kraujavimas, didelis ar kliniškai reikšmingas kraujavimas ir bet koks kraujavimas - buvo reikšmingai mažesni nei varfarino, esant nominaliam 5 % alfa lygiui.

13 lentelė. Kraujavimo atvejai tyrimuose RE-COVER ir RE-COVER II, kuriuose buvo tiriamas GVT ir PE gydymas.

	Dabigatranas eteksilatas 150 mg du kartus per parą	Varfarinas	Rizikos santykis, palyginti su varfarinas (95 % pasikliautinis intervalas)
I saugumo analizę įtraukti pacientai	2 456	2 462	
Didelio kraujavimo atvejai	24 (1.0 %)	40 (1.6 %)	0.60 (0.36, 0.99)
Intrakranijinis kraujavimas	2 (0.1 %)	4 (0.2 %)	0.50 (0.09, 2.74)
Didelis kraujavimas iš virškinimo trakto	10 (0.4 %)	12 (0.5 %)	0.83 (0.36, 1.93)
Gyvybei pavojingas kraujavimas	4 (0.2 %)	6 (0.2 %)	0.66 (0.19, 2.36)
Didelio kraujavimo įvykiai / kliniškai svarbūs kraujavimai	109 (4.4 %)	189 (7.7 %)	0.56 (0.45, 0.71)
Bet koks kraujavimas	354 (14.4 %)	503 (20.4 %)	0.67 (0.59, 0.77)
Bet koks kraujavimas iš VT	70 (2.9 %)	55 (2.2 %)	1.27 (0.90, 1.82)

Abiejų gydymo grupių atveju kraujavimo reiškiniai skaičiuojami nuo pirmosios dabigatrano eteksilato arba varfarino dozės vartojimo po to, kai buvo nutrauktas parenterinis gydymas (tik geriamojo gydymo laikotarpis). Tai apima visus kraujavimo atvejus, kurie įvyko gydymo dabigatrano eteksilatu metu. Įtraukiami visi kraujavimo reiškiniai, įvykę gydymo varfarinu metu, išskyrus tuos, kurie įvyko sutapimo tarp gydymo varfarinu ir gydymo parenteraliniu būdu laikotarpiu.

14 lentelėje pateikiami kraujavimo atvejai, susiję su pagrindiniu tyrimu RE-MEDY, kurio metu buvo tikrinama GVT ir PE profilaktika. Kai kurie kraujavimo atvejai (didelio kraujavimo reiškiniai / kliniškai reikšmingo kraujavimo reiškiniai; bet koks kraujavimas) buvo reikšmingai mažesni, esant nominaliam 5 % alfa lygiui, pacientams, gavusiems dabigatraną eteksilatą, palyginti su varfariną gavusiais pacientais.

14 lentelė. Kraujavimo atvejai atliekant tyrimą RE-MEDY, kurio metu buvo tikrinama giliųjų

venų trombozės ir PE profilaktika.

	Dabigatranas eteksilatas 150 mg du kartus per parą	Varfarinas	Rizikos santykis su varfarinas (95% pasikliautinis intervalas)
Gydomi pacientai	1 430	1 426	
Kraujavimo iš Majory įvykiai	13 (0.9 %)	25 (1.8 %)	0.54 (0.25, 1.16)
Intrakranijinis kraujavimas	2 (0.1 %)	4 (0.3 %)	Neįmanoma apskaičiuoti*
Didelis kraujavimas iš virškinimo trakto	4 (0.3%)	8 (0.5%)	Neįmanoma apskaičiuoti*
Gyvybei pavojingas kraujavimas	1 (0.1 %)	3 (0.2 %)	Neįmanoma apskaičiuoti*
Didelis kraujavimas / kliniškai svarbūs kraujavimai	80 (5.6 %)	145 (10.2 %)	0.55 (0.41, 0.72)
Bet koks kraujavimas	278 (19.4 %)	373 (26.2 %)	0.71 (0.61, 0.83)
Bet koks kraujavimas iš VT	45 (3.1%)	32 (2.2%)	1.39 (0.87, 2.20)

*RS neįmanoma įvertinti, nes nėra įvykio nei vienoje iš kohortų ir (arba) gydymo grupių

15 lentelėje pateikiami kraujavimo atvejai, susiję su pagrindiniu tyrimu RE-SONATE, kurio metu buvo tikrinama giliųjų venų trombozės ir PE profilaktika. Bendras didelio kraujavimo reiškinų ir kliniškai reikšmingo kraujavimo reiškinų dažnis ir bet kokio kraujavimo dažnis buvo reikšmingai mažesnis, esant nominaliam alfa lygiui 5 %, pacientams, gavusiems placebo, palyginti su pacientais, gavusiais dabigatrano eteksilato.

15 lentelė. Kraujavimo atvejai atliekant tyrimą RE-SONATE, kurio metu buvo tiriama giliųjų venų trombozės ir PE profilaktika.

	Dabigatranas eteksilatas 150 mg du kartus per parą	Placebas	Rizikos santykis palyginti su placebu (95 % pasikliautinis intervalas)
Gydomi pacientai	684	659	
Didelio kraujavimo atvejai	2 (0.3 %)	0	Ne apskaičiuojamas*
Intrakranijinis kraujavimas	0	0	Ne apskaičiuojamas*
Didelis kraujavimas iš virškinimo trakto	2 (0.3%)	0	Ne apskaičiuojamas*
Gyvybei pavojingas kraujavimas	0	0	Ne apskaičiuojamas*
Didelio kraujavimo atvejai kliniškai reikšmingi kraujavimai	36 (5.3 %)	13 (2.0 %)	2.69 (1.43, 5.07)
Bet koks kraujavimas	72 (10.5 %)	40 (6.1 %)	1.77 (1.20, 2.61)
Bet koks kraujavimas iš VT	5 (0.7%)	2 (0.3%)	2.38 (0.46, 12.27)

*RS neįmanoma įvertinti, nes nė viename iš gydymo būdų nebuvo įvykio

Agranulocitozė ir neutropenija

Vartojant dabigatraną eteksilatą poregistraciniu laikotarpiu, labai retai pastebėta agranulocitozė ir neutropenija. Kadangi apie nepageidaujamas reakcijas pranešama po pateikimo į rinką vykdomos priežiūros metu iš neaiškaus dydžio populiacijos, neįmanoma patikimai nustatyti jų dažnio. Apskaičiuota, kad pranešimų apie agranulocitozę dažnis yra 7 įvykiai per 1 mln. pacientų metų, o apie neutropeniją - 5 įvykiai per 1 mln. pacientų metų.

Vaikų populiacija

Dabigatrano eteksilato saugumas gydant VTE ir vykdant pasikartojančios VTE profilaktiką vaikams buvo tiriamas atliekant du III fazės tyrimus (DIVERSITY ir 1160.108). Iš viso dabigatrano eteksilatu buvo gydomi 328 pacientai vaikai. Pacientams buvo skiriamos pagal amžių ir svorį pakoreguotos ir jų amžių atitinkančios dabigatrano eteksilato farmacinės formos dozės.

Apskritai tikimasi, kad vaikų saugumo profilis bus toks pat kaip ir suaugusiųjų.

Iš viso 26 % vaikų pacientų, gydytų dabigatrano eteksilatu nuo VTE ir pasikartojančios VTE profilaktikai, pasireiškė nepageidaujamų reakcijų.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

16 lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos atliekant VTE gydymo, ir pakartotinės VTE profilaktika pacientams vaikams. Jos suklasifikuotos pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnį, kuris apibūdinamas taip : labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

16 lentelė: Nepageidaujamos reakcijos.

	Dažnis
OSK / Pageidaujamas terminas.	Vaikų VTE gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Anemija	Dažnas
Sumažėjęs hemoglobino kiekis	Nedažnas
Trombocitopenija	Dažnas
Sumažėjęs hematokritas	Nedažnas
Neutropenija	Nedažnas
Agranulocitozė	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimas	
Padidėjęs jautrumas vaistiniams preparatams	Nedažnas
Išbėrimas	Dažnas
Niežėjimas	Nedažnas
Anafilaksinė reakcija	Dažnis nežinomas
Angioneurozinė edema	Dažnis nežinomas
Dilgėlinė	Dažnas
Bronchų spazmas	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	
Intrakranijinis kraujavimas	Nedažnas
Kraujagyslių sutrikimai	
Hematomos	Dažnas
Kraujavimas	Dažnis nežinomas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Kraujavimas iš nosies	Dažnas
Atsikosėjimas krauju	Nedažnas

Virškinimo trakto sutrikimai	
Kraujavimas iš skrandžio ir žarnyno	Nedažnas
Pilvo skausmas	Nedažnas
Viduriavimas	Dažnas
Dispepsija	Dažnas
Pykinimas	Dažnas
Kraujavimas iš tiesiosios žarnos	Nedažnas
Kraujavimas iš hemorojaus	Dažnis nežinomas
Skrandžio ir žarnyno opa, įskaitant stemplės opa	Dažnis nežinomas
Gastroezofagitas	Nedažnas
Gastroezofaginio reflukso liga	Dažnas
Vėmimas	Dažnas
Disfagija	Nedažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Kepenų funkcijos sutrikimas / Kepenų funkcijos tyrimų duomenys nenormalus	Dažnis nežinomas
Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas	Nedažnas
Aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Nedažnas
Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas	Dažnas
Hiperbilirubinemija	Nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimas	
Kraujavimas į odą	Nedažnas
Alopecija	Dažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Hemartrozė	Dažnis nežinomas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Kraujavimas iš lytinių ir šlapimo organų, įskaitant hematuriją	Nedažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Kraujavimas iš injekcijos vietos	Dažnis nežinomas
Kraujavimas iš kateterio vietos	Dažnis nežinomas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrinės komplikacijos	
Trauminis kraujavimas	Nedažnas
Kraujavimas iš pjūvio vietos	Dažnis nežinomas

Kraujavimo reakcijos

Dviejų III fazės tyrimų, skirtų VTE gydymui ir pasikartojančios VTE profilaktikai vaikams pacientams, metu iš viso 7 pacientams (2,1 %) pasireiškė didelis kraujavimas, 5 pacientams (1,5 %) - kliniškai reikšmingas nedidelis kraujavimas ir 75 pacientams (22,9 %) - nedidelis kraujavimas. Kraujavimo įvykių dažnis apskritai buvo didesnis vyriausioje amžiaus grupėje (nuo 12 iki < 18 metų: 28,6 %) nei jaunesnėse amžiaus grupėse (nuo gimimo iki < 2 metų: 23,3 %; nuo 2 iki < 12 metų: 16,2 %). Didelis ar sunkus kraujavimas, nepriklausomai nuo vietos, gali sukelti neįgalumą, pavojų gyvybei ar net mirtį.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Vartojant didesnę nei rekomenduojama dabigatrano eteksilato dozę, pacientui padidėja kraujavimo rizika.

Įtarus perdozavimą, kraujavimo riziką gali padėti nustatyti krešėjimo tyrimai (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Kalibruotas kiekybinis PTL tyrimas arba kartotiniai PTL matavimai leidžia numatyti laiką, kada bus pasiektas tam tikras dabigatrano kiekis (žr. 5.1 skyrių), taip pat ir tuo atveju, jei pradėtos taikyti papildomos priemonės, pvz., dializė.

Dėl per didelės antikoaguliacijos gali prireikti nutraukti gydymą dabigatrano eteksilatu. Kadangi dabigatranas išsiskiria daugiausia per inkstus, reikia palaikyti tinkamą diurezę. Prie kraujo plazmos baltymų dabigatrano prisijungia mažai, todėl iš organizmo jį galima pašalinti dialize. Klinikinių tyrimų metu sukaupta nedaug klinikinės patirties, įrodančios šio metodo naudingumą (žr. 5.2 skyrių).

Kraujavimo komplikacijų valdymas

Jei atsiranda hemoraginių komplikacijų, gydymą dabigatrano eteksilatu reikia nutraukti ir nustatyti kraujavimo vietą. Atsižvelgiant į klinikinę situaciją, gydytojo nuožiūra turi būti taikomas tinkamas palaikomasis gydymas, pavyzdžiui, chirurginė hemostazė ir kraujo tūrio pakeitimas.

Suaugusiems pacientams, kai reikia greitai panaikinti dabigatrano antikoaguliacinį poveikį, galima naudoti specifinį neutralizuojančio poveikio vaistinį preparatą (idarucizumabą), naikinantį farmakodinaminį dabigatrano poveikį. Idarucizumabo veiksmingumas ir saugumas pacientams vaikams nenustatytas (žr. 4.4 skyrių).

Galima svarstyti gydymą krešėjimo faktorių koncentratais (aktyvintais arba neaktyvintais) arba rekombinantiniu VIIa faktoriumi. Yra tam tikrų eksperimentinių duomenų, patvirtinančių šių vaistinių preparatų vaidmenį naikinant dabigatrano antikoaguliacinį poveikį, tačiau duomenų apie jų naudingumą klinikinėmis sąlygomis, taip pat apie galimą pakartotinės tromboembolijos riziką yra labai nedaug. Vartojant siūlomų krešėjimo faktorių koncentratų, krešėjimo tyrimai gali tapti nepatikimi. Interpretuojant šiuos tyrimus reikia būti atsargiems. Taip pat reikėtų apsvarstyti trombocitų koncentratų skyrimą tais atvejais, kai yra trombocitopenija arba buvo vartojami ilgai veikiantys antitrombocitiniai vaistiniai preparatai. Visas simptominis gydymas turi būti skiriamas gydytojo sprendimu.

Priklausomai nuo vietinių galimybių, esant dideliems kraujavimams reikėtų apsvarstyti galimybę kreiptis į krešėjimo ekspertą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: antitromboziniai vaistiniai preparatai, tiesioginiai trombino inhibitoriai, ATC kodas: B01AE07.

Veikimo mechanizmas

Dabigatranas eteksilatas yra mažos molekulės provaistas, kuris neturi jokio farmakologinio aktyvumo. Pavartojus per burną, dabigatranas eteksilatas greitai absorbuojamas ir plazmoje bei kepenyse esterazės katalizuojamos hidrolizės būdu paverčiamas dabigatranu. Dabigatranas yra stiprus, konkurencinis, grįžtamasis tiesioginis trombino inhibitorius ir yra pagrindinė veiklioji medžiaga plazmoje. Kadangi trombinas (serino proteazė) koaguliacijos kaskados metu fibrinogeną paverčia fibrinu, jo slopinimas užkerta kelią trombų susidarymui. Dabigatranas slopina laisvąjį trombino, su fibrinu surišto trombino ir trombino sukeltos trombocitų agregacijos.

Farmakodinaminis poveikis

In vivo ir *ex vivo* tyrimais su gyvūnais įrodytas dabigatrano veiksmingumas ir antikoaguliacinis aktyvumas, vartojant jį į veną, ir dabigatrano eteksilato, vartojant jį per burną, įvairiuose gyvūnų trombozės modeliuose.

II fazės tyrimų duomenimis, yra aiškus ryšys tarp dabigatrano koncentracijos plazmoje ir antikoaguliacinio poveikio laipsnio. Dabigatranas pailgina trombino laiką (TL), EKL ir DATL.

Kalibruotas kiekybinis praskiesto TL (PTL) tyrimas leidžia įvertinti dabigatrano koncentraciją plazmoje, kurią galima palyginti su tikėtina dabigatrano koncentracija plazmoje. Kai kalibruoto PTL tyrimo rezultatas yra lygus arba mažesnis už kiekybinio nustatymo ribą, reikia apsvarstyti galimybę atlikti papildomą krešėjimo tyrimą, pavyzdžiui, TL, EKL arba DATL.

EKL galima nustatyti aiškų tiesioginių trombino inhibitorių aktyvumo laipsnį.

DATL tyrimas yra plačiai prieinamas ir apytiksliai parodo, kokio intensyvumo antikoaguliacinis dabigatrano poveikis pasiektas. Tačiau DATL tyrimo jautrumas yra ribotas ir jis netinka tiksliam kiekybiniam antikoaguliaciniam poveikiui nustatyti, ypač esant didelei dabigatrano koncentracijai plazmoje. Nors didelės DATL vertės reikia interpretuoti atsargiai, didelė DATL vertė rodo, kad pacientui yra sukelta antikoaguliacija.

Apskritai galima daryti prielaidą, kad šie antikoaguliacinio aktyvumo rodikliai gali atspindėti dabigatrano koncentraciją ir gali padėti įvertinti kraujavimo riziką, t. y. jei viršijama 90-oji dabigatrano koncentracijos taške procentilė arba koaguliacijos tyrimas, pavyzdžiui, DATL, nustatyto tuo metu, kai koncentracija kraujo plazmoje mažiausia (DATL slenksčiai nurodyti 4.4 skyriaus 6-oje lentelėje), 90-ojo procentilio viršijimas yra laikomas susijusiu su kraujavimo rizikos padidėjimu.

Suaugusių pacientų, sergančių NVPV ir turinčių vieną ar daugiau rizikos veiksnių (IPPV), insulto ir sisteminės embolijos profilaktika

Nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai dabigatrano didžiausios koncentracijos plazmoje geometrinis vidurkis, išmatuotas praėjus maždaug 2 valandoms po 150 mg dabigatrano eteksilato vartojimo du kartus per parą, buvo 175 ng/ml, o intervalas - 117- 275 ng/ml (25-75 procentilės intervalas). Mažiausios dabigatrano koncentracijos kraujo plazmoje, išmatuotos ryte, intervalo tarp dozių vartojimo pabaigoje (t. y. praėjus 12 val. po vakarinės 150 mg dabigatrano dozės pavartojimo), geometrinis vidurkis buvo vidutiniškai 91 ng/ml, svyravimo ribos – 61-143 ng/ml (25-75 procentilių intervale).

Pacientams, sergantiems NVPV ir vartojantiems insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai 150 mg dabigatrano eteksilato du kartus per parą,

- 90-asis procentilis dabigatrano koncentracijos plazmoje, išmatuotos tuo metu, kai ji mažiausia (praėjus 10-16 valandų po ankstesnės dozės), buvo apie 200 ng/ml,
- EKL, nustatyto tuo metu, kai koncentracija mažiausia (praėjus 10-16 valandų po ankstesnės dozės), pailgėjimas maždaug 3 kartus, palyginti su viršutine normos riba, atspindi sekto EKL 90-ojo procentiliopailgėjimą 103 sekundėmis,
- DATL, nustatyto tuo metu, kai koncentracija mažiausia (praėjus 10-16 val. po ankstesnės dozės pavartojimo), pailgėjimas daugiau negu 2 kartus, palyginti su viršutine normos reikšme (DATL pailgėjimas maždaug 80 sekundžių) atspindi 90-ąjį stebėjimo procentilį.

Suaugusiųjų GVT ir PE gydymas bei pasikartojančios GVT ir PE profilaktika (GVT/PE)

Pacientams, GVT ir PE gydymui vartojantiems 150 mg dabigatrano eteksilato dozę 2 kartus per parą, mažiausios dabigatrano koncentracijos kraujyje, išmatuotos praėjus 10 -16 val. po dozės

pavartojimo, t. y. dozavimo intervalo pabaigoje (t. y. praėjus 12 valandų po vakarinės 150 mg dozės pavartojimo), geometrinis vidurkis buvo 59,7 ng/ml, svyravimo ribos – 38,6–94,5 ng/ml (25–75 procentilių intervale). GVT ir PE gydant 2 kartus per parą vartojama 150 mg dabigatrano eteksilato doze:

- dabigatrano koncentracijos kraujo plazmoje, išmatuotos tuo metu, kai ji mažiausia (praėjus 10-16 val. po ankstesnės dozės pavartojimo), 90-asis procentilis buvo maždaug 146 ng/ml;

- EKL, nustatyto tuo metu, kai koncentracija mažiausia (praėjus 10-16 val. po ankstesnės dozės pavartojimo) pailgėjimas maždaug 2-3 kartus, palyginti su pradiniu, atspindi sekto EKL 90-ojo procentilio pailgėjimą 74 sekundėmis;

- DATL 90-asis procentilis, nustatytas tuo metu, kai koncentracija mažiausia (praėjus 10-16 val. po ankstesnės dozės pavartojimo), buvo 62 sekundės, kuris galėtų būti 1,8 karto ilgesnis, palyginti su pradiniu.

Pacientų, kurie gydomi 150 mg dabigatrano eteksilato du kartus per parą GVT ir PE profilaktikai, farmakokinetinių duomenų nėra.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Etninė kilmė

Kliniškai reikšmingų etninių skirtumų tarp europidų, afroamerikiečių, ispanų, japonų ir kinų pacientų nepastebėta.

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems pacientams, sergantiems NVPV ir turintiems vieną ar daugiau rizikos veiksnių

Klinikiniai dabigatrano eteksilato veiksmingumo įrodymai gauti atlikus RE-LY tyrimą (*angl. Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy*) - daugiacentrį, tarptautinį, atsitiktinių imčių lygiagrečių grupių tyrimą, kurio metu atliktas dviejų aklų dabigatrano eteksilato dozių (110 mg ir 150 mg du kartus per parą) palyginimas su atviru varfarino vartojimu pacientams, sergantiems prieširdžių virpėjimu ir turintiems vidutinę arba didelę insulto ir sisteminės embolijos riziką. Pagrindinis šio tyrimo tikslas buvo nustatyti, ar dabigatrano eteksilato poveikis nėra prastesnis už varfariną mažinant sudėtinės vertinamosios baigties, t.y. insulto ir sisteminės embolijos atvejų skaičių. Taip pat buvo analizuojamas statistinis pranašumas.

RE-LY tyrime atsitiktinės atrankos būdu dalyvavo 18 113 pacientų, kurių vidutinis amžius buvo 71,5 metų, o vidutinis CHADS₂ balas - 2,1. Pacientų populiacijoje buvo 64 % vyrų, 70 % europidų ir 16 % azijiečių. Pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas varfarinas, vidutinis terapinio intervalo (*angl. time in therapeutic range, TTR*) laiko procentas (TNS 2-3) buvo 64,4 % (TTR mediana 67 %).

RE-LY tyrimas parodė, kad dabigatrano eteksilato, kurio dozė yra 110 mg du kartus per parą, prieširdžių virpėjimu sergančių asmenų insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai poveikis yra ne prastesnis už varfariną, o ICH, bendro kraujavimo ir didelio kraujavimo rizika yra mažesnė. 150 mg dozė du kartus per parą reikšmingai sumažina išeminio ir hemoraginio insulto, mirties dėl kraujagyslių sutrikimų, ICH ir bendro kraujavimo riziką, palyginti su varfarinu. Didelio kraujavimo dažnis vartojant šią dozę buvo panašus į varfarino. Miokardo infarkto dažnis šiek tiek padidėjo vartojant dabigatrano eteksilato 110 mg du kartus per parą ir 150 mg du kartus per parą, palyginti su varfarinu (atitinkamai rizikos santykis 1,29; $p=0,0929$ ir rizikos santykis 1,27; $p=0,1240$). Gerėjant TNS stebėsenai, pastebėtas dabigatrano eteksilato pranašumas, palyginti su varfarinu, mažėja.

17-19 lentelėse pateikiama išsami informacija apie pagrindinius visos tirtos populiacijos rezultatus.

17 lentelė. Insulto ar sisteminės embolijos (pirminė vertinamoji baigtis) pirmo pasireiškimo per RE-LY tyrimo laikotarpį analizė.

	Dabigatranas eteksilatas 110 mg du kartus per dieną	Dabigatranas eteksilatas 150 mg du kartus kasdien	Varfarinas
Atsitiktinės atrankos būdu atrinkti asmenys	6 015	6 076	6 022
Insultas ir (arba) sisteminė embolija			
Sergamumas (%)	183 (1.54)	135 (1.12)	203 (1.72)
Rizikos santykis daugiau nei varfarino (95 % PI)	0.89 (0.73, 1.09)	0.65 (0.52, 0.81)	
p vertė pranašumui	p=0.2721	p=0.0001	

% reiškia metinį įvykių skaičių

18 lentelė. Išeminio arba hemoraginio insulto pirmo pasireiškimo per tiriamąjį laikotarpį RE-LY analizė.

	Dabigatranas eteksilatas 110 mg du kartus per parą	Dabigatranas eteksilatas 150 mg du kartus per parą	Varfarinas
Atsitiktinės atrankos būdu atrinkti asmenys	6 015	6 076	6 022
Insultas			
Sergamumas (%)	171 (1.44)	123 (1.02)	187 (1.59)
Rizikos santykis, palyginti su varfarinu (95 % PI)	0.91 (0.74, 1.12)	0.64 (0.51, 0.81)	
p-vertė	0.3553	0.0001	
Sisteminė embolija			
Sergamumas (%)	15 (0.13)	13 (0.11)	21 (0.18)
Rizikos santykis, palyginti su varfarinu (95 % PI)	0.71 (0.37, 1.38)	0.61 (0.30, 1.21)	
p-vertė	0.3099	0.1582	
Išeminis insultas			
Sergamumas (%)	152 (1.28)	104 (0.86)	134 (1.14)
Rizikos santykis, palyginti su varfarinu (95 % PI)	1.13 (0.89, 1.42)	0.76 (0.59, 0.98)	
p-vertė	0.3138	0.0351	
Hemoraginis insultas			
Sergamumas (%)	14 (0.12)	12 (0.10)	45 (0.38)
Rizikos santykis, palyginti su varfarinu (95 % PI)	0.31 (0.17, 0.56)	0.26 (0.14, 0.49)	
p-vertė	0.0001	< 0.0001	

% reiškia metinį įvykių skaičių

19 lentelė: Mirtingumo dėl visų priežasčių ir mirštamumo dėl širdies ir kraujagyslių ligų analizė per RE-LY tiriamąjį laikotarpį.

	Dabigatranas eteksilatas 110 mg du kartus per parą	Dabigatranas eteksilatas 150 mg du kartus per parą	Varfarinas
Atsitiktinės atrankos būdu	6 015	6 076	6 022
Mirtingumas dėl visų			
Sergamumas (%)	446 (3.75)	438 (3.64)	487 (4.13)
Rizikos santykis, palyginti su varfarinu (95 % PI)	0.91 (0.80, 1.03)	0.88 (0.77, 1.00)	
p-vertė	0.1308	0.0517	
Mirtingumas nuo kraujagyslių ligų			
Sergamumas (%)	289 (2.43)	274 (2.28)	317 (2.69)
Rizikos santykis, palyginti su varfarinu (95 % PI)	0.90 (0.77, 1.06)	0.85 (0.72, 0.99)	
p-vertė	0.2081	0.0430	

% reiškia metinį įvykių skaičių

20- 21 lentelėse pateikiami pirminio veiksmingumo ir saugumo vertinamųjų baigčių rezultatai atitinkamose subpopuliacijose. Nebuvo nustatyta pogrupių (t. y. amžiaus, svorio, lyties, inkstų funkcijos, etninės grupės ir t. t.), kuriuose būtų skirtingas rizikos santykis, palyginti su varfarinu.

20 lentelė: Rizikos santykis ir 95 % PI dėl insulto ir (arba) sisteminės embolijos pagal pogrupius.

Vertinamoji baigtis	Dabigatranas eteksilatas 110 mg du kartus per parą, palyginti su varfarinu	Dabigatranas eteksilatas 150 mg du kartus per parą, palyginti su varfarinu
Amžius (metai)		
< 65	1.10 (0.64, 1.87)	0.51 (0.26, 0.98)
65 ≤ ir < 75	0.86 (0.62, 1.19)	0.67 (0.47, 0.95)
≥ 75	0.88 (0.66, 1.17)	0.68 (0.50, 0.92)
≥ 80	0.68 (0.44, 1.05)	0.67 (0.44, 1.02)
KrKl (ml/min)		
30 ≤ ir < 50	0.89 (0.61, 1.31)	0.48 (0.31, 0.76)
50 ≤ ir < 80	0.91 (0.68, 1.20)	0.65 (0.47, 0.88)
≥ 80	0.81 (0.51, 1.28)	0.69 (0.43, 1.12)

Pirminės saugumo vertinamosios baigties - didelio kraujavimo – dažnis skyrėsi nuo gydymo poveikio ir amžiaus. Santykinė kraujavimo rizika vartojant dabigatraną, palyginti su varfarinu, didėjo su amžiumi. Santykinė rizika buvo didžiausia ≥ 75 metų pacientams. Kartu vartojant antitrombocitinių vaistinių preparatų, ASR arba klopidoarelį, didžiojo kraujavimo reiškinį dažnis tiek su dabigatranu eteksilatu, tiek su varfarinu maždaug padvigubėja. Reikšmingos gydymo poveikio sąveikos su pogrupiais pagal inkstų funkciją ir CHADS₂ balą nenustatyta.

21 lentelė: Didelių kraujavimų rizikos santykis ir 95 % PI pagal pogrupius.

Vertinamoji baigtis	Dabigatranas eteksilatas 110 mg du kartus per parą, palyginti su varfarinu	Dabigatranas eteksilatas 150 mg du kartus per parą, palyginti su varfarinu
Amžius (metai)		
< 65	0.32 (0.18, 0.57)	0.35 (0.20, 0.61)
65 ≤ ir < 75	0.71 (0.56, 0.89)	0.82 (0.66, 1.03)
≥ 75	1.01 (0.84, 1.23)	1.19 (0.99, 1.43)

≥ 80	1.14 (0.86, 1.51)	1.35 (1.03, 1.76)
KrKl (ml/min)		
30 ≤ ir < 50	1.02 (0.79, 1.32)	0.94 (0.73, 1.22)
50 ≤ ir < 80	0.75 (0.61, 0.92)	0.90 (0.74, 1.09)
≥ 80	0.59 (0.43, 0.82)	0.87 (0.65, 1.17)
ASR vartojimas	0.84 (0.69, 1.03)	0.97 (0.79, 1.18)
Klopidogrelis vartojimas	0.89 (0.55, 1.45)	0.92 (0.57, 1.48)

RELY-ABLE (ilgalaikis daugiacentris gydymo dabigatranu pratęsimas pacientams, sergantiems prieširdžių virpėjimu ir baigusiems RE-LY tyrimą)

RE-LY pratęsimas tyrimas (RELY-ABLE) buvo pateikta papildomos informacijos apie pacientų, kuriems toliau buvo skiriama ta pati dabigatranas eteksilato dozė, kaip ir RE-LY tyrimas, saugumą. Pacientai galėjo dalyvauti RELY-ABLE tyrimas, jei paskutinio RE-LY tyrimo vizito metu jie visam laikui nenutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimo. Į tyrimą įtraukti pacientai toliau gavo tą pačią dvigubai aklą dabigatranas eteksilato dozė, kuri atsitiktine tvarka buvo paskirta RE-LY tyrimas, iki 43 mėnesių po RE-LY (bendras vidutinis stebėjimo RE-LY + RELY-ABLE laikotarpis - 4,5 metų). Tyrimas dalyvavo 5 897 pacientai, t. y. 49 % pacientų, kuriems iš pradžių atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti dabigatraną eteksilatą pagal RE-LY programą, ir 86 % pacientų, kuriems buvo galima taikyti RELY-ABLE programą.

Per papildomus 2,5 metų gydymą RELY-ABLE tyrimo metu, esant daugiau kaip 6 metų didžiausiai ekspozicijai (bendra ekspozicija RELY + RELY-ABLE), buvo patvirtintas ilgalaikis dabigatranas eteksilato saugumo profilis abiem tiriamosiomis dozėmis - 110 mg per parą ir 150 mg per parą. Naujų saugumo duomenų nepastebėta.

Rezultatų, įskaitant didelį kraujavimą ir kitus kraujavimo atvejus, dažnis atitiko RE-LY tyrimas nustatytą dažnį.

Neintervencinių tyrimų duomenys

Atliekant neintervencinį tyrimą (GLORIA-AF), prospektyviai buvo renkami (antrajame etape) duomenys apie naujai diagnozuotų NVPV pacientų, vartojančių dabigatraną eteksilatą, saugumą ir veiksmingumą realiomis sąlygomis. Tyrimas dalyvavo 4 859 pacientai, vartojantys dabigatraną eteksilatą (55 % gydomi 150 mg per parą, 43 % gydomi 110 mg per parą, 2 % gydomi 75 mg per parą). Pacientai buvo stebimi 2 metus. Vidutiniai CHADS₂ ir HAS-BLED balai buvo atitinkamai 1,9 ir 1,2. Vidutinis stebėjimo po gydymo laikas buvo

18,3 mėnesio. Didelis kraujavimas pasireiškė 0,97 iš 100 paciento metų. Gyvybei pavojingas kraujavimas buvo

0,46 iš 100 paciento metų, intrakranijinis kraujavimas - 0,17 iš 100 paciento metų ir kraujavimas iš virškinamojo trakto - 0,60 iš 100 paciento metų. Insultas pasireiškė 0,65 atvejo per 100 paciento metų.

Be to, neintervenciniame tyrimas [Graham DJ ir kt, Circulation. 2015;131:157-164], kuriame dalyvavo daugiau nei 134 000 senyvų pacientų, sergančių NVPV Jungtinėse Amerikos Valstijose (daugiau nei 37 500 pacientų metų stebėjimo po gydymo), dabigatranas eteksilatas (84 % pacientų, gydytų 150 mg per parą, 16 % pacientų, gydytų 75 mg per parą) buvo susijęs su mažesne išeminio insulto rizika (pavojaus santykis 0,80, 95 % pasikliautinis intervalas [PI] 0,67- 0,96), intrakranijinio kraujavimo (rizikos santykis 0,34, PI 0,26- 0,46) ir mirtingumo (rizikos santykis 0,86, PI 0,77- 0,96) bei padidėjusia kraujavimo iš virškinamojo trakto rizika (rizikos santykis 1,28, PI 1,14- 1,44), palyginti su varfarinu. Didelio kraujavimo rizikos skirtumo nenustatyta (rizikos santykis 0,97, PI 0,88- 1,07).

Šie stebėjimai realiomis sąlygomis atitinka RE-LY tyrimas nustatytą šios indikacijos dabigatranas eteksilato saugumo ir veiksmingumo profilį.

Pacientai, kuriems atliekama kateterinė abliacija dėl prieširdžių virpėjimo

Perspektyvus, atsitiktinių imčių, atviras, daugiacentris, žvalgomas tyrimas su aklu, centralizuotai vertinamu vertinamųjų baigčių vertinimu (RE-CIRCUIT) buvo atliktas 704 pacientams, kuriems buvo taikomas stabilus gydymas antikoagulantais. Tyrimo metu buvo lyginamas 150 mg du kartus per parą

nepertraukiamai vartojamas dabigatranas eteksilat su nepertraukiamai vartojamu pagal TNS koreguotu varfarinu atliekant paroksizminio ar nuolatinio prieširdžių virpėjimo kateterinę abliaciją. Iš 704 į tyrimą įtrauktų pacientų 317 buvo atlikta prieširdžių virpėjimo abliacija vartojant nepertraukiamai dabigatraną, o 318 - prieširdžių virpėjimo abliacija vartojant nepertraukiamai varfariną. Visiems pacientams prieš kateterinę abliaciją buvo atlikta transezofaginė echokardiografija (TEE). Pirminis rezultatas (didelis kraujavimas pagal ISTH kriterijus) pasireiškė 5 (1,6 %) pacientams dabigatranos eteksilato grupėje ir 22 (6,9 %) pacientams varfarino grupėje (rizikos skirtumas -5,3 %; 95 % PI -8,4, -2,2; p=0,0009). Nuo abliacijos atlikimo iki 8 savaičių po abliacijos nebuvo nė vieno insulto / sisteminės embolijos / PSIP (sudėtinio) įvykio dabigatranos eteksilato grupėje ir vienas įvykis (PSIP) varfarino grupėje. Šis žvalgomas tyrimas parodė, kad dabigatranas eteksilatas buvo susijęs su reikšmingu didelio kraujavimo dažnio sumažėjimu, palyginti su pagal TNS koreguotu varfarinu abliacijos metu.

Pacientai, kuriems atlikta perkutaninė koronarinė intervencija (PKI) su stentavimu

Perspektyvus, atsitiktinių imčių, atviras, aklas (PROBE) tyrimas (IIIb fazė), kurio tikslas - įvertinti dvigubą terapiją dabigatranos eteksilatu (110 mg arba 150 mg per parą) ir klopido greliu arba tikagreloliu (P2Y12 antagonistu), palyginti su trigubą terapiją varfarinu (koreguotu iki TNS 2,0- 3,0) ir klopido greliu arba tikagreloru ir ASR, buvo atliktas 2 725 pacientams, sergantiems ne su vožtuvų liga susijusiu prieširdžių virpėjimu, kuriems buvo atlikta PKI su stentavimu (RE-DUAL PCI). Pacientams atsitiktinės atrankos būdu buvo parinktas dvigubas gydymas dabigatranos eteksilatu 110 mg per parą, dvigubas gydymas dabigatranos eteksilatu 150 mg per parą arba trigubas gydymas varfarinu. Senyvi pacientai už JAV ribų (≥ 80 metų visose šalyse, ≥ 70 metų Japonijoje) atsitiktinės atrankos būdu buvo priskirti dabigatranos eteksilato 110 mg dvigubos terapijos grupei arba varfarino trigubos terapijos grupei. Pirminė vertinamoji baigtis buvo bendras didelio kraujavimo pagal ISTH apibrėžimą arba kliniškai reikšmingo ne didelio kraujavimo dažnis.

Pirminės vertinamosios baigties dažnis reiškinį buvo 15,4 % (151 pacientas) dabigatranos eteksilato 110 mg dvigubos terapijos grupėje, palyginti su 26,9 % (264 pacientai) trigubos varfarino terapijos grupėje (RS 0,52; 95% PI 0,42, 0,63; p < 0,0001 dėl nevertumo ir p < 0,0001 dėl pranašumo) ir 20,2 % (154 pacientų) dabigatranos eteksilato 150 mg dvigubos terapijos grupėje, palyginti su 25,7 % (196 pacientais) atitinkamoje varfarino trigubos terapijos grupėje (RS 0,72; 95 % PI 0,58, 0,88; ne blogesnio poveikio p < 0,0001 ir pranašumo p=0,002). Atliekant aprašomąją analizę, TIMI (*angl. Thrombolysis In Myocardial Infarction*) didelio kraujavimo atvejų abiejose dabigatranos eteksilato dvigubos terapijos grupėse buvo mažiau nei varfarino trigubos terapijos grupėje: (RS 0,37; 95% PI 0,20, 0,68; p=0,002) ir 16 įvykių (2,5 %), palyginti su 37 įvykiais (3,8 %) varfarino trigubos terapijos grupėje (RS 0,37; 95% PI 0,20, 0,68; p=0,002), taip pat 16 reiškinį (2,1 %) dabigatranos eteksilato 150 mg dvigubos terapijos grupėje, palyginti su 30 įvykių (3,9 %) atitinkamoje varfarino trigubos terapijos grupėje (RS 0,51; 95 % PI 0,28, 0,93; p=0,03). Abiejose dabigatranos eteksilato dvigubos terapijos grupėse intrakranijinio kraujavimo dažnis buvo mažesnis nei atitinkamoje varfarino trigubos terapijos grupėje: 110 mg dabigatranos eteksilato dvigubos terapijos grupėje įvyko 3 įvykiai (0,3 %), palyginti su 10 įvykių (1,0 %) varfarino trigubos terapijos grupėje (RS 0,30; 95 % PI 0,08, 1,07; p=0,06) ir 1 įvykiu (0,1 %) 150 mg dabigatranos eteksilato dvigubos terapijos grupėje, palyginti su 8 įvykiais (1,0 %) atitinkamoje varfarino trigubos terapijos grupėje (RS 0,12; 95 % PI 0,02, 0,98; p=0,047). Sudėtinės veiksmingumo vertinamosios baigties - mirties, tromboembolinių įvykių (miokardo infarkto, insulto ar sisteminės embolijos) ar neplanuotos revaskuliarizacijos - dažnis abiejose dabigatranos eteksilato dvigubos terapijos grupėse kartu paėmus buvo ne mažesnis nei varfarino trigubos terapijos grupėje (13,7 % palyginti su 13,4 % atitinkamai; RS 1,04; 95 % PI: 0,84, 1,29; ne blogesnio poveikio p = 0,0047). Atskirų veiksmingumo vertinamųjų baigčių galutinių rodiklių komponentų statistinių skirtumų tarp abiejų dabigatranos eteksilato dvigubos terapijos grupių ir varfarino trigubos terapijos grupių nebuvo.

Šis tyrimas parodė, kad dvigubas gydymas dabigatranos eteksilatu ir P2Y12 antagonistu reikšmingai sumažino kraujavimo riziką, palyginti su trigubu gydymu varfarinu, ir nebuvo pranašesnis tromboembolinių įvykių sudėties atžvilgiu pacientams, sergantiems prieširdžių virpėjimu, kuriems buvo atlikta PKI su stentavimu.

Suaugusiųjų GVT ir PE gydymas (GVT/PE gydymas)

Veiksmingumas ir saugumas buvo tiriamas atliekant du daugiacentrius, atsitiktinių imčių, dvigubai aklus, lygiagrečių grupių, kartotinius tyrimus RE-COVER ir RE-COVER II. Šiuose tyrimuose dabigatranas eteksilatas (150 mg per parą) buvo lyginamas su varfarinu (tikslinis TNS 2,0- 3,0) pacientams, sergantiems ūmine GVT ir (arba) PE. Pagrindinis šių tyrimų tikslas buvo nustatyti, ar dabigatranas eteksilatas, lyginant su varfarinu, yra pranašesnis už varfariną, mažinant pirminės vertinamosios baigties, t. y. pasikartojančios simptominės GVT ir (arba) PE ir su ja susijusių mirčių per 6 mėnesių gydymo laikotarpį, skaičių.

Apibendrintuose RE-COVER ir RE-COVER II tyrimuose atsitiktinės atrankos būdu buvo atrinkti 5 153 pacientai, o gydyti 5 107 pacientai.

Gydymo fiksuota dabigatrano doze trukmė buvo 174 paros be kraujo krešėjimo stebėjimo. Pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas varfarinas, terapinio intervalo (TNS nuo 2,0 iki 3,0) trukmės mediana buvo 60,6 %.

Tyrimai parodė, kad gydymas dabigatrano eteksilatu 150 mg du kartus per parą buvo ne prastesnis už gydymą lyginant su gydymu varfarinu ("RE-COVER" ir "RE-COVER II" atveju - 3,6 rizikos skirtumo ir 2,75 rizikos santykio).

22 lentelė. Pirminių ir antrinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių (VTE yra sudėtinė GVT ir (arba) PE) analizė iki laikotarpio po gydymo pabaigos pagal jungtinius RE- COVER ir RE-COVER II tyrimus.

	Dabigatranas eteksilatas 150 mg du kartus per parą	Varfarinas
Gydomi pacientai	2 553	2 554
Pasikartojanti simptominė VTE ir su VTE susijusi mirtis	68 (2.7 %)	62 (2.4 %)
Rizikos santykis, palyginti su varfarinu (95 % pasikliautinis intervalas)	1.09 (0.77, 1.54)	
Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys		
Pasikartojanti simptominė VTE ir mirtys dėl visų priežasčių	109 (4.3 %)	104 (4.1 %)
95 % pasikliautinis intervalas	3.52, 5.13	3.34, 4.91
Simptominė GVT	45 (1.8 %)	39 (1.5 %)
95 % pasikliautinis intervalas	1.29, 2.35	1.09, 2.08

Simptominė PE	27 (1.1 %)	26 (1.0 %)
95 % pasikliautinis intervalas	0.70, 1.54	0.67, 1.49
Su VTE susijusios mirtys	4 (0.2 %)	3 (0.1 %)
95 % pasikliautinis intervalas	0.04, 0.40	0.02, 0.34
Mirtis dėl visų priežasčių	51 (2.0 %)	52 (2.0 %)
95 % pasikliautinis intervalas	1.49, 2.62	1.52, 2.66

Pasikartojančių GVT ir PE profilaktika suaugusiesiems (GVT/PE profilaktika)

Atlikti du atsitiktinių imčių, lygiagrečių grupių, dvigubai akli tyrimai su pacientais, kurie anksčiau buvo gydomi antikoagulantais. RE-MEDY, varfarinu kontroliuojamame tyrime, dalyvavo pacientai, kurie jau buvo gydomi nuo 3 iki 12 mėnesių ir kuriems jau reikėjo tolesnio gydymo antikoagulantais, o RE-SONATE, placebo kontroliuojamame tyrime, dalyvavo pacientai, kurie jau buvo gydomi vitamino K inhibitoriais nuo 6 iki 18 mėnesių.

RE-MEDY tyrimo tikslas - palyginti geriamojo dabigatrano eteksilato (150 mg per parą) saugumą ir veiksmingumą su varfarinu (tikslinis TNS 2,0- 3,0) ilgalaikiam pasikartojančios simptominės GVT ir (arba) PE gydymui ir profilaktikai. Iš viso randomizuoti 2 866 pacientai, gydyti 2 856 pacientai. Gydymo dabigatrano eteksilatu trukmė svyravo nuo 6 iki 36 mėnesių (mediana – 534 paros). Pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas varfarinas, terapinio intervalo (TNS 2,0- 3,0) mediana buvo 64,9 %.

RE-MEDY parodė, kad gydymas dabigatrano eteksilatu 150 mg du kartus per parą buvo ne prastesnis už gydymą varfarinu (ne prastesnė riba: 2,85 rizikos santykio ir 2,8 rizikos skirtumo).

23 lentelė. Pirminių ir antrinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių (VTE yra sudėtinė DVT ir (arba) PE) vertintų tyrimo RE-MEDY metu iki gydymo laikotarpio pabaigos.

	Dabigatranas eteksilatas 150 mg du kartus per parą	Varfarinas
Gydomi pacientai	1 430	1 426
Pasikartojanti simptominė VTE ir su VTE susijusi mirtis	26 (1.8 %)	18 (1.3 %)
Rizikos santykis, palyginti su varfarinu (95 % pasikliautinis intervalas)	1.44 (0.78, 2.64)	
Ne prastesnio poveikio riba	2.85	
Pacientai, kuriems įvykis įvyko per 18 mėnesių	22	17
Kaupiamoji rizika per 18 mėnesių (%)	1.7	1.4
Rizikos skirtumas, palyginti su varfarinu (%)	0.4	

95% pasikliautinis intervalas		
Ne prastesnio poveikio riba	2.8	
Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys		
Pasikartojanti simptominė VTE ir mirtys dėl visų priežasčių	42 (2.9 %)	36 (2.5 %)
95 % pasikliautinis intervalas	2.12, 3.95	1.77, 3.48
Simptominė GVT	17 (1.2 %)	13 (0.9 %)
95 % pasikliautinis intervalas	0.69, 1.90	0.49, 1.55
Simptominė PE	10 (0.7 %)	5 (0.4 %)
95 % pasikliautinis intervalas	0.34, 1.28	0.11, 0.82
Su VTE susijusios mirtys	1 (0.1 %)	1 (0.1 %)
95 % pasikliautinis intervalas	0.00, 0.39	0.00, 0.39
Mirtys dėl visų priežasčių	17 (1.2 %)	19 (1.3 %)
95 % pasikliautinis intervalas	0.69, 1.90	0.80, 2.07

RE-SONATE tyrimo tikslas buvo įvertinti dabigatrano eteksilato pranašumą, palyginti su placebo, siekiant išvengti pasikartojančios simptominės GVT ir (arba) PE pacientams, kurie jau buvo baigę 6-18 mėnesių gydymą VKA. Buvo numatytas 6 mėnesių trukmės gydymas dabigatrano eteksilatu po 150 mg du kartus per parą be stebėjimo.

RE-SONATE parodė, kad dabigatranas eteksilatas buvo pranašesnis už placebo, siekiant išvengti pasikartojančių simptominių GVT/PE įvykių, įskaitant nepaaiškinamas mirtis, ir sumažino riziką nuo 5,6 proc.

iki 0,4 % (santykinės rizikos sumažėjimas 92 % pagal rizikos santykį) gydymo laikotarpiu ($p < 0,0001$). Atlikus visas antrines ir jautrumo analizes, susijusias su pirmine vertinamąją baigtim ir visomis antrinėmis vertinamosiomis baigtimis, nustatyta, kad dabigatranas eteksilatas pranašesnis už placebo.

Tyrimas apėmė stebėjimą 12 mėnesių po gydymo pabaigos. Nutraukus tiriamojo vaistinio preparato vartojimą, poveikis išliko iki stebėjimo pabaigos, o tai rodo, kad pradinis gydymo dabigatrano eteksilatu poveikis išliko. Jokio grįžtamojo poveikio nepastebėta. Stebėjimo pabaigoje VTE atvejų tarp pacientų, gydytų dabigatrano eteksilatu, buvo 6,9 %, palyginti su 10,7 % placebo grupėje (rizikos santykis 0,61, 95 % PI 0,42, 0,88, $p=0,0082$).

24 lentelė. Pirminių ir antrinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių analizė (VTE yra sudėtinė DVT ir (arba) PE) vertintų tyrimo RE-SONATE metu iki gydymo laikotarpio pabaigos

	Dabigatranas eteksilatas 150 mg du kartus per parą	Placebas
Gydomi pacientai	681	662
Pasikartojanti simptominė VTE ir su ja susijusios mirtys	3 (0.4 %)	37 (5.6 %)
Rizikos santykis, palyginti su placebo (95 % pasikliautinis intervalas)	0.08 (0.02, 0.25)	
p-vertė pranašumui nustatyti	< 0.0001	

Antrinės veiksmingumo Vertinamosios baigtys		
Pasikartojantisimptominė VTE ir mirtys dėl visų priežasčių	3 (0.4 %)	37 (5.6 %)
95% pasikliautinis intervalas	0.09, 1.28	3.97, 7.62
Simptominė GVT	2 (0.3 %)	23 (3.5 %)
95% pasikliautinis intervalas	0.04, 1.06	2.21, 5.17
Simptominė PE	1 (0.1 %)	14 (2.1 %)
95% pasikliautinis intervalas	0.00, 0.82	1.16, 3.52
Su VTE susijusios mirtys	0 (0)	0 (0)
95% pasikliautinis intervalas	0.00, 0.54	0.00, 0.56
Nepaaiškinamų mirčių atvejai	0 (0)	2 (0.3 %)
95% pasikliautinis intervalas	0.00, 0.54	0.04, 1.09
Mirtys dėl visų priežasčių	0 (0)	2 (0.3 %)
95% pasikliautinis intervalas	0.00, 0.54	0.04, 1.09

Klinikiniai tromboembolijos profilaktikos tyrimai pacientams, turintiems širdies vožtuvų protezus

II fazės tyrime dabigatranas eteksilatas ir varfarinas buvo tiriami 252 pacientams, kuriems neseniai atlikta mechaninio širdies vožtuvo keitimo operacija (t. y. šiuo metu esantiems ligoninėje), ir pacientams, kuriems mechaninis širdies vožtuvas buvo pakeistas daugiau kaip prieš tris mėnesius. Vartojant dabigatraną eteksilatą pastebėta daugiau tromboembolinių įvykių (daugiausia insultų ir simptominės/asimptominės vožtuvo protezo trombozės) ir daugiau kraujavimo atvejų nei vartojant varfariną. Ankstyvuojų pooperaciniu laikotarpiu pacientams didelis kraujavimas pasireiškė daugiausia hemoragine perikardo eksudacija, ypač pacientams, kurie po širdies vožtuvo keitimo operacijos anksti (t. y. 3 parą) pradėjo vartoti dabigatraną eteksilatą (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems pacientams, sergantiems NVPV ir turintiems vieną ar daugiau rizikos veiksnių

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti dabigatranos eteksilato tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis insulto bei sisteminės embolijos profilaktikos indikacijai pacientams, sergantiems NVPV (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Vaikų VTE gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika

DIVERSITY tyrimas buvo atliktas siekiant įrodyti dabigatranos eteksilato veiksmingumą ir saugumą, palyginti su standartiniu gydymu (SG), gydant VTE pacientams vaikams nuo gimimo iki 18 metų. Tyrimas buvo suplanuotas kaip atviras, atsitiktinių imčių, lygiagrečių grupių tyrimas, kurio siekta nustatyti ne prastesnį vaistinio preparato poveikį. Į tyrimą įtraukti pacientai buvo randomizuoti pagal 2:1 schemą, skiriant jiems amžių atitinkantį dabigatranos eteksilato farmacinę formą (kapsules, dengtas granules arba geriamąjį tirpalą) (dozės pritaikytos atsižvelgiant į amžių ir svorį) arba SG, kurį sudarė

mažos molekulinės masės heparinai (MMMH) arba vitamino K antagonistai (VKA), arba fondaparinas (vienas 12 metų pacientas). Pirminė vertinamoji baigtis buvo sudėtinė, apimanti pacientus, kuriems visiškai išnyko trombas, kuriems nepasikartojė VTE ir kuriems nepasireiškė mirtingumas dėl VTE. Neįtraukimo kriterijai buvo aktyvus meningitas, encefalitas ir intrakranijinis abscesas.

Iš viso atsitiktinės atrankos būdu buvo atrinkti 267 pacientai. Iš jų 176 pacientai buvo gydomi dabigatrano eteksilatu ir 90 pacientų gavo SG (1 randomizuotas pacientas nebuvo gydomas). 168 pacientai buvo nuo 12 iki mažiau nei 18 metų amžiaus, 64 pacientai - nuo 2 iki mažiau nei 12 metų amžiaus, o 35 pacientai buvo jaunesni nei 2 metų amžiaus.

Iš 267 randomizuotų pacientų 81 pacientas (45,8 %) dabigatrano eteksilato grupėje ir 38 pacientai (42,2 %) SG grupėje atitiko sudėtinės vertinamosios baigties (visiškas trombo išnykimas, pasikartojančios VTE nebuvimas ir mirties susijusios su VTE nebuvimas) kriterijus. Atitinkamas rodiklių skirtumas parodė, kad dabigatranas eteksilatas nėra prastesnis už SG. Nuoseklūs rezultatai iš esmės buvo stebimi ir įvairiuose pogrupiuose: reikšmingų gydymo poveikio skirtumų pogrupiuose pagal amžių, lytį, regioną ir tam tikrų rizikos veiksnių buvimą nenustatyta. Trijų skirtingų amžiaus grupių pacientų, pasiekusių pirminę veiksmingumo baigtį, dalys dabigatrano eteksilato ir SG grupėse buvo atitinkamai 13/22 (59,1 %) ir 7/13 (53,8 %) pacientų nuo gimimo iki < 2 metų, 21/43 (48,8 %) ir 12/21 (57,1 %) pacientų nuo 2 iki < 12 metų ir 47/112 (42,0 %) ir 19/56 (33,9 %) pacientų nuo 12 iki < 18 metų.

Dideli kraujavimai buvo užregistruoti 4 pacientams (2,3 %) dabigatrano eteksilato grupėje ir 2 pacientams (2,2 %) SG grupėje. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp laiko iki pirmojo didelio kraujavimo įvykio nebuvo. Trisdešimt aštuoniems pacientams (21,6 %) dabigatrano eteksilato grupėje ir 22 pacientams (24,4 %) SG grupėje buvo nustatytas bet koks kraujavimo atvejis, dauguma jų buvo priskirti prie nedidelių. Sudėtinę vertinamąją baigtį - didelį kraujavimą (MDK) arba kliniškai reikšmingą nesunkų kraujavimą (KRNK) (gydant) - patyrė 6 (3,4 %) pacientai dabigatrano eteksilato grupėje ir 3 (3,3 %) pacientai SG grupėje.

Atliktas atviras, vienos grupės saugumo prospektyvinis kohortinis daugiacentris III fazės tyrimas (1160.108), siekiant įvertinti dabigatrano eteksilato saugumą pakartotinės VTE profilaktikai pacientams vaikams nuo gimimo iki 18 metų. Į tyrimą buvo leidžiama įtraukti pacientus, kuriems dėl klinikinio rizikos veiksnio reikėjo tolesnio antikoagulianto po pradinio gydymo dėl patvirtintos VTE (ne trumpiau kaip 3 mėnesius) arba po DIVERSITY tyrimo pabaigos. Reikalavimus atitinkantys pacientai gavo pagal amžių ir svorį pakoreguotas dabigatrano eteksilato (kapsulių, dengtų granulių ar geriamojo tirpalo) dozes, kol išnyko klinikinis rizikos veiksnys, arba ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Pirminės vertinamosios baigtys buvo VTE pasikartojimas, dideli ir maži kraujavimai bei mirtingumas (bendras ir susijęs su tromboziniais ar tromboemboliniais įvykiais) 6 ir 12 mėnesiais. Rezultatus koduotu būdu vertino nepriklausomas vertinimo komitetas.

Iš viso tyrime dalyvavo 214 pacientų; iš jų 162 pacientai priklausė 1 amžiaus sluoksniui (nuo 12 iki mažiau nei 18 metų), 43 pacientai - 2 amžiaus sluoksniui (nuo 2 iki mažiau nei 12 metų) ir 9 pacientai - 3 amžiaus sluoksniui (nuo gimimo iki mažiau nei 2 metų). Gydymo laikotarpiu per pirmuosius 12 mėnesių nuo gydymo pradžios 3 pacientams (1,4 proc.) buvo patvirtinta pasikartojanti VTE. Per pirmuosius 12 mėnesių 48 pacientams (22,5 %) gydymo laikotarpiu buvo pranešta apie nepriklausomo komiteto patvirtintus kraujavimo atvejus. Dauguma kraujavimo atvejų buvo nedideli. Per pirmuosius 12 mėnesių 3 pacientams (1,4 %) pasitaikė nepriklausomo komiteto patvirtintas didelis kraujavimas. 3 pacientams (1,4 %) per pirmuosius 12 mėnesių buvo užregistruotas nepriklausomo komiteto patvirtintas KRN kraujavimas. Gydymo metu mirties atvejų nepasitaikė. Gydymo laikotarpiu 3 pacientams (1,4 %) per pirmuosius 12 mėnesių išsivystė potrombozinis sindromas (PTS) arba PTS pablogėjo.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pavartojus per burną, dabigatranas eteksilatas greitai ir visiškai paverčiamas į dabigatraną, kuris yra aktyvioji forma plazmoje. Pagrindinė metabolizmo reakcija yra esterazės katalizuojama hidrolizė, kurios metu provaistas dabigatranas eteksilatas suskyla iki veikliosios medžiagos dabigatrano. Absoliutus

dabigatrano biologinis prieinamumas po geriamojo dabigatrano eteksilato vartojimo buvo maždaug 6,5 %. Po geriamojo dabigatrano eteksilato vartojimo sveikiems savanoriams dabigatrano farmakokinetiniam profiliui plazmoje būdingas greitas koncentracijos plazmoje didėjimas, o C_{max} pasiekama per 0,5 ir 2,0 val. po vartojimo.

Absorbicija

Pooperacinio dabigatrano eteksilato absorbcijos, praėjus 1-3 valandoms po operacijos, vertinimo tyrimas parodė, kad absorbcija yra santykinai lėta, palyginti su sveikų savanorių absorbcija, ir pasižymi tolygiu koncentracijos plazmoje laiko profiliu be didelės didžiausios koncentracijos plazmoje. Didžiausia koncentracija plazmoje pasiekama praėjus 6 valandoms po vaistinio preparato vartojimo pooperaciniu laikotarpiu dėl tokių veiksnių, kaip anestezija, GI parėzė ir chirurginis poveikis, nepriklausančių nuo geriamojo vaistinio preparato farmacinės formos. Tolesnio tyrimo metu buvo įrodyta, kad lėta ir uždelsta absorbcija paprastai pasireiškia tik operacijos dieną. Vėlesnėmis dienomis dabigatrano absorbcija yra greita, o didžiausia koncentracija plazmoje pasiekama praėjus 2 valandoms po vaistinio preparato vartojimo.

Maistas neturi įtakos dabigatrano eteksilato biologiniam prieinamumui, tačiau 2 valandomis pailgina didžiausios koncentracijos plazmoje pasiekimo laiką. C_{max} ir AUC buvo proporcingos dozei.

Per burną pavartoto vaistinio preparato biologinis prieinamumas gali padidėti 75 % po vienkartinės dozės ir nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai - 37 %, palyginti su etalonine kapsulių forma, kai granulės vartojamos be hidroksipropilmetilceliuliozės (HPMC) apvalkalo. Todėl klinikinio vartojimo metu visada reikia išsaugoti HPMC kapsulių vientisumą, kad būtų išvengta netyčia padidėjusio dabigatrano eteksilato biologinio prieinamumo (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Nustatytas mažas (34- 35 %) nuo koncentracijos nepriklausomas dabigatrano jungimasis su žmogaus plazmos baltymais. Dabigatrano pasiskirstymo tūris 60- 70 L viršija bendrą kūno vandens tūrį, o tai rodo vidutinį dabigatrano pasiskirstymą audiniuose.

Biotransformacija

Dabigatrano metabolizmas ir išsiskyrimas buvo tiriami po vienos į veną įleistos radioaktyviuoju žymeniu pažymėto dabigatrano dozės sveikiems vyrams. Po į veną suleistos dozės radioaktyvusis dabigatranas daugiausia pasišalino su šlapimu (85 %). Su išmatomis išsiskyrė 6 % suleistos dozės. Per pirmas 168 val. po dozės suleidimo išsiskyrė 88-94 % bendro radioaktyvumo.

Dabigatranas yra konjuguojamas ir sudaro farmakologiškai aktyvius acilgliukuronus. Egzistuoja keturi padėties izomerai: 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-aceilgliukuronas, kurių kiekvienas sudaro mažiau nei 10 % viso dabigatrano kiekio plazmoje. Kitų metabolitų pėdsakai aptinkami tik taikant labai jautrius analizės metodus. Dabigatranas daugiausia šalinamas nepakitęs su šlapimu, maždaug 100 ml/min greičiu, atitinkančiu glomerulų filtracijos greitį.

Eliminacija

Sveikų pagyvenusių žmonių dabigatrano koncentracijos plazmoje mažėjimas buvo biekspontinis, o vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo 11 valandų. Po kelių dozių galutinio pusinės eliminacijos periodo trukmė buvo apie 12- 14 valandų. Pusinės eliminacijos laikas nepriklausė nuo dozės. Pusinės eliminacijos laikas pailgėja, jei sutrikusi inkstų funkcija, kaip parodyta 25 lentelėje.

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

I fazės tyrimų duomenimis, po geriamojo dabigatrano eteksilato vartojimo suaugusiems savanoriams, kurių inkstų funkcijos nepakankamumas yra vidutinio sunkumo (KrKl 30-50 ml/min), dabigatrano

ekspozicija (AUC) yra maždaug 2,7 karto didesnė nei tiems, kurių inkstų funkcija nesutrikusi.

Nedideliam skaičiui suaugusių savanorių, sergančių sunkiu inkstų nepakankamumu (KrKl 10- 30 ml/min), dabigatrano ekspozicija (AUC) buvo maždaug 6 kartus didesnė, o pusinės eliminacijos laikas - maždaug 2 kartus ilgesnis, palyginti su inkstų nepakankamumu nesergančių žmonių populiacija (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius).

25 lentelė: Bendro dabigatrano pusinės eliminacijos laikas sveikiems asmenims ir asmenims, kurių inkstų funkcija sutrikusi.

Glomerulų filtracijos greitis (KrKl) [ml/min]	Geometrinis pusinės eliminacijos laiko vidurkis (geometrinis variacijos koeficientas (gVK) %;svyravimo ribos) [val.]
≥ 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)

Be to, dabigatrano ekspozicija (esant mažiausiai ir didžiausiai koncentracijai) buvo įvertinta atliekant perspektyvų atvirą atsitiktinių imčių farmakokinetinį tyrimą NVPV pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (apibrėžtas kaip kreatinino klirensas [KrKl] 15- 30 ml/min), vartojantiems dabigatrano eteksilato po 75 mg du kartus per parą. Taikant šį dozavimo režimą, geometrinis mažiausios koncentracijos vidurkis buvo 155 ng/ml (gVK 76,9 %), išmatuotas prieš pat skiriant kitą dozę, ir geometrinis didžiausios koncentracijos vidurkis - 202 ng/ml (gVK 70,6 %), išmatuotas praėjus dviem valandoms po paskutinės dozės skyrimo.

7 suaugusiems pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) ir neturintiems prieširdžių virpėjimo, buvo ištirtas dabigatrano išsiskyrimas hemodializės būdu. Dializė buvo atliekama 700 ml/min dializato srauto greičiu, keturių valandų trukmės ir 200 ml/min arba 350- 390 ml/min kraujo srauto greičiu. Taip buvo pašalinama atitinkamai 50-60 % dabigatrano koncentracijos. Dializės metu pašalintos medžiagos kiekis yra proporcingas kraujo srauto greičiui iki 300 ml/min kraujo srauto greičio. Antikoaguliacinis dabigatrano aktyvumas mažėjo mažėjant jo koncentracijai plazmoje, o FK/FD santykiui procedūra įtakos neturėjo.

Tyrimo RE-LY metu pacientų KrKl mediana buvo 68,4 ml/min. Beveik pusės (45,8 %) RE-LY pacientų KrKl buvo > 50- < 80 ml/min. Pacientų, kurių inkstų funkcijos sutrikimas vidutinio sunkumo (KrKl nuo 30 iki 50 mL/min), vidutiniškai 2,29 karto ir 1,81 karto didesnės dabigatrano koncentracijos plazmoje buvo prieš ir po dozės, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija nesutrikusi (KrKl ≥ 80 mL/min).

RE-COVER tyrime vidutinis KrKl buvo 100,4 ml/min. 21,7 % pacientų buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl > 50- < 80 ml/min), o 4,5 % pacientų buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl nuo 30 iki 50 ml/min). Pacientų, kurių inkstų funkcijos sutrikimas buvo lengvas ir vidutinio sunkumo, nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai dabigatrano koncentracija plazmoje prieš dozę buvo vidutiniškai 1,8 karto ir 3,6 karto didesnė, palyginti su pacientais, kurių KrKl > 80 mL/min, atitinkamai. Panašios KrKl vertės buvo nustatytos ir RE-COVER II tyrime.

RE-MEDY ir RE-SONATE tyrimų metu KrKl mediana buvo atitinkamai 99,0 ml/min ir 99,7 ml/min. RE-MEDY ir RE-SONATE tyrimuose 22,9 % ir 22,5 % pacientų KrKl buvo > 50- < 80 ml/min, o 4,1 % ir 4,8 % pacientų KrKl buvo nuo 30 iki 50 ml/min.

Senyvi pacientai

Specifiniai farmakokinetiniai I fazės tyrimai su senyvo amžiaus asmenimis parodė, kad AUC padidėja 40-60 %, o C_{max} - daugiau kaip 25 %, palyginti su jaunais asmenimis. Amžiaus įtaka dabigatrano poveikiui patvirtinta RE-LY tyrime: ≥ 75 metų amžiaus tiriamiesiems apie 31 % didesnė mažiausia

koncentracija ir apie 22 % mažesnė mažiausia koncentracija < 65 metų amžiaus tiriamiesiems, palyginti su 65-75 metų amžiaus tiriamaisiais (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

12 suaugusių asmenų, sergančių vidutinio sunkumo kepenų funkcijos nepakankamumu (Child Pugh B), palyginti su 12 kontrolinių asmenų, dabigatrano ekspozicija nepakito (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kūno svoris

Suaugusiems pacientams, kurių kūno svoris buvo > 100 kg, mažiausia dabigatrano koncentracija buvo apie 20 % mažesnė, palyginti su 50- 100 kg sveriančiais pacientais. Dauguma (80,8 %) tiriamųjų priklausė ≥ 50 kg ir < 100 kg kategorijoms, aiškių skirtumų nenustatyta (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Turima nedaug klinikinių duomenų apie suaugusius pacientus, sveriančius < 50 kg.

Lytis

Prieširdžių virpėjimu sergančių pacientų moterų kraujyje tiek mažiausia koncentracija, tiek koncentracija po dozės pavartojimo buvo vidutiniškai 30 %. Dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 skyrių).

Etninė kilmė

Kliniškai reikšmingų skirtumų tarp europidų, afroamerikiečių, ispanų, japonų ir kinų pacientų, susijusių su dabigatrano farmakokinetika ir farmakodinamika, nepastebėta.

Vaikų populiacija

Peroraliai vartojant dabigatraną eteksilatą pagal protokole nustatytą dozavimo algoritmą, ekspozicija buvo tokia, kokia buvo stebima suaugusiesiems, sergantiems GVT/PE. Remiantis tyrimų DIVERSITY ir 1160.108 farmakokinetinių duomenų jungtine analize, stebėta vidutinė geometrinė dozės ekspozicija buvo 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml ir 99,1 ng/ml atitinkamai nuo 0 iki < 2 metų, nuo 2 iki < 12 metų ir nuo 12 iki < 18 metų vaikų VTE pacientams.

Farmakokinetinė sąveika

In vitro sąveikos tyrimais nenustatyta, kad būtų slopinami ar indukuojami pagrindiniai citochromo P450 izofermentai. Tai patvirtino *in vivo* tyrimai su sveikais savanoriais, kurių metu nenustatyta jokios sąveikos tarp šio vaistinio preparato ir šių veikliųjų medžiagų: atorvastatino (CYP3A4), digoksino (sąveika su P-gp nešiklių) ir diklofenako (CYP2C9).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Neklinikiniai duomenys, remiantis įprastiniais farmakologiniais saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo tyrimais, neatskleidžia jokio ypatingo pavojaus žmonėms.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose pastebėtą poveikį lėmė perdėtas farmakodinaminis dabigatrano poveikis.

Poveikis moterų vaisingumui pasireiškė tuo, kad sumažėjo implantacijų skaičius ir padaugėjo priešimplantacinių praradimų, kai vaistinio preparato koncentracija buvo 70 mg/kg (5 kartus didesnė už pacientams nustatytą koncentraciją plazmoje). Kai dozės buvo toksiškos motinoms (5-10 kartų didesnės už pacientų plazmos ekspozicijos lygį), žiurkėms ir triušiams buvo pastebėtas vaisiaus kūno masės ir gyvybingumo sumažėjimas bei vaisiaus variacijų padidėjimas. Priešgimdyminio ir pogimdyminio tyrimo metu, kai dozės buvo toksiškos motinoms (dozė, atitinkanti 4 kartus didesnę plazmos ekspozicijos

lygį nei stebėtas pacientams), buvo stebimas vaisiaus mirtingumo padidėjimas.

Atlikus toksiškumo tyrimą su Han Wistar žiurkėmis, mirtingumas buvo susijęs su kraujavimu esant panašiam poveikiui, kai kraujavimas buvo pastebėtas suaugusiems gyvūnams. Manoma, kad tiek suaugusių, tiek jaunų žiurkių mirtingumas susijęs su perdėtu farmakologiniu dabigatrano aktyvumu, susijusiu su mechaninės jėgos naudojimu dozavimo ir tvarkymo metu. Jauniklių toksiškumo tyrimo duomenys neparodė nei padidėjusio jautrumo toksiškumui, nei jokio toksiškumo, būdingo jauniems gyvūnams.

Atlikus toksikologinius tyrimus su žiurkėmis ir pelėmis, nebuvo nustatyta jokių įrodymų, kad dabigatranas gali sukelti navikus, jei jo dozės neviršija 200 mg/kg.

Dabigatranas, veikioji dabigatrano eteksilato mesilato dalis, išlieka aplinkoje.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Vyno rūgštis
Hidroksiopropilceliuliozė
Talkas
Hipromeliozė

Kapsulės apvalkalas

Indigokarminas (E132)
Kalio chloridas
Karagenanas
Titano dioksidas (E171)
Hipromeliozė

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

OPA-Al-PVC/Al lizdinė plokštelė, kurioje yra 30, 60 arba 180 kietųjų kapsulių.

OPA-Al-PVC/Al perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, kuriose yra 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 arba 180 x 1 kietųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos i ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
Leon, ISPANIJA

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1769/016EU/1/23/1769/017
EU/1/23/1769/018
EU/1/23/1769/019
EU/1/23/1769/020
EU/1/23/1769/021
EU/1/23/1769/022
EU/1/23/1769/023

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 19 vasario mėn 2024
Paskutinio perregistravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, N° 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Gvadalachara
ISPANIJA

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Kiekvienai terapinei indikacijai registruotojas pateikia mokomąjį paketą, skirtą visiems gydytojams, kurie turėtų skirti ir (arba) vartoti Dabigatranas eteksilatas Leon Farma. Šiuo mokomuoju paketu siekiama didinti informuotumą apie galimą kraujavimo riziką gydant Dabigatranas eteksilatas Leon Farma ir pateikti rekomendacijas, kaip šią riziką valdyti.

Prieš pradėdama platinti mokomąją medžiagą, registruotojas turi suderinti mokomosios medžiagos turinį ir formatą bei komunikacijos planą su nacionaline kompetentinga institucija. Mokomąjį paketą turi būti galima platinti pagal visas terapines indikacijas prieš pradėdant jį platinti) valstybėje narėje.

Gydytojo mokomajame pakete turi būti:

- Preparato charakteristikų santrauka
- Vartotojų vadovai
- Pacientų įspėjamosios kortelės

Vartotojo vadove turi būti pateikta ši pagrindinė informacija apie saugumą:

- Išsami informacija apie populiacijas, kurioms gali kilti didesnė kraujavimo rizika

- Informacija apie vaistinius preparatus, kurie yra kontraindikuotini arba kuriuos reikia vartoti atsargiai dėl padidėjusios kraujavimo rizikos ir (arba) padidėjusio dabigatranas poveikio
- Kontraindikacijos pacientams, kuriems protezuojami širdies vožtuvai ir kuriems reikalingas gydymas antikoagulantais
- Skirtingų dozių formų dozavimo lentelės (tik vaikų VTE)
- Rekomendacija dėl inkstų funkcijos matavimo
- Rekomendacijos dėl dozės mažinimo rizikos grupėms (tik suaugusiųjų indikacijoms)
- Perdozavimo atvejų valdymas
- Krešėjimo tyrimų naudojimas ir jų interpretavimas
- Visiems pacientams ir (arba) slaugytojams turi būti suteikta paciento įspėjamoji kortelė, kurioje būtų konsultuojama šiais klausimais:
 - Kraujavimo požymiai ar simptomai ir kada kreiptis į sveikatos priežiūros paslaugų teikėją.
 - Gydomo laikymosi svarba
 - Būtinybė nuolat su savimi nešiotis paciento įspėjamoją kortelę
 - Būtinybė informuoti sveikatos priežiūros specialistus apie visus šiuo metu paciento vartojamus vaistinius preparatus.
 - Apie būtinybę informuoti sveikatos priežiūros specialistus, kad vartoja Dabigatranas eteksilatas Leon Farma, jei reikia atlikti bet kokią operaciją ar invazinę procedūrą.
- Instrukcija, kaip vartoti Dabigatranas eteksilatas Leon Farma

Vaistinio preparato registruotojas taip pat pateikia paciento įspėjamoją kortelę, kurios tekstas pateikiamas EPAR III priede ir pakuotėje kartu su pakuotės lapeliu.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ (LIZDINĖS PLOKŠTELĖS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma 75 mg kietosios kapsulės

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma 110 mg kietosios kapsulės

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma 150 mg kietosios kapsulės

dabigatranas eteksilatas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 75 mg dabigatrano eteksilato (mesilato pavidalu).

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 110 mg dabigatrano eteksilato (mesilato pavidalu).

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 150 mg dabigatrano eteksilato (mesilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

10 kietųjų kapsulių

30 kietųjų kapsulių

60 kietųjų kapsulių

180 kietųjų kapsulių

10 x 1 kietoji kapsulė

30 x 1 kietoji kapsulė

60 x 1 kietųjų kapsulių

100 x 1 kietoji kapsulė

180 x 1 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Nurykite visą, nekramtykite ir nelaužykite kapsulės.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Paciento įspėjamoji kortelė viduje.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
Leon, ISPANIJA

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

75 mg kietosios kapsulės

EU/1/23/1769/001 10 kapsulių
EU/1/23/1769/002 10 x 1 kapsulė (dalomoji pakuotė)
EU/1/23/1769/003 30 kapsulių
EU/1/23/1769/004 30 x 1 kapsulė (dalomoji pakuotė)
EU/1/23/1769/005 60 kapsulių
EU/1/23/1769/006 60 x 1 kapsulė (dalomoji pakuotė)

110 mg kietosios kapsulės

EU/1/23/1769/007 10 kapsulių
EU/1/23/1769/008 10 x 1 kapsulė (dalomoji pakuotė)
EU/1/23/1769/009 30 kapsulių
EU/1/23/1769/010 30 x 1 kapsulė (dalomoji pakuotė)
EU/1/23/1769/011 60 kapsulių
EU/1/23/1769/012 60 x 1 kapsulė (dalomoji pakuotė)
EU/1/23/1769/013 100 x 1 kapsulė (dalomoji pakuotė)
EU/1/23/1769/014 180 kapsulių
EU/1/23/1769/015 180 x 1 kapsulė (dalomoji pakuotė)

150 mg kietosios kapsulės

EU/1/23/1769/016 10 x 1 kapsulė (dalomoji pakuotė)
EU/1/23/1769/017 30 kapsulių
EU/1/23/1769/018 30 x 1 kapsulė (dalomoji- pakuotė)

EU/1/23/1769/019 60 kapsulių
EU/1/23/1769/020 60 x 1 kapsulė (dalomoji pakuotė)
EU/1/23/1769/021 100 x 1 kapsulė (dalomoji pakuotė)
EU/1/23/1769/022 180 kapsulių
EU/1/23/1769/023 180 x 1 kapsulė (dalomoji pakuotė)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma 75 mg

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma 110 mg

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS - 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS - ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma 75 mg kietosios kapsulės

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma 110 mg kietosios kapsulės

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma 150 mg kietosios kapsulės

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
Leon, ISPAIJA

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITAS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma 75 mg kietosios kapsulės dabigatranas eteksilatas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame yra Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Dabigatranas eteksilatas Leon Farma ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Dabigatranas eteksilatas Leon Farma
3. Kaip vartoti Dabigatranas eteksilatas Leon Farma
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Dabigatranas eteksilatas Leon Farma
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Dabigatranas eteksilatas Leon Farma ir kam jis vartojamas

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma sudėtyje yra veikliosios medžiagos dabigatrano eteksilato ir jis priklauso vaistų, vadinamų antikoaguliantais, grupei. Jis veikia blokuodamas organizme esančią medžiagą, kuri dalyvauja kraujo krešulių susidaryme.

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma vartojamas suaugusiems:

- užkirsti kelią kraujo krešulių susidarymui venose po kelio ar klubo sąnario keitimo operacijos.

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma vartojamas vaikams:

- gydyti kraujo krešulius ir užkirsti kelią kraujo krešulių pakartotiniam atsiradimui.

2. Kas žinotina prieš vartojant Dabigatranas eteksilatas Leon Farma

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija dabigatranui eteksilatui arba bet kuriai kitai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu Jūsų inkstų funkcija labai susilpnėjusi.
- jei šiuo metu kraujuojate.
- jeigu sergate liga, kuri didina sunkaus kraujavimo riziką (pvz., skrandžio opa, smegenų sužalojimas ar kraujavimas, neseniai atlikta smegenų ar akių operacija).
- jei turite padidėjusį polinkį kraujuoti. Tai gali būti įgimta, dėl nežinomos priežasties arba dėl kitų vaistų poveikio.
- jei vartojate vaistų nuo kraujo krešėjimo (pvz., varfarino, rivaroksabano, apiksabano ar heparino), išskyrus atvejus, kai keičiamas gydymas antikoaguliantais, kai Jums yra įvesta veninė ar arterinė linija ir per šią liniją Jums leidžiamas heparinas, kad ji būtų atvira, arba kai Jūsų širdies ritmas atstatomas į normalią būseną atliekant procedūrą, vadinamą kateterine abliacija dėl prieširdžių virpėjimo.
- jeigu Jūsų kepenų veikla labai susilpnėjusi arba sergate kepenų liga, kuri gali sukelti mirtį.
- jeigu vartojate geriamųjų ketokonazolo arba itraconazolo - vaistų grybelinėms infekcijoms gydyti.

- jeigu vartojate geriamąjį ciklosporiną - vaistą, apsaugantį nuo organų atmetimo po transplantacijos.
- jeigu vartojate dronedaroną, vaistą, vartojamą nenormaliam širdies ritmui gydyti.
- jei vartojate glekapreviro ir pibrentasviro derinį - antivirusinį vaistą, vartojamą hepatitui C gydyti.
- jeigu Jums buvo įdėtas dirbtinis širdies vožtuvas, dėl kurio reikalingas nuolatinis kraujo skystinimas.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Dabigatranas eteksilatas Leon Farma. Gydomo šiuo vaistu metu taip pat gali tecti pasikalbėti su gydytoju, jei Jums pasireiškų simptomų arba jei Jums reikėtų atlikti operaciją.

Pasakykite gydytojui, jei sergate arba sirgote kokiomis nors ligomis, ypač išvardytomis toliau pateiktame sąraše:

- jei yra padidėjusi kraujavimo rizika, pvz:
 - jei neseniai kraujavote.
 - jei per pastarąjį mėnesį Jums buvo atliktas chirurginis audinių pašalinimas (biopsija).
 - jei patyrėte sunkią traumą (pvz., kaulų lūžį, galvos traumą arba bet kokią traumą, dėl kurios reikalingas chirurginis gydymas).
 - jei sergate stemplės ar skrandžio uždegimu.
 - jei turite problemų dėl skrandžio sulčių reflukso į stemplę.
 - jeigu vartojate vaistų, kurie gali padidinti kraujavimo riziką. Žr. toliau "Kiti vaistai ir Dabigatran eteksilatas Leon Farma".
 - jei vartojate priešuždegiminių vaistų, tokių kaip diklofenakas, ibuprofenas, piroksikamas.
 - jei sergate širdies infekcija (bakteriniu endokarditu).
 - jei žinote, kad Jūsų inkstų funkcija yra susilpnėjusi arba esate dehidratuotas (simptomai yra troškulus ir sumažėjęs tamsios spalvos (koncentruoto) / putojančio šlapimo kiekis).
 - jei esate vyresnis nei 75 metų.
 - jei esate suaugęs pacientas ir sveriate ne daugiau kaip 50 kg.
 - tik vaikams: jei vaikas serga infekcija aplink smegenis arba jų viduje.
- jei patyrėte širdies priepuolį arba jei Jums diagnozuota būklė, kuri didina širdies priepuolio riziką.
- jeigu sergate kepenų liga, kuri susijusi su kraujo tyrimų pokyčiais. Tokiu atveju šio vaisto vartoti nerekomenduojama.

Ypatingai atsargiai vartokite Dabigatranas eteksilatas Leon Farma

- jei reikia atlikti operaciją:

Tokiu atveju Dabigatranas eteksilatas Leon Farma vartojimą reikės laikinai nutraukti dėl padidėjusios kraujavimo rizikos operacijos metu ir netrukus po jos. Labai svarbu Dabigatranas eteksilatas Leon Farma prieš operaciją ir po jos vartoti tiksliai tokiu laiku, kaip nurodė gydytojas.
- jei operacijos metu į stuburą įvedamas kateteris ar injekcija (pvz., epidūrinei ar spinalinei anestezijai arba skausmui mažinti):
 - labai svarbu vartoti Dabigatranas eteksilatas Leon Farma prieš operaciją ir po jos tiksliai tokiu laiku, kaip nurodė gydytojas.
 - nedelsdami praneškite gydytojui, jei pasibaigus anestezijai pajutote kojų tirpimą ar silpnumą, žarnyno ar šlapimo pūslės veiklos sutrikimus, nes būtina skubi pagalba.
- jei gydymo metu nukritote ar susižeidėte, ypač jei susitrenkėte galvą. Skubiai kreipkitės į gydytoją. Gali prireikti, kad Jus patikrintų gydytojas, nes gali būti padidėjusi kraujavimo rizika.

- jei žinote, kad sergate antifosfolipidiniu sindromu (imuninės sistemos sutrikimu, dėl kurio padidėja kraujo krešulių susidarymo rizika), pasakykite apie tai gydytojui, kuris nuspręs, ar reikia keisti gydymą.

Kiti vaistai ir Dabigatranas eteksilatas Leon Farma

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate, neseniai vartojote arba galbūt vartosite kitų vaistų. **Prieš pradėdami vartoti Dabigatranas eteksilatas Leon Farma, ypač turėtumėte pasakyti gydytojui, jei vartojate vieną iš toliau išvardytų vaistų:**

- Vaistai, mažinantys kraujo krešėjimą (pvz., varfarinas, fenprokumonas, acenokumarolis, heparinas, klopidoogrelis, prazugrelis, tikagreloras, rivaroksabanas, acetilsalicilo rūgštis).
- Vaistai grybelinėms infekcijoms gydyti (pvz., ketokonazolas, itrakonazolas), išskyrus atvejus, kai jais tepama tik oda.
- Vaistai nenormaliam širdies ritmui gydyti (pvz., amjodaronas, dronedaronas, chinidinas, verapamilis). Jeigu vartojate vaistų, kurių sudėtyje yra amjodarono, chinidino ar verapamilio, gydytojas gali nurodyti vartoti mažesnę Dabigatranas eteksilatas Leon Farma dozę, priklausomai nuo būklės, kuriai gydyti jis Jums paskirtas. Taip pat žr. 3 skyrių.
- Vaistai nuo organų atmetimo po transplantacijos (pvz., takrolimuzas, ciklosporinas).
- Glekapreviro ir pibrentasviro (antivirusinis vaistas, vartojamas hepatitui C gydyti) derinys
- priešūždegiminiai ir skausmą malšinantys vaistai (pvz., acetilsalicilo rūgštis, ibuprofenas, diklofenakas)
- Jonažolė - vaistažolių vaistas nuo depresijos
- Vaistai nuo depresijos, vadinami selektyviais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais arba serotononorepinefrino reabsorbcijos inhibitoriais.
- Rifampicinas arba klaritromicinas (du antibiotikai)
- Antivirusiniai vaistai nuo AIDS (pvz., ritonaviras)
- tam tikri vaistai epilepsijai gydyti (pvz., karbamazepinas, fenitoinas).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma poveikis nėštumui ir negimusiam vaikui nežinomas. Šio vaisto negalima vartoti, jei esate nėščia, nebent gydytojas patartų, kad tai saugu. Jei esate vaisingo amžiaus moteris, turėtumėte vengti pastoti, kol vartojate Dabigatranas eteksilatas Leon Farma.

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma vartojimo metu žindyti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma neturi žinomo poveikio gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus.

3. Kaip vartoti Dabigatranas eteksilatas Leon Farma

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma kapsules gali vartoti suaugusieji ir 8 metų ar vyresni vaikai, kurie gali nuryti sveikas kapsules. Jaunesniems nei 8 metų vaikams gydyti yra kitų, jų amžių atitinkančių dozavimo formų:

- Šiai populiacijai gali būti tinkamesnės kitos farmacinės formos, pavyzdžiui, dengtos granulės, kurios gali būti vartojamos jaunesniems nei 12 metų vaikams, kai tik vaikas gali nuryti minkštą maistą.
- Kitų farmacinių formų, tokių kaip milteliai ir tirpiklis geriamajam tirpalui, galima vartoti tik jaunesniems nei 1 metų vaikams.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Jei nesate tikri, pasitarkite su gydytoju.

Vartokite Dabigatranas eteksilatas Leon Farma taip, kaip rekomenduojama vartoti esant toliau išvardytoms būklėms.

Kraujo krešulių susidarymo profilaktika po kelio ar klubo sąnario keitimo operacijos

Rekomenduojama dozė yra **220 mg vieną kartą per parą** (2 kapsulės po 110 mg).

Jei **inkstų funkcija yra susilpnėjusi** daugiau kaip per pusę arba jei esate **75 metų ar vyresnis**, rekomenduojama dozė yra **150 mg vieną kartą per parą** (vartojama po 2 kapsules po 75 mg).

Jei vartojate **amjodarono, chinidino ar verapamilio** turinčių vaistų, rekomenduojama dozė yra **150 mg vieną kartą per parą** (2 kapsulės po 75 mg).

Jeigu vartojate **vaistų, kurių sudėtyje yra verapamilio, ir Jūsų inkstų funkcija yra susilpnėjusi** daugiau kaip per pusę, Jus reikia gydyti mažesne **75 mg** Dabigatranas eteksilatas Leon Farma doze, nes gali padidėti kraujavimo rizika.

Abiejų tipų operacijų atveju gydymas neturi būti pradėdamas, jei operacijos vietoje yra kraujavimas. Jei gydymo negalima pradėti iki kitos dienos po operacijos, dozavimą reikia pradėti nuo 2 kapsulių vieną kartą per parą.

Po kelio sąnario keitimo operacijos

Gydymą Dabigatranas eteksilatas Leon Farma reikia pradėti vartoti per 1- 4 valandas po operacijos pabaigos, išgeriant vieną kapsulę. Vėliau reikia vartoti po dvi kapsules kartą per parą iš viso 10 dienų.

Po klubo sąnario keitimo operacijos

Gydymą Dabigatranas eteksilatas Leon Farma reikia pradėti vartoti per 1- 4 valandas po operacijos pabaigos, išgeriant vieną kapsulę. Vėliau reikia vartoti po dvi kapsules vieną kartą per parą iš viso 28- 35 dienas.

Kraujo krešulių gydymas ir profilaktika, kad kraujo krešuliai nepasikartotų vaikams

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma reikia vartoti du kartus per parą, vieną dozę ryte ir vieną dozę vakare, kiekvieną dieną maždaug tuo pačiu metu. Dozavimo intervalas turi būti kuo artimesnis 12 valandų.

Rekomenduojama dozė priklauso nuo svorio ir amžiaus. Tinkamą dozę nustatys gydytojas. Gydymo eigoje Jūsų gydytojas gali koreguoti dozę. Toliau vartokite visus kitus vaistus, nebent gydytojas lieptų nutraukti jų vartojimą.

1 lentelėje pateiktos vienkartinės ir bendros Dabigatranas eteksilatas Leon Farma paros dozės miligramais (mg). Dozės priklauso nuo paciento svorio kilogramais (kg) ir amžiaus metais.

1 lentelė: Dabigatranas eteksilatas Leon Farma kapsulių dozavimo lentelė.

Svorio ir amžiaus deriniai		Vienkartinė dozė mg	Bendra paros dozė mg
Svoris kg	Amžius metais		
nuo 11 iki mažiau nei 13 kg	nuo 8 iki mažiau nei 9 metų	75	150
nuo 13 iki mažiau nei 16 kg	nuo 8 iki mažiau nei 11 metų	110	220
nuo 16 iki mažiau nei 21 kg	nuo 8 iki mažiau nei 14 metų	110	220

nuo 21 iki mažiau nei 26 kg	nuo 8 iki mažiau nei 16 metų	150	300
nuo 26 iki mažiau nei 31 kg	nuo 8 iki mažiau nei 18 metų	150	300
nuo 31 iki mažiau kaip 41 kg	nuo 8 iki mažiau nei 18 metų	185	370
nuo 41 iki mažiau kaip 51 kg	nuo 8 iki mažiau nei 18 metų	220	440
nuo 51 iki mažiau nei 61 kg	nuo 8 iki mažiau nei 18 metų	260	520
nuo 61 iki mažiau nei 71 kg	nuo 8 iki mažiau nei 18 metų	300	600
nuo 71 iki mažiau nei 81 kg	nuo 8 iki mažiau nei 18 metų	300	600
81 kg ar daugiau	nuo 10 iki mažiau nei 18 metų	300	600

Vienkartinės dozės, kurioms reikia daugiau nei vienos kapsulės derinių:

300 mg: dvi 150 mg kapsulės arba keturios 75 mg kapsulės

260 mg: viena 110 mg ir viena 150 mg kapsulė arba

viena 110 mg ir dvi 75 mg kapsulės

220 mg: dvi 110 mg kapsulės

185 mg: viena 75 mg ir viena 110 mg kapsulė

150 mg: viena 150 mg kapsulė arba dvi 75 mg kapsulės

Kaip vartoti Dabigatranas eteksilatas Leon Farma

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma galima vartoti valgant arba nevalgius. Kad vaistas patektų į skrandį, kapsulę reikia nuryti visą, užgeriant stikline vandens. Negalima laužyti, kramtyti ar tuštinti granuliu iš kapsulės, nes tai gali padidinti kraujavimo riziką.

Gydymo antikoaguliantais keitimas

Be konkrečių gydytojo nurodymų nekeiskite gydymo antikoaguliantais.

Ką daryti pavartojus per didelę Dabigatranaseteksilatas Leon Farma dozę

Vartojant per daug šio vaisto, padidėja kraujavimo rizika. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei išgėrėte per daug kapsulių. Galimi specifiniai gydymo būdai.

Pamiršus pavartoti Dabigatranas eteksilatas Leon Farma

Kraujo krešulių susidarymo profilaktika po kelio ar klubo sąnario keitimo operacijos

Toliau vartokite likusias Dabigatranas eteksilatas Leon Farma paros dozes kitą dieną tuo pačiu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti pamirštą dozę.

Kraujo krešulių gydymas ir profilaktika, kad kraujo krešuliai nepasikartotų vaikams

Pamirštą dozę galima išgerti likus ne daugiau kaip 6 valandoms iki kitos dozės vartojimo.

Praleistą dozę reikia praleisti, jei iki kitos dozės liko mažiau nei 6 valandos.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti pamirštą dozę.

Nustojus vartoti Dabigatranas eteksilatas Leon Farma

Vartokite Dabigatranas eteksilatas Leon Farma tiksliai, kaip nurodyta. Nenutraukite šio vaisto vartojimo prieš tai nepasitarę su gydytoju, nes per anksti nutraukus gydymą gali padidėti kraujo krešulio

susidarymo rizika. Kreipkitės į gydytoją, jeigu pavartojus Dabigatranas eteksilatas Leon Farma pasireiškė virškinimo sutrikimų.

Jei kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma veikia kraujo krešėjimą, todėl dauguma šalutinių poveikių yra susiję su tokiais požymiais kaip mėlynės ar kraujavimas. Gali pasireikšti didelis arba sunkus kraujavimas, tai yra sunkiausias šalutinis poveikis ir, nepriklausomai nuo vietos, žmogus gali tapti neįgaliu, gali būti pavojingas gyvybei ar net sukelti mirtį. Kai kuriais atvejais šie kraujavimai gali būti neakivaizdūs.

Jei pasireiškė kraujavimas, kuris savaime nesustoja, arba jei pasireiškė pernelyg didelio kraujavimo požymių (ypatingas silpnumas, nuovargis, blyškumas, galvos svaigimas, galvos skausmas ar nepaaiškinamas patinimas), nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Gydytojas gali nuspręsti Jus atidžiau stebėti arba pakeisti vaistą.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pasireiškė sunki alerginė reakcija, dėl kurios pasunkėjo kvėpavimas ar svaigsta galva.

Toliau išvardyti galimi šalutiniai poveikiai, suskirstyti pagal tai, kiek tikėtina, kad jie pasireikš.

Kraujo krešulių susidarymo profilaktika po kelio ar klubo sąnario keitimo operacijos

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Hemoglobino kiekio kraujyje sumažėjimas (medžiaga, esanti raudonuosiuose kraujo kūneliuose).
- Neįprasti kepenų funkcijos laboratorinių tyrimų rezultatai

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Kraujavimas gali būti iš nosies, skrandžio ar žarnyno, varpos, makšties ar šlapimo takų (įskaitant kraują šlapime, kuris nudažo šlapimą rausva ar raudona spalva), iš krūtų, tiesiosios žarnos, po oda, į sąnarį, po sužeidimo ar po operacijos.
- Po operacijos susidariusi hematoma arba mėlynės
- Laboratoriniu tyrimu išmatose aptiktas kraujas
- Sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius
- Kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas
- Alerginė reakcija
- Vėmimas
- Dažnas laisvas ar skystas tuštinimasis
- Bloga savijauta
- Žaizdos sekretas (skystis, išsiskiriantis iš chirurginės žaizdos)
- Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas
- Odos ar akių baltymų pageltimas dėl kepenų ar kraujo sutrikimų.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- Kraujavimas
- Kraujavimas gali įvykti smegenyse, iš chirurginio pjūvio, iš injekcijos arba kateterio įvesto į veną vietas.
- Kraujingos išskyros iš kateterio įvedimo į veną vietas
- Kosulys su krauju ar krauju suteptais skrepliais
- Trombocitų kiekio kraujyje sumažėjimas
- Raudonųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas kraujyje po operacijos
- Sunki alerginė reakcija, sukelianti pasunkėjusį kvėpavimą ar galvos svaigimą

- sunki alerginė reakcija, sukianti veido ar gerklės patinimą
- Alerginės reakcijos sukeltas odos išbėrimas - tamsiai raudoni, iškilę, niežtintys iškilimai.
- Staigus odos pokytis, turintis įtakos jos spalvai ir išvaizdai
- Niežėjimas
- Skrandžio ar žarnyno opa (įskaitant stemplės opa)
- Stemplės ir skrandžio uždegimas
- Skrandžio sulčių refluksas į stemplę
- Pilvo ar skrandžio skausmas
- Virškinimo sutrikimai
- Sunkumai ryjant
- Iš žaizdos išeinantis skystis
- Po operacijos iš žaizdos ištekantis skystis

Dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- Kvėpavimo pasunkėjimas arba švokštimas
- Baltųjų kraujo kūnelių (kurie padeda kovoti su infekcijomis) skaičiaus sumažėjimas ar net jų trūkumas.
- Plaukų slinkimas

Kraujo krešulių gydymas ir profilaktika, kad kraujo krešuliai nepasikartotų vaikams

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas
- Trombocitų kiekio kraujyje sumažėjimas
- Odos išbėrimas - tamsiai raudoni, iškilę, niežtintys iškilimai, atsiradę dėl alerginės reakcijos
- Staigus odos pokytis, kuris paveikia jos spalvą ir išvaizdą.
- Hematomos susidarymas
- Kraujavimas iš nosies
- Skrandžio sulčių refluksas į stemplę
- Vėmimas
- Pykinimas
- Dažnas laisvas ar skystas tuštinimasis
- Nevirškinimo jausmas
- Plaukų slinkimas
- Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių (kurie padeda kovoti su infekcijomis) skaičius
- Kraujavimas gali būti iš skrandžio ar žarnyno, į smegenis, iš tiesiosios žarnos, iš varpos/vaginos arba šlapimo takų (įskaitant kraują šlapime, kuris nudažo šlapimą rausva arba raudona spalva), arba po oda
- Hemoglobino kiekio kraujyje sumažėjimas (medžiaga, esanti raudonuosiuose kraujo kūneliuose).
- Kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas
- Niežėjimas
- Kosulys su krauju ar krauju nudažytais skrepliais
- Pilvo ar skrandžio skausmas
- Stemplės ir skrandžio uždegimas
- Alerginė reakcija
- Sunkumai ryjant
- Kepenų ar kraujo sutrikimų sukeltas odos ar akių baltymų pageltimas

Dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- Baltųjų kraujo kūnelių (kurie padeda kovoti su infekcijomis) trūkumas
- Sunki alerginė reakcija, sukianti pasunkėjusį kvėpavimą ar galvos svaigimą
- sunki alerginė reakcija, dėl kurios patinsta veidas arba gerklė
- Kvėpavimo pasunkėjimas arba švokštimas

- Kraujavimas
- Kraujavimas gali būti į sąnari, iš sužalojimo vietos, chirurginio pjūvio arba iš sąnario vietos, iš injekcijos vietos arba kateterio įvedimo vietos.
- Kraujavimas gali atsirasti iš hemorojaus
- Skrandžio ar žarnyno opa (įskaitant stemplės opa)
- Neįprasti kepenų funkcijos laboratorinių tyrimų rezultatai

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Dabigatranas eteksilatas Leon Farma

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30° C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra dabigatranas eteksilatas. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 75 mg dabigatrano eteksilato (mesilato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra vyno rūgštis, hidroksipropilceliuliozė, talkas ir hipromeliozė.
- Kapsulės apvalkale yra kalio chlorido, karagenano, titano dioksido (E171) ir hipromeliozės.

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma išvaizda ir kiekis pakuotėje

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma 75 mg yra kapsulės (maždaug 18 mm) su baltu nepermatomu dangteliu ir baltu nepermatomu korpusu, pripildytos šviesiai geltonų arba gelsvų granulių.

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 10, 30 arba 60 kietųjų kapsulių aliuminio-aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 10 x 1, 30 x 1 arba 60 x 1 kietųjų kapsulių aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
Leon, ISPANIJA

Gamintojas

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, N° 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Gvadalachara
ISPANIJA

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

България

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Česká Republika

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Danija

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Deutschland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Eesti

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ελλάδα

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

España

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Prancūzija

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Hrvatska

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Airija

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ísland

Medical Valley Invest AB

Lietuva

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Liuksemburgas/Liuksemburgas

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00
(Belgija/Belgija)

Magyarország

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Malta

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Nederland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Norge

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Österreich

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Polska

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Portugalija

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

România

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Slovenija

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Slovakijos Respublika

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +46 40 122131

Italia

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Κύπρος

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Latvija

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Suomija/Finlandija

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Sverige

Medical Valley Invest AB

Tél/Tel: +46 40 122131

Jungtinė Karalystė (Šiaurės Airija)

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas vasario mėn 2024

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma 110 mg kietosios kapsulės dabigatranas eteksilatas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, nes jame yra Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Dabigatranas eteksilatas Leon Farma ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Dabigatranas eteksilatą Leon Farma
3. Kaip vartoti Dabigatranas eteksilatas Leon Farma
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Dabigatranas eteksilatas Leon Farma
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Dabigatranas eteksilatas Leon Farma ir kam jis vartojamas

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma sudėtyje yra veikliosios medžiagos dabigatrano eteksilato ir jis priklauso vaistų, vadinamų antikoaguliantais, grupei. Jis veikia blokuodamas organizme esančią medžiagą, kuri dalyvauja kraujo krešulių susidaryme.

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma vartojamas suaugusiesiems:

- užkirsti kelią kraujo krešulių susidarymui venose po kelio ar klubo sąnario keitimo operacijos.
- išvengti kraujo krešulių smegenyse (insulto) ir kitose kūno kraujagyslėse, jei sergate nereguliaraus širdies ritmo forma, vadinama su vožtuvų liga nesusijusiu prieširdžių virpėjimu, ir turite bent vieną papildomą rizikos veiksni.
- gydyti kraujo krešulius kojų ir plaučių venose ir užkirsti kelią pakartotiniam kraujo krešulių susidarymui kojų ir plaučių venose.

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma vartojamas vaikams:

- gydyti kraujo krešulius ir užkirsti kelią kraujo krešulių pakartotiniam atsiradimui.

2. Kas žinotina prieš vartojant Dabigatranas eteksilatas Leon Farma

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija dabigatranui eteksilatui arba bet kuriai pagalbinei kitai šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu Jūsų inkstų funkcija labai susilpnėjusi.
- jei šiuo metu kraujuojate.
- jeigu sergate liga, kuri didina sunkaus kraujavimo riziką (pvz., skrandžio opa, smegenų sužalojimas ar kraujavimas, neseniai atlikta smegenų ar akių operacija).

- jei turite padidėjusį polinkį kraujuoti. Tai gali būti įgimta, dėl nežinomos priežasties arba dėl kitų vaistų poveikio.
- jei vartojate vaistų nuo kraujo krešėjimo (pvz., varfarino, rivaroksabano, apiksabano ar heparino), išskyrus atvejus, kai keičiamas gydymas antikoagulantais, kai Jums yra įvesta veninė ar arterinė linija ir per šią liniją Jums leidžiamas heparinas, kad ji būtų atvira, arba kai Jūsų širdies ritmas atstatomas į normalią būseną atliekant procedūrą, vadinamą kateterine abliacija dėl prieširdžių virpėjimo.
- jeigu Jūsų kepenų veikla labai susilpnėjusi arba sergate kepenų liga, kuri gali sukelti mirtį.
- jeigu vartojate geriamųjų ketokonazolo arba itrakonazolo - vaistų grybelinėms infekcijoms gydyti.
- jeigu vartojate geriamąjį ciklosporiną - vaistą, apsaugantį nuo organų atmetimo po transplantacijos.
- jeigu vartojate dronedaroną, vaistą, vartojamą nenormaliam širdies ritmui gydyti.
- jei vartojate glekapreviro ir pibrentasviro derinį - antivirusinį vaistą, vartojamą hepatitui C gydyti.
- jeigu Jums buvo įdėtas dirbtinis širdies vožtuvas, dėl kurio reikalingas nuolatinis kraujo skystinimas.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Dabigatranas eteksilato Leon Farma. Gydymo šiuo vaistu metu taip pat gali tekti pasikalbėti su gydytoju, jei Jums pasireikštų simptomų arba jei Jums reikėtų atlikti operaciją.

Pasakykite gydytojui, jei turite ar turėjote kokių nors sveikatos sutrikimų ar susirgimų, ypač bet kurių, išvardytų toliau pateiktame sąraše:

- jei yra padidėjusi kraujavimo rizika, pvz:
 - jei neseniai kraujavote.
 - jei per pastarąjį mėnesį Jums buvo atliktas chirurginis audinių pašalinimas (biopsija).
 - jei patyrėte sunkią traumą (pvz., kaulų lūžį, galvos traumą arba bet kokią traumą, dėl kurios reikalingas chirurginis gydymas).
 - jei sergate stemplės ar skrandžio uždegimu.
 - jei turite problemų dėl skrandžio sulčių reflukso į stemplę.
 - jeigu vartojate vaistų, kurie gali padidinti kraujavimo riziką. Žr. toliau "Kiti vaistai ir Dabigatranas eteksilatas Leon Farma".
 - jei vartojate priešuždegiminių vaistų, tokių kaip diklofenakas, ibuprofenas, piroksikamas.
 - jei sergate širdies infekcija (bakteriniu endokarditu).
 - jei žinote, kad Jūsų inkstų funkcija yra susilpnėjusi, arba jei sergate dehidratacija (simptomai yra troškulus ir sumažėjęs tamsios spalvos (koncentruoto) / putojančio šlapimo kiekis).
 - jei esate vyresnis nei 75 metų.
 - jei esate suaugęs pacientas ir sveriate ne daugiau kaip 50 kg.
 - tik vaikams: jei vaikas serga infekcija aplink smegenis arba jų viduje.
- jei patyrėte širdies priepuolį arba jei Jums diagnozuota būklė, kuri didina širdies priepuolio riziką.
- jeigu sergate kepenų liga, kuri susijusi su kraujo tyrimų pokyčiais. Tokiu atveju šio vaisto vartoti nerekomenduojama.

Ypatingai atsargiai vartokite Dabigatranas eteksilatas Leon Farma

- jei reikia atlikti operaciją:
Tokiu atveju Dabigatranas eteksilatas Leon Farma vartojimą reikės laikinai nutraukti dėl padidėjusios kraujavimo rizikos operacijos metu ir netrukus po jos. Labai svarbu Dabigatranas eteksilatas Leon Farma prieš operaciją ir po jos vartoti tiksliai tokiu laiku, kaip nurodė gydytojas.

- jei operacijos metu į stuburą įvedamas kateteris ar injekcija (pvz., epidūrinei ar spinalinei anestezijai arba skausmui mažinti):
 - labai svarbu vartoti Dabigatranas eteksilato Leon Farma prieš operaciją ir po jos tiksliai tokiu laiku, kaip nurodė gydytojas.
 - nedelsdami praneškite gydytojui, jei pasibaigus anestezijai pajutote kojų tirpimą ar silpnumą, žarnyno ar šlapimo pūslės veiklos sutrikimus, nes būtina skubi pagalba.
- jei gydymo metu nukritote ar susižeidėte, ypač jei susitrenkėte galvą. Skubiai kreipkitės į gydytoją. Gali prireikti, kad Jus patikrintų gydytojas, nes gali padidėti kraujavimo rizika.
- jei žinote, kad sergate antifosfolipidiniu sindromu (imuninės sistemos sutrikimu, dėl kurio padidėja kraujo krešulių susidarymo rizika), pasakykite apie tai gydytojui, kuris nuspręs, ar reikia keisti gydymą.

Kiti vaistai ir Dabigatranas eteksilatas Leon Farma

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jei vartojate, neseniai vartojote arba galbūt vartosite kitų vaistų. **Prieš pradėdami vartoti Dabigatranas eteksilatas Leon Farma, ypač turėtumėte pasakyti gydytojui, jei vartojate vieną iš toliau išvardytų vaistų:**

- Vaistai, mažinantys kraujo krešėjimą (pvz., varfarinas, fenprokumonas, acenokumarolis, heparinas, klopidoogrelis, prazugrelis, tikagreloras, rivaroksabanas, acetilsalicilo rūgštis).
- Vaistai grybelinėms infekcijoms gydyti (pvz., ketokonazolas, itrakonazolas), išskyrus atvejus, kai jais tepama tik oda.
- Vaistai nenormaliam širdies ritmui gydyti (pvz., amjodaronas, dronedaronas, chinidinas, verapamilis). Jeigu vartojate vaistų, kurių sudėtyje yra amjodarono, chinidino ar verapamilio, gydytojas gali nurodyti vartoti mažesnę Dabigatranas eteksilatas Leon Farma dozę, priklausomai nuo būklės, kuriai gydyti jis Jums paskirtas. Žr. 3 skyrių.
- Vaistai nuo organų atmetimo po transplantacijos (pvz., takrolimuzas, ciklosporinas).
- Glekapreviro ir pibrentasviro (antivirusinis vaistas, vartojamas hepatitui C gydyti) derinys
- priešuždegiminiai ir skausmą malšinantys vaistai (pvz., acetilsalicilo rūgštis, ibuprofenas, diklofenakas)
- Jonažolė - vaistažolių vaistas nuo depresijos
- Vaistai nuo depresijos, vadinami selektyviais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais arba serotoninonorepinefrino reabsorbcijos inhibitoriais.
- Rifampicinas arba klaritromicinas (du antibiotikai)
- Antivirusiniai vaistai nuo AIDS (pvz., ritonaviras)
- tam tikri vaistai epilepsijai gydyti (pvz., karbamazepinas, fenitoinas).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma poveikis nėštumui ir negimusiam vaikui nežinomas. Šio vaisto negalima vartoti, jei esate nėščia, nebent gydytojas patartų, kad tai saugu. Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, turėtumėte vengti pastoti, kol vartojate Dabigatranas eteksilatas Leon Farma.

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma vartojimo metu žindyti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma neturi žinomo poveikio gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus.

3. Kaip vartoti Dabigatranas eteksilatas Leon Farma

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma kapsules gali vartoti suaugusieji ir 8 metų ar vyresni vaikai, kurie gali nuryti sveikas kapsules. Jaunesniems nei 8 metų vaikams gydyti yra kitų, jų amžių atitinkančių dozių formų:

- Šiai populiacijai gali būti tinkamesnės kitos farmacinės formos, pavyzdžiui, dengtos granulės, kurios gali būti vartojamos jaunesniems nei 12 metų vaikams, kai tik vaikas gali nuryti minkštą maistą.
- Kitų farmacinių formų, tokių kaip milteliai ir tirpiklis geriamajam tirpalui, galima vartoti tik jaunesniems nei 1 metų vaikams.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Jei nesate tikri, pasitarkite su gydytoju.

Vartokite Dabigatranas eteksilatą Leon Farma taip, kaip rekomenduojama vartoti esant toliau išvardytoms būklėms.

Kraujo krešulių susidarymo profilaktika po kelio ar klubo sąnario keitimo operacijos

Rekomenduojama dozė yra **220 mg vieną kartą per parą** (2 kapsulės po 110 mg).

Jei **inkstų funkcija yra susilpnėjusi** daugiau kaip per pusę arba jei esate **75 metų ar vyresnis**, rekomenduojama dozė yra **150 mg vieną kartą per parą** (vartojama po 2 kapsules po 75 mg).

Jei vartojate **amjodaroną, chinidino ar verapamilio** turinčių vaistų, rekomenduojama dozė yra **150 mg vieną kartą per parą** (2 kapsulės po 75 mg).

Jeigu vartojate **vaistų, kurių sudėtyje yra verapamilio, ir Jūsų inkstų funkcija yra susilpnėjusi** daugiau kaip per pusę, Jus reikia gydyti mažesne **75 mg** Dabigatranas eteksilatą Leon Farma doze, nes gali padidėti kraujavimo rizika.

Abiejų tipų operacijų atveju gydymas neturi būti pradedamas, jei operacijos vietoje yra kraujavimas. Jei gydymo negalima pradėti iki kitos dienos po operacijos, dozavimą reikia pradėti nuo 2 kapsulių vieną kartą per parą.

Po kelio sąnario keitimo operacijos

Gydymą Dabigatranas eteksilatą Leon Farma reikia pradėti vartoti per 1- 4 valandas po operacijos pabaigos, išgeriant vieną kapsulę. Vėliau reikėtų vartoti po dvi kapsules kartą per parą iš viso 10 dienų.

Po klubo sąnario keitimo operacijos

Gydymą Dabigatranas eteksilatą Leon Farma reikia pradėti vartoti per 1- 4 valandas po operacijos pabaigos, išgeriant vieną kapsulę. Vėliau reikia vartoti po dvi kapsules vieną kartą per parą iš viso 28- 35 dienas.

Smegenų ar kūno kraujagyslių užsikimšimo dėl kraujo krešulių, susidariusių po neįprastų širdies dūžių, profilaktika ir kraujo krešulių kojų ir plaučių venose gydymas, įskaitant kraujo krešulių pakartotinio atsiradimo kojų ir plaučių venose profilaktika.

Rekomenduojama dozė yra 300 mg, vartojama **po 150 mg kapsulę du kartus per dieną**.

Jei esate **80 metų ar vyresnis**, rekomenduojama dozė yra 220 mg, vartojama po **vieną 110 mg kapsulę du kartus per dieną**.

Jeigu vartojate **vaistų, kurių sudėtyje yra verapamilio**, Jums reikia vartoti mažesnę Dabigatranas eteksilatą Leon Farma 220 mg dozę, kuri geriama po **vieną 110 mg kapsulę du kartus per parą**, nes gali padidėti kraujavimo rizika.

Jei kraujavimo rizika gali būti didesnė, gydytojas gali nuspręsti skirti 220 mg dozę, vartojamą po vieną 110 mg kapsulę du kartus per parą.

Šio vaisto galite toliau vartoti, jei Jūsų širdies ritmą reikia atkurti iki normalaus atliekant procedūrą, vadinamą kardioversija. Vartokite Dabigatranas eteksilatas Leon Farma taip, kaip Jums nurodė gydytojas.

Jeigu atliekant procedūrą, vadinamą perkutanine koronarine intervencija su stentavimu, kraujagyslėje buvo įdėtas medicinos prietaisas (stentas), kad kraujagyslė liktų atvira, gydytojui nusprendus, kad pasiekta normali kraujo krešėjimo kontrolė, galite būti gydomi Dabigatranas eteksilatas Leon Farma. Vartokite Dabigatranas eteksilatas Leon Farma taip, kaip Jums nurodė gydytojas.

Kraujo krešulių gydymas ir profilaktika, kad kraujo krešuliai nepasikartotų vaikams

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma reikia vartoti du kartus per parą, vieną dozę ryte ir vieną dozę vakare, kiekvieną dieną maždaug tuo pačiu metu. Dozavimo intervalas turi būti kuo artimesnis 12 valandų.

Rekomenduojama dozė priklauso nuo svorio ir amžiaus. Tinkamą dozę nustatys gydytojas. Gydomo eigoje Jūsų gydytojas gali koreguoti dozę. Toliau vartokite visus kitus vaistus, nebent gydytojas lieptų nutraukti jų vartojimą.

1 lentelėje pateiktos vienkartinės ir bendros Dabigatranas eteksilatas Leon Farma paros dozės miligramais (mg). Dozės priklauso nuo paciento svorio kilogramais (kg) ir amžiaus metais.

1 lentelė: Dabigatranas eteksilatas Leon Farma kapsulių dozavimo lentelė.

Svorio ir amžiaus deriniai		Vienkartinė dozė mg	Bendra paros dozė mg
Svoris kg	Amžius metais		
nuo 11 iki mažiau nei 13 kg	nuo 8 iki mažiau nei 9 metų	75	150
nuo 13 iki mažiau nei 16 kg	nuo 8 iki mažiau nei 11 metų	110	220
nuo 16 iki mažiau nei 21 kg	nuo 8 iki mažiau nei 14 metų	110	220
nuo 21 iki mažiau nei 26 kg	nuo 8 iki mažiau nei 16 metų	150	300
nuo 26 iki mažiau nei 31 kg	nuo 8 iki mažiau nei 18 metų	150	300
nuo 31 iki mažiau kaip 41 kg	nuo 8 iki mažiau nei 18 metų	185	370
nuo 41 iki mažiau kaip 51 kg	nuo 8 iki mažiau nei 18 metų	220	440
nuo 51 iki mažiau nei 61 kg	nuo 8 iki mažiau nei 18 metų	260	520
nuo 61 iki mažiau nei 71 kg	nuo 8 iki mažiau nei 18 metų	300	600
nuo 71 iki mažiau nei 81 kg	nuo 8 iki mažiau nei 18 metų	300	600
81 kg ar daugiau	nuo 10 iki mažiau nei 18 metų	300	600

Vienkartinės dozės, kurioms reikia daugiau nei vienos kapsulės derinių:

300 mg: dvi 150 mg kapsulės arba keturios 75 mg kapsulės

260 mg: viena 110 mg ir viena 150 mg kapsulė arba

viena 110 mg ir dvi 75 mg kapsulės

220 mg: dvi 110 mg kapsulės

185 mg: viena 75 mg ir viena 110 mg kapsulė
150 mg: viena 150 mg kapsulė arba dvi 75 mg kapsulės

Kaip vartoti Dabigatranas eteksilatas Leon Farma

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma galima vartoti valgant arba nevalgius. Kad vaistas patektų į skrandį, kapsulę reikia nuryti visą, užgeriant stikline vandens. Negalima laužyti, kramtyti ar tuštinti granuliu iš kapsulės, nes tai gali padidinti kraujavimo riziką.

Gydymo antikoaguliantais keitimas

Be konkrečių gydytojo nurodymų nekeiskite gydymo antikoaguliantais.

Ką daryti pavartojus per didelę Dabigatranas eteksilatas Leon Farma dozę

Vartojant per daug šio vaisto, padidėja kraujavimo rizika. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei išgėrėte per daug kapsulių. Galimi specifiniai gydymo būdai.

Pamiršus pavartoti Dabigatranas eteksilatas Leon Farma

Kraujo krešulių susidarymo profilaktika po kelio ar klubo sąnario keitimo operacijos

Toliau vartokite likusias Dabigatranas eteksilatas Leon Farma paros dozes kitą dieną tuo pačiu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti pamirštą dozę.

Vartojimas suaugusiesiems: Smegenų ar kūno kraujagyslių užsikimšimo dėl kraujo krešulio, susidariusio po neįprasto širdies plakimo, profilaktika ir kraujo krešulių, esančių kojų ir plaučių venose, gydymas, įskaitant kraujo krešulių pakartotinio atsiradimo kojų ir plaučių venose profilaktika.

Naudojimas vaikams: Kraujo krešulių gydymas ir profilaktika, kad krešuliai nepasikartotų.

Pamirštą dozę galima išgerti likus ne daugiau kaip 6 valandoms iki kitos dozės vartojimo.

Praleistą dozę reikia praleisti, jei iki kitos dozės liko mažiau nei 6 valandos. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti pamirštą dozę.

Nustojus vartoti Dabigatranas eteksilatas Leon Farma

Vartokite Dabigatranas eteksilatą Leon Farma tiksliai, kaip nurodyta. Nenutraukite šio vaisto vartojimo prieš tai nepasitarę su gydytoju, nes per anksti nutraukus gydymą gali padidėti kraujo krešulio susidarymo rizika. Kreipkitės į gydytoją, jeigu pavartojus Dabigatranas eteksilatas Leon Farma pasireiškė virškinimo sutrikimų.

Jei kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Dabigatranas eteksilatas Leon Farma veikia kraujo krešėjimą, todėl dauguma šalutinių poveikių yra susiję su tokiais požymiais kaip mėlynės ar kraujavimas. Gali pasireikšti didelis ar sunkus kraujavimas, tai yra sunkiausias šalutinis poveikis ir, nepriklausomai nuo vietos, žmogus gali tapti neįgaliu, gali būti pavojingas gyvybei ar net sukelti mirtį. Kai kuriais atvejais šie kraujavimai gali būti neakivaizdūs.

Jei pasireiškė kraujavimas, kuris savaime nesustoja, arba jei pasireiškė pernelyg didelio kraujavimo požymių (ypatingas silpnumas, nuovargis, blyškumas, galvos svaigimas, galvos skausmas ar nepaaiškinamas patinimas), nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Gydytojas gali nuspręsti Jus atidžiau stebėti arba pakeisti vaistą.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pasireiškė sunki alerginė reakcija, dėl kurios pasunkėjo kvėpavimas ar svaigsta galva.

Toliau išvardyti galimi šalutiniai poveikiai, suskirstyti pagal tai, kiek tikėtina, kad jie pasireikš.

Kraujo krešulių susidarymo profilaktika po kelio ar klubo sąnario keitimo operacijos

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Hemoglobino kiekio kraujyje sumažėjimas (medžiaga, esanti raudonuosiuose kraujo kūneliuose).
- Neįprasti kepenų funkcijos laboratorinių tyrimų rezultatai

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Kraujavimas gali būti iš nosies, skrandžio ar žarnyno, varpos, makšties ar šlapimo takų (įskaitant kraują šlapime, kuris nudažo šlapimą rausva ar raudona spalva), iš krūtų, tiesiosios žarnos, po oda, į sąnarį, po sužeidimo ar po operacijos.
- Po operacijos susidariusi hematoma arba mėlynės
- Laboratoriniu tyrimu išmatose aptiktas kraujas
- Sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius
- Kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas
- Alerginė reakcija
- Vėmimas
- Dažnas laisvas ar skystas tuštinimasis
- Blogo savijauta
- Žaizdos sekretas (skystis, išsiskiriantis iš chirurginės žaizdos)
- Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas
- Odos ar akių baltymų pageltimas dėl kepenų ar kraujo sutrikimų.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- Kraujavimas
- Kraujavimas gali įvykti smegenyse, iš chirurginio pjūvio, iš injekcijos arba kateterio įvedimo į veną vietas.
- Kraujingos išskyros iš kateterio patekimo į veną vietas
- Kosulys krauju ar krauju suteptais skrepliais
- Trombocitų kiekio kraujyje sumažėjimas
- Raudonųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas kraujyje po operacijos
- Sunki alerginė reakcija, sukianti pasunkėjusį kvėpavimą ar galvos svaigimą
- sunki alerginė reakcija, sukianti veido ar gerklės patinimą
- Alerginės reakcijos sukeltas odos išbėrimas - tamsiai raudoni, iškilę, niežtinys iškilimai.
- Staigus odos pokytis, turintis įtakos jos spalvai ir išvaizdai
- Niežėjimas
- Skrandžio ar žarnyno opa (įskaitant stemplės opa)
- Stemplės ir skrandžio uždegimas
- Skrandžio sulčių refluksas į stemplę
- Pilvo ar skrandžio skausmas
- Virškinimo sutrikimai
- Sunkumai ryjant
- Iš žaizdos išeinantis skystis
- Po operacijos iš žaizdos ištekantis skystis

Dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- Kvėpavimo pasunkėjimas arba švokštimas
- Baltųjų kraujo kūnelių (kurie padeda kovoti su infekcijomis) skaičiaus sumažėjimas ar net jų trūkumas.
- Plaukų slinkimas

Smegenų ar kūno kraujagyslių užsikimšimo dėl kraujo krešulių, susidarančių po neįprastų širdies dūžių, profilaktika

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Kraujavimas gali būti iš nosies, skrandžio ar žarnyno, varpos, makšties ar šlapimo takų (įskaitant kraują šlapime, dėl kurio šlapimas nusidažo rausvai ar raudonai) arba po oda.
- Sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius
- Pilvo ar skrandžio skausmas
- Virškinimo sutrikimai
- Dažnas laisvas ar skystas tuštinimasis
- Bloga savijauta

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Kraujavimas
- Kraujavimas gali atsirasti iš krūtų, tiesiosios žarnos arba smegenų.
- Hematomos susidarymas
- Kosulys krauju ar krauju suteptais skrepliais
- Trombocitų kiekio kraujyje sumažėjimas
- Hemoglobino kiekio kraujyje sumažėjimas (medžiaga, esanti raudonuosiuose kraujo kūneliuose).
- Alerginė reakcija
- Staigus odos pokytis, turintis įtakos jos spalvai ir išvaizdai
- Niežėjimas
- Skrandžio ar žarnyno opa (įskaitant stemplės opą)
- Stemplės ir skrandžio uždegimas
- Skrandžio sulčių refluksas į stemplę
- Vėmimas
- Sunkumai ryjant
- Neįprasti kepenų funkcijos laboratorinių tyrimų rezultatai

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- Kraujavimas gali įvykti į sąnarį, iš chirurginio pjūvio, sužalojimo, injekcijos arba kateterio patekimo į veną vietas.
- Sunki alerginė reakcija, sukianti pasunkėjusį kvėpavimą ar galvos svaigimą
- sunki alerginė reakcija, sukianti veido ar gerklės patinimą
- Alerginės reakcijos sukeltas odos išbėrimas - tamsiai raudoni, iškilę, niežtintys iškilimai.
- Kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas.
- Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas
- Odos ar akių baltymo pageltimas dėl kepenų ar kraujo sutrikimų.

Dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- Kvėpavimo pasunkėjimas arba švokštimas
- Baltųjų kraujo kūnelių (kurie padeda kovoti su infekcijomis) skaičiaus sumažėjimas ar net jų trūkumas.
- Plaukų slinkimas

Klinikinio tyrimo metu širdies priepuolių dažnis vartojant Dabigatranas eteksilatą Leon Farma buvo daug didesnis nei vartojant varfariną. Bendras pasireiškimo dažnis buvo mažas.

Kraujo krešulių, esančių kojų ir plaučių venose, gydymas, įskaitant kraujo krešulių pakartotinio atsiradimo kojų ir (arba) plaučių venose profilaktika.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Kraujavimas gali būti iš nosies, skrandžio ar žarnyno, tiesiosios žarnos, varpos, makšties ar šlapimo takų (įskaitant kraują šlapime, dėl kurio šlapimas nusidažo rožine ar raudona spalva) arba po oda.
- Virškinimo sutrikimai

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Kraujavimas
- Kraujavimas gali būti į sąnarį arba dėl sužalojimo
- Kraujavimas gali įvykti iš hemorojaus
- Sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius
- Hematomos susidarymas
- Kosulys krauju ar krauju suteptais skrepliais
- Alerginė reakcija
- Staigus odos pokytis, turintis įtakos jos spalvai ir išvaizdai
- Niežėjimas
- Skrandžio ar žarnyno opa (įskaitant stemplės opa)
- Stemplės ir skrandžio uždegimas
- Skrandžio sulčių refluksas į stemplę
- Bloga savijauta
- Vėmimas
- Pilvo ar skrandžio skausmas
- Dažnas laisvas ar skystas tuštinimasis
- Neįprasti kepenų funkcijos laboratorinių tyrimų rezultatai
- Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- Gali kraujuoti iš chirurginio pjūvio, injekcijos arba kateterio patekimo į veną vietos, arba į smegenis.
- Trombocitų kiekio kraujyje sumažėjimas
- Sunki alerginė reakcija, sukianti pasunkėjusį kvėpavimą ar galvos svaigimą
- sunki alerginė reakcija, sukianti veido ar gerklės patinimą
- Alerginės reakcijos sukeltas odos išbėrimas - tamsiai raudoni, iškilę, niežintys iškilimai.
- Sunkumai ryjant

Dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- Kvėpavimo pasunkėjimas arba švokštimas
- Hemoglobino kiekio kraujyje sumažėjimas (medžiaga, esanti raudonuosiuose kraujo kūneliuose).
- Kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas
- Baltųjų kraujo kūnelių (kurie padeda kovoti su infekcijomis) skaičiaus sumažėjimas ar net jų trūkumas.
- Odos ar akių baltymo pageltimas dėl kepenų ar kraujo sutrikimų.
- Plaukų slinkimas

Tyrimų programoje širdies priepuolių dažnis vartojant Dabigatranas eteksilatą Leon Farma buvo didesnis nei vartojant varfariną. Bendras pasireiškimo dažnis buvo nedidelis. Nepastebėta širdies priepuolių dažnio disbalanso tarp pacientų, gydytų dabigatranu, ir pacientų, gydytų placebo.

Kraujo krešulių gydymas ir profilaktika, kad kraujo krešuliai nepasikartotų vaikams

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas
- Trombocitų kiekio kraujyje sumažėjimas
- Odos išbėrimas - tamsiai raudoni, iškilę, niežtintys iškilimai, atsiradę dėl alerginės reakcijos
- Staigus odos pokytis, kuris paveikia jos spalvą ir išvaizdą.
- Hematomos susidarymas
- Kraujavimas iš nosies
- Skrandžio sulčių refluksas į stemplę
- Vėmimas
- Pykinimas
- Dažnas laisvas ar skystas tuštinimasis
- Virškinimas
- Plaukų slinkimas
- Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių (kurie padeda kovoti su infekcijomis) skaičius
- Kraujavimas gali būti į skrandį ar žarnyną, iš smegenų, tiesiosios žarnos, iš varpos/vaginos arba šlapimo takų (įskaitant kraują šlapime, kuris nudažo šlapimą rausva arba raudona spalva), arba po oda
- Hemoglobino kiekio kraujyje sumažėjimas (medžiaga, esanti raudonuosiuose kraujo kūneliuose).
- Kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas
- Niežėjimas
- Kosulys su krauju ar krauju nudažytais skrepliais
- Pilvo ar skrandžio skausmas
- Stemplės ir skrandžio uždegimas
- Alerginė reakcija
- Sunkumai ryjant
- Kepenų ar kraujo sutrikimų sukeltas odos ar akių baltymų pageltimas

Dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- Baltųjų kraujo kūnelių (kurie padeda kovoti su infekcijomis) trūkumas
- Sunki alerginė reakcija, sukianti pasunkėjusį kvėpavimą ar galvos svaigimą
- sunki alerginė reakcija, dėl kurios patinsta veidas arba gerklė
- Kvėpavimo pasunkėjimas arba švokštimas
- Kraujavimas
- Kraujavimas gali būti į sąnari, iš sužalojimo, chirurginio pjūvio arba iš injekcijos vietos arba kateterio į veną įvedimo vietos.
- Kraujavimas gali atsirasti iš hemorojaus
- Skrandžio ar žarnyno opa (įskaitant stemplės opą)
- Neįprasti kepenų funkcijos laboratorinių tyrimų rezultatai

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Dabigatranas eteksilatas Leon Farma

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po "EXP" nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30° C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra dabigatranas eteksilatas. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 110 mg dabigatrano eteksilato (mesilato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra vyno rūgštis, hidroksipropilceliuliozė, talkas ir hipromeliozė.
- Kapsulės apvalkale yra indigokarmino (E132), kalio chlorido, karagenano, titano dioksido (E171) ir hipromeliozės.

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma išvaizda ir kiekis pakuotėje

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma 110 mg yra kapsulės (maždaug 19 mm) su šviesiai mėlynu nepermatomu dangteliu ir šviesiai mėlynu nepermatomu korpusu, pripildytos nuo balkšvų iki gelsvų granuliu.

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 10, 30, 60 arba 180 kietųjų kapsulių aliuminio-aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 arba 180 x 1 kietųjų kapsulių aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
Leon, ISPANIJA

Gamintojas

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, N° 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Gvadalachara
ISPANIJA

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Lietuva

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

България

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Liuksemburgas/Liuksemburgas

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00
(Belgija/Belgija)

Česká Republika

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Danija

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Deutschland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Eesti

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ελλάδα

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

España

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Prancūzija

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Hrvatska

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Airija

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ísland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Italia

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Κύπρος

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Latvija

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Magyarország

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Malta

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Nederland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Norge

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Österreich

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Polska

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Portugalija

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

România

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Slovenija

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Slovakijos Respublika

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Suomija/Finlandija

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Sverige

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Jungtinė Karalystė (Šiaurės Airija)

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas vasario mėn 2024

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma 150 mg kietosios kapsulės dabigatranas eteksilatas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, nes jame yra jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Dabigatranas eteksilatas Leon Farma ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Dabigatranas eteksilatas Leon Farma
3. Kaip vartoti Dabigatranas eteksilatas Leon Farma
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Dabigatranas eteksilatas Leon Farma
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Dabigatranas eteksilatas Leon Farma ir kam jis vartojamas

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma sudėtyje yra veikliosios medžiagos dabigatrano eteksilato ir jis priklauso vaistų, vadinamų antikoaguliantais, grupei. Jis veikia blokuodamas organizme esančią medžiagą, kuri dalyvauja kraujo krešulių susidaryme.

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma vartojamas suaugusiesiems:

- išvengti kraujo krešulių smegenyse (insulto) ir kitose kūno kraujagyslėse, jei sergate nereguliaraus širdies ritmo forma, vadinama su vožtuvų liga nesusijusiu prieširdžių virpėjimu, ir turite bent vieną papildomą rizikos veiksnių.
- gydyti kraujo krešulius kojų ir plaučių venose ir užkirsti kelią pakartotiniam kraujo krešulių atsiradimui kojų ir plaučių venose.

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma vartojamas vaikams:

- gydyti kraujo krešulius ir užkirsti kelią kraujo krešulių pakartotiniam atsiradimui.

2. Kas žinotina prieš vartojant Dabigatranas eteksilatas Leon Farma

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija dabigatranui eteksilatui arba bet kuriai kitai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu Jūsų inkstų funkcija labai susilpnėjusi.
- jei šiuo metu kraujuojate.
- jeigu sergate liga, kuri didina sunkaus kraujavimo riziką (pvz., skrandžio opa, smegenų sužalojimas ar kraujavimas, neseniai atlikta smegenų ar akių operacija).
- jei turite padidėjusį polinkį kraujuoti. Tai gali būti įgimta, dėl nežinomos priežasties arba dėl kitų vaistų poveikio.

- jei vartojate vaistų nuo kraujo krešėjimo (pvz., varfarino, rivaroksabano, apiksabano ar heparino), išskyrus atvejus, kai keičiamas gydymas antikoaguliantais, kai Jums yra įvesta veninė ar arterinė linija ir per šią liniją Jums leidžiamas heparinas, kad ji būtų atvira, arba kai Jūsų širdies ritmas atstatomas į normalią būseną atliekant procedūrą, vadinamą kateterine abliacija dėl prieširdžių virpėjimo.
- jeigu Jūsų kepenų veikla labai susilpnėjusi arba sergate kepenų liga, kuri gali sukelti mirtį.
- jeigu vartojate geriamųjų ketokonazolo arba itrakonazolo - vaistų grybelinėms infekcijoms gydyti.
- jeigu vartojate geriamąjį ciklosporiną - vaistą, skirtą išvengti organų atmetimo po transplantacijos.
- jeigu vartojate dronedaroną, vaistą, vartojamą nenormaliam širdies ritmui gydyti.
- jei vartojate glekapreviro ir pibrentasviro derinį - antivirusinį vaistą, vartojamą hepatitui C gydyti.
- jeigu Jums buvo įdėtas dirbtinis širdies vožtuvas, dėl kurio reikalingas nuolatinis kraujo skystinimas.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Dabigatranas eteksilatas Leon Farma. Gydymo šiuo vaistu metu taip pat gali tekti pasikalbėti su gydytoju, jei Jums pasireikštų simptomų arba jei Jums reiktų atlikti operaciją.

Pasakykite gydytojui, jei turite ar turėjote kokių nors sveikatos sutrikimų ar susirgimų, ypač bet kurių, išvardytų toliau pateiktame sąraše:

- jei yra padidėjusi kraujavimo rizika, pvz:
 - jei neseniai kraujavote.
 - jei per pastarąjį mėnesį Jums buvo atliktas chirurginis audinių pašalinimas (biopsija).
 - jei patyrėte sunkią traumą (pvz., kaulų lūžį, galvos traumą arba bet kokią traumą, dėl kurios reikalingas chirurginis gydymas).
 - jei sergate stemplės ar skrandžio uždegimu.
 - jei turite problemų dėl skrandžio sulčių reflukso į stemplę.
 - jeigu vartojate vaistų, kurie gali padidinti kraujavimo riziką. Žr. toliau "Kiti vaistai ir Dabigatran eteksilatas Leon Farma".
 - jei vartojate priešuždegiminių vaistų, tokių kaip diklofenakas, ibuprofenas, piroksikamas.
 - jei sergate širdies infekcija (bakteriniu endokarditu).
 - jei žinote, kad jūsų inkstų funkcija yra susilpnėjusi, arba jei sergate dehidratacija (simptomai yra troškulus ir sumažėjęs tamsios spalvos (koncentruoto) / putojančio šlapimo kiekis).
 - jei esate vyresnis nei 75 metų.
 - jei esate suaugęs pacientas ir sveriate ne daugiau kaip 50 kg.
 - tik vaikams: jei vaikas serga infekcija aplink smegenis arba jų viduje.
- jei patyrėte širdies priepuolį arba jei Jums diagnozuota būklė, kuri didina širdies priepuolio riziką.
- jeigu sergate kepenų liga, kuri susijusi su kraujo tyrimų pokyčiais. Tokiu atveju šio vaisto vartoti nerekomenduojama.

Ypatingai atsargiai vartokite Dabigatranas eteksilatas Leon Farma

- jei reikia atlikti operaciją:
Tokiu atveju Dabigatranas eteksilatas Leon Farma vartojimą reikės laikinai nutraukti dėl padidėjusios kraujavimo rizikos operacijos metu ir netrukus po jos. Labai svarbu Dabigatranas eteksilatas Leon Farma prieš operaciją ir po jos vartoti tiksliai tokiu laiku, kaip nurodė gydytojas.
- jei operacijos metu į stuburą įvedamas kateteris ar injekcija (pvz., epidūrinei ar spinalinei anestezijai arba skausmui mažinti):

- labai svarbu vartoti Dabigatranaso eteksilatas Leon Farma prieš operaciją ir po jos tiksliai tokiu laiku, kaip nurodė gydytojas.
- nedelsdami praneškite gydytojui, jei pasibaigus anestezijai pajutote kojų tirpimą ar silpnumą, žarnyno ar šlapimo pūslės veiklos sutrikimus, nes būtina skubi pagalba.
- jei gydymo metu nukritote ar susižeidėte, ypač jei susitrenkėte galvą. Skubiai kreipkitės į gydytoją. Gali prireikti, kad Jus patikrintų gydytojas, nes gali padidėti kraujavimo rizika.
- jei žinote, kad sergate antifosfolipidiniu sindromu (imuninės sistemos sutrikimu, dėl kurio padidėja kraujo krešulių susidarymo rizika), pasakykite apie tai gydytojui, kuris nuspręs, ar reikia keisti gydymą.

Kiti vaistai ir Dabigatranas eteksilatas Leon Farma

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jei vartojate, neseniai vartojote arba galbūt vartosite kitų vaistų. **Prieš pradėdami vartoti Dabigatranas eteksilatas Leon Farma, ypač turėtumėte pasakyti gydytojui, jei vartojate vieną iš toliau išvardytų vaistų:**

- Vaistai, mažinantys kraujo krešėjimą (pvz., varfarinas, fenprokumonas, acenokumarolis, heparinas, klopidoogrelis, prazugrelis, tikagreloras, rivaroksabanas, acetilsalicilo rūgštis).
- Vaistai grybelinėms infekcijoms gydyti (pvz., ketokonazolas, itrakonazolas), išskyrus atvejus, kai jais tepama tik oda.
- Vaistai nenormaliam širdies ritmui gydyti (pvz., amjodaronas, dronedaronas, chinidinas, verapamilis). Jeigu vartojate vaistų, kurių sudėtyje yra verapamilio, gydytojas gali nurodyti vartoti mažesnę Dabigatranas eteksilatas Leon Farma dozę, priklausomai nuo būklės, kuriai gydyti jis Jums paskirtas. Žr. 3 skyrių.
- Vaistai nuo organų atmetimo po transplantacijos (pvz., takrolimuzas, ciklosporinas).
- Glekapreviro ir pibrentasviro (antivirusinis vaistas, vartojamas hepatitui C gydyti) derinys
- priešūždegiminiai ir skausmą malšinantys vaistai (pvz., acetilsalicilo rūgštis, ibuprofenas, diklofenakas)
- Jonažolė - vaistažolių vaistas nuo depresijos
- Vaistai nuo depresijos, vadinami selektyviais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais arba serotoninonorepinefrino reabsorbcijos inhibitoriais.
- Rifampicinas arba klaritromicinas (du antibiotikai)
- Antivirusiniai vaistai nuo AIDS (pvz., ritonaviras)
- tam tikri vaistai epilepsijai gydyti (pvz., karbamazepinas, fenitoinas).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma poveikis nėštumui ir negimusiam vaikui nežinomas. Nėščiai moteriai šio vaisto vartoti negalima, nebent gydytojas patartų, kad tai saugu. Jei esate vaisingo amžiaus moteris, turėtumėte vengti pastoti, kol vartojate Dabigatranas eteksilatas Leon Farma.

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma vartojimo metu žindyti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma neturi žinomo poveikio gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus.

3. Kaip vartoti Dabigatranas eteksilatas Leon Farma

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma kapsules gali vartoti suaugusieji ir 8 metų ar vyresni vaikai, kurie gali nuryti sveikas kapsules. Jaunesniems nei 8 metų vaikams gydyti yra kitų, jų amžių atitinkančių dozių formų:

- Šiai populiacijai gali būti tinkamesnės kitos farmacinės formos, pavyzdžiui, dengtos granulės, kurios gali būti vartojamos jaunesniems nei 12 metų vaikams, kai tik vaikas gali nuryti minkštą maistą.
- Kitų farmacinių formų, tokių kaip milteliai ir tirpiklis geriamajam tirpalui, galima vartoti tik jaunesniems nei 1 metų vaikams.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Jei nesate tikri, pasitarkite su gydytoju.

Vartokite Dabigatranas eteksilatas Leon Farma taip, kaip rekomenduojama vartoti esant toliau išvardytoms būklėms.

Smegenų ar kūno kraujagyslių užsikimšimo dėl kraujo krešulių, susidariusių po neįprastų širdies susitraukimų, profilaktika ir kraujo krešulių, esančių kojų ir plaučių venose, gydymas, įskaitant kraujo krešulių pakartotinio atsiradimo kojų ir plaučių venose profilaktika.

Rekomenduojama dozė yra 300 mg, vartojama po **150 mg kapsulę du kartus per dieną**.

Jei esate **80 metų ar vyresnis**, rekomenduojama dozė yra 220 mg, vartojama po **vieną 110 mg kapsulę du kartus per parą**.

Jeigu vartojate **vaistų, kurių sudėtyje yra verapamilio**, Jums reikia vartoti mažesnę Dabigatranas eteksilatas Leon Farma 220 mg dozę, kuri geriama po **vieną 110 mg kapsulę du kartus per parą**, nes gali padidėti kraujavimo rizika.

Jei **kraujavimo rizika gali būti didesnė**, gydytojas gali nuspręsti skirti 220 mg dozę, vartojamą **po vieną 110 mg kapsulę du kartus per parą**.

Galite toliau vartoti šį vaistą, jei Jūsų širdies ritmą reikia atstatyti į normalų atliekant procedūrą, vadinamą kardioversija, arba procedūrą, vadinamą prieširdžių virpėjimo kateterine abliacija. Vartokite Dabigatranas eteksilatas Leon Farma taip, kaip Jums nurodė gydytojas.

Jeigu atliekant procedūrą, vadinamą perkutanine koronarine intervencija su stentavimu, kraujagyslėje buvo įdėtas medicinos prietaisas (stentas), kad kraujagyslė liktų atvira, gydytojui nusprendus, kad pasiekta normali kraujo krešėjimo kontrolė, galite būti gydomi Dabigatranas eteksilatas Leon Farma. Vartokite Dabigatranas eteksilatas Leon Farma taip, kaip Jums nurodė gydytojas.

Kraujo krešulių gydymas ir profilaktika, kad kraujo krešuliai nepasikartotų vaikams

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma reikia vartoti du kartus per parą, vieną dozę ryte ir vieną dozę vakare, kiekvieną dieną maždaug tuo pačiu metu. Dozavimo intervalas turi būti kuo artimesnis 12 valandų.

Rekomenduojama dozė priklauso nuo svorio ir amžiaus. Tinkamą dozę nustatys gydytojas. Gydomo eigoje Jūsų gydytojas gali koreguoti dozę. Toliau vartokite visus kitus vaistus, nebent gydytojas lieptų nutraukti jų vartojimą.

1 lentelėje pateiktos vienkartinės ir bendros Dabigatranas eteksilatas Leon Farma paros dozės miligramais (mg). Dozės priklauso nuo paciento svorio kilogramais (kg) ir amžiaus metais.

1 lentelė: Dabigatranas eteksilatas Leon Farma kapsulių dozavimo lentelė.

Svorio ir amžiaus deriniai		Vienkartinė dozė mg	Bendra paros dozė mg
Svoris kg	Amžius metais		
nuo 11 iki mažiau nei 13 kg	nuo 8 iki mažiau nei 9 metų	75	150
nuo 13 iki mažiau nei 16 kg	nuo 8 iki mažiau nei 11 metų	110	220
nuo 16 iki mažiau nei 21 kg	nuo 8 iki mažiau nei 14 metų	110	220
nuo 21 iki mažiau nei 26 kg	nuo 8 iki mažiau nei 16 metų	150	300
nuo 26 iki mažiau nei 31 kg	nuo 8 iki mažiau nei 18 metų	150	300
nuo 31 iki mažiau kaip 41 kg	nuo 8 iki mažiau nei 18 metų	185	370
nuo 41 iki mažiau kaip 51 kg	nuo 8 iki mažiau nei 18 metų	220	440
nuo 51 iki mažiau nei 61 kg	nuo 8 iki mažiau nei 18 metų	260	520
nuo 61 iki mažiau nei 71 kg	nuo 8 iki mažiau nei 18 metų	300	600
nuo 71 iki mažiau nei 81 kg	nuo 8 iki mažiau nei 18 metų	300	600
81 kg ar daugiau	nuo 10 iki mažiau nei 18 metų	300	600

Vienkartinės dozės, kurioms reikia daugiau nei vienos kapsulės derinių:

300 mg: dvi 150 mg kapsulės arba keturios 75 mg kapsulės

260 mg: viena 110 mg ir viena 150 mg kapsulė arba

viena 110 mg ir dvi 75 mg kapsulės

220 mg: dvi 110 mg kapsulės

185 mg: viena 75 mg ir viena 110 mg kapsulė

150 mg: viena 150 mg kapsulė arba dvi 75 mg kapsulės

Kaip vartoti Dabigatranas eteksilatas Leon Farma

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma galima vartoti valgant arba nevalgius. Kad vaistas patektų į skrandį, kapsulę reikia nuryti visą, užgeriant stikline vandens. Negalima laužyti, kramtyti ar tuštinti granuliu iš kapsulės, nes tai gali padidinti kraujavimo riziką.

Gydymo antikoaguliantais keitimas

Be konkrečių gydytojo nurodymų nekeiskite gydymo antikoaguliantais.

Ką daryti pavartojus per didelę Dabigatranas eteksilatas Leon Farma dozę

Vartojant per daug šio vaisto, padidėja kraujavimo rizika. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei išgėrėte per daug kapsulių. Galimi specifiniai gydymo būdai.

Pamiršus pavartoti Dabigatranas eteksilatas Leon Farma

Pamirštą dozę galima išgerti likus ne daugiau kaip 6 valandoms iki kitos dozės vartojimo.

Praleistą dozę reikia praleisti, jei iki kitos dozės liko mažiau nei 6 valandos. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti pamirštą dozę.

Nustojus vartoti Dabigatranas eteksilatas Leon Farma

Vartokite Dabigatranas eteksilatas Leon Farma tiksliai, kaip nurodyta. Nenutraukite šio vaisto vartojimo prieš tai nepasitarę su gydytoju, nes per anksti nutraukus gydymą gali padidėti kraujo krešulio susidarymo rizika. Kreipkitės į gydytoją, jeigu pavartojus Dabigatranas eteksilatas Leon Farma pasireiškė virškinimo sutrikimų.

Jei kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems. Dabigatranas eteksilatas Leon Farma veikia kraujo krešėjimą, todėl dauguma šalutinių poveikių yra susiję su tokiais požymiais kaip mėlynės ar kraujavimas. Gali pasireikšti didelis ar sunkus kraujavimas, tai yra sunkiausias šalutinis poveikis ir, nepriklausomai nuo vietos, žmogus gali tapti neįgalus, gali būti pavojingas gyvybei ar net sukelti mirtį. Kai kuriais atvejais šie kraujavimai gali būti neakivaizdūs.

Jei pasireiškė kraujavimas, kuris savaime nesustoja, arba jei pasireiškė pernelyg didelio kraujavimo požymių (ypatingas silpnumas, nuovargis, blyškumas, galvos svaigimas, galvos skausmas ar nepaaiškinamas patinimas), nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Gydytojas gali nuspręsti Jus atidžiau stebėti arba pakeisti vaistą.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pasireiškė sunki alerginė reakcija, dėl kurios pasunkėjo kvėpavimas arba svaigsta galva.

Toliau išvardyti galimi šalutiniai poveikiai, suskirstyti pagal tai, kiek tikėtina, kad jie pasireišk.

Smegenų ar kūno kraujagyslių užsikimšimo dėl kraujo krešulių, susidarančių po neįprastų širdies dūžių, profilaktika

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Kraujavimas gali būti iš nosies, skrandžio ar žarnyno, varpos, makšties ar šlapimo takų (įskaitant kraują šlapime, dėl kurio šlapimas nusidažo rausvai ar raudonai) arba po oda.
- Raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas kraujyje
- Pilvo ar skrandžio skausmas
- Virškinimo sutrikimai
- Dažnas laisvas ar skystas tuštinimasis
- Bloga savijauta

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Kraujavimas
- Kraujavimas gali atsirasti iš krūtų, tiesiosios žarnos arba į smegenis.
- Hematomos susidarymas
- Kosulys krauju ar krauju suteptais skrepliais
- Trombocitų kiekio kraujyje sumažėjimas
- Hemoglobino kiekio kraujyje sumažėjimas (medžiaga, esanti raudonuosiuose kraujo kūneliuose).
- Alerginė reakcija
- Staigus odos pokytis, turintis įtakos jos spalvai ir išvaizdai
- Niežėjimas
- Skrandžio ar žarnyno opa (įskaitant stemplės opa)
- Stemplės ir skrandžio uždegimas
- Skrandžio sulčių refluksas į stemplę
- Vėmimas
- Sunkumai ryjant
- Neįprasti kepenų funkcijos laboratorinių tyrimų rezultatai

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- Kraujavimas gali įvykti į sąnarį, iš chirurginio pjūvio, sužalojimo, injekcijos arba kateterio patekimo į veną vietas.
- Sunki alerginė reakcija, sukianti pasunkėjusį kvėpavimą ar galvos svaigimą
- sunki alerginė reakcija, sukianti veido ar gerklės patinimą
- Alerginės reakcijos sukeltas odos išbėrimas - tamsiai raudoni, iškilę, niežtintys iškilimai.
- Kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas
- Padidėjęs kepenų fermentų kiekis
- Odos ar akių baltymo pageltimas dėl kepenų ar kraujo sutrikimų.

Dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- Kvėpavimo pasunkėjimas arba švokštimas
- Baltųjų kraujo kūnelių (kurie padeda kovoti su infekcijomis) skaičiaus sumažėjimas ar net jų trūkumas.
- Plaukų slinkimas

Klinikinio tyrimo metu širdies priepuolių dažnis vartojant Dabigatranas eteksilatas Leon Farma buvo daug didesnis nei vartojant varfariną. Bendras pasireiškimo dažnis buvo mažas.

Kraujo krešulių, esančių kojų ir plaučių venose, gydymas, įskaitant kraujo krešulių pakartotinio atsiradimo kojų ir (arba) plaučių venose profilaktika.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Kraujavimas gali būti iš nosies, skrandžio ar žarnyno, tiesiosios žarnos, varpos / makšties ar šlapimo takų (įskaitant kraują šlapime, dėl kurio šlapimas nusidažo rožine ar raudona spalva) arba po oda.
- Virškinimo sutrikimai

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Kraujavimas
- Kraujavimas gali patekti į sąnarį arba dėl sužalojimo
- Kraujavimas gali įvykti iš hemorojaus
- Raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas kraujyje
- Hematomos susidarymas
- Kosulys su krauju ar krauju suteptais skrepliais
- Alerginė reakcija
- Staigus odos pokytis, turintis įtakos jos spalvai ir išvaizdai
- Niežėjimas
- Skrandžio ar žarnyno opa (įskaitant stemplės opa)
- Stemplės ir skrandžio uždegimas
- Skrandžio sulčių refluksas į stemplę
- Bloga savijauta
- Vėmimas
- Pilvo ar skrandžio skausmas
- Dažnas laisvas ar skystas tuštinimasis
- Neįprasti kepenų funkcijos laboratorinių tyrimų rezultatai
- Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- Gali kraujuoti iš chirurginio pjūvio, injekcijos arba kateterio patekimo į veną vietas, arba į smegenis.
- Trombocitų kiekio kraujyje sumažėjimas
- Sunki alerginė reakcija, sukianti pasunkėjusį kvėpavimą ar galvos svaigimą
- sunki alerginė reakcija, sukianti veido ar gerklės patinimą
- Alerginės reakcijos sukeltas odos bėrimas - tamsiai raudoni, iškilę, niežtintys iškilimai.

- Sunkumai ryjant

Dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- Kvėpavimo pasunkėjimas arba švokštimas
- Hemoglobino kiekio kraujyje sumažėjimas (medžiaga, esanti raudonuosiuose kraujo kūneliuose).
- Kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas
- Baltųjų kraujo kūnelių (kurie padeda kovoti su infekcijomis) skaičiaus sumažėjimas ar net jų trūkumas.
- Odos ar akių baltymo pageltimas dėl kepenų ar kraujo sutrikimų.
- Plaukų slinkimas

Tyrimų programoje širdies priepuolių dažnis vartojant Dabigatranas eteksilatą Leon Farma buvo didesnis nei vartojant varfariną. Bendras pasireiškimo dažnis buvo nedidelis. Nepastebėta širdies priepuolių dažnio disbalanso tarp pacientų, gydytų dabigatranu, ir pacientų, gydytų placebo.

Kraujo krešulių gydymas ir profilaktika, kad kraujo krešuliai nepasikartotų vaikams

Dažnas (gali pasireikšti rečiau 1 iš 10 asmenų):

- Raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas
- Trombocitų kiekio kraujyje sumažėjimas
- odos išbėrimas - tamsiai raudoni, iškilę, niežintys iškilimai, atsiradę dėl alerginės reakcijos
- Staigus odos pokytis, kuris paveikia jos spalvą ir išvaizdą.
- Hematomos susidarymas
- Kraujavimas iš nosies
- Skrandžio sulčių refluksas į stemplę
- Vėmimas
- Pykinimas
- Dažnas laisvas ar skystas tuštinimasis
- Virškinimas
- Plaukų slinkimas
- Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau 1 iš 100 asmenų):

- Sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių (kurie padeda kovoti su infekcijomis) skaičius
- Kraujavimas gali būti į skrandį ar žarnyną, iš smegenų, tiesiosios žarnos, iš varpos/vaginos arba šlapimo takų (įskaitant kraują šlapime, kuris nudažo šlapimą rausva arba raudona spalva), arba po oda
- Hemoglobino kiekio kraujyje sumažėjimas (medžiaga, esanti raudonuosiuose kraujo kūneliuose).
- Kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas
- Niežėjimas
- Kosulys su krauju ar krauju nudažytais skrepliais
- Pilvo ar skrandžio skausmas
- Stemplės ir skrandžio uždegimas
- Alerginė reakcija
- Sunkumai ryjant
- Kepenų ar kraujo sutrikimų sukeltas odos ar akių baltymų pageltimas

Dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- Baltųjų kraujo kūnelių (kurie padeda kovoti su infekcijomis) trūkumas
- Sunki alerginė reakcija, sukianti pasunkėjusį kvėpavimą ar galvos svaigimą
- sunki alerginė reakcija, dėl kurios patinsta veidas arba gerklė
- Kvėpavimo pasunkėjimas arba švokštimas
- Kraujavimas
- Kraujavimas gali būti į sąnarį, iš sužalojimo, chirurginio pjūvio arba iš sąnario, iš injekcijos vietos arba kateterio įvedimo vietos.

- Kraujavimas gali atsirasti iš hemorojaus
- Skrandžio ar žarnyno opa (įskaitant stemplės opa)
- Neįprasti kepenų funkcijos laboratorinių tyrimų rezultatai

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Dabigatranas eteksilatas Leon Farma

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po “Tinka iki” nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30° C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra dabigatranas eteksilatas. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 150 mg dabigatrano eteksilato (mesilato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra vyno rūgštis, hidroksipropilceliuliozė, talkas ir hipromeliozė.
- Kapsulės apvalkale yra indigokarmino (E132), kalio chlorido, karagenano, titano dioksido (E171) ir hipromeliozės.

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma išvaizda ir kiekis pakuotėje

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma 150 mg yra kapsulės (maždaug 22 mm) su šviesiai mėlynu nepermatomu dangteliu ir baltu nepermatomu korpusu, pripildytos nuo balkšvų iki gelsvų granulių.

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 30, 60 arba 180 kietųjų kapsulių aliuminio-aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 arba 180 x 1 kietųjų kapsulių aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
Leon, ISPANIJA

Gamintojas

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, N° 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Gvadalachara
ISPANIJA

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

България

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Česká Republika

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Danija

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Deutschland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Eesti

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ελλάδα

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

España

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Prancūzija

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Hrvatska

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Airija

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ísland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Lietuva

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Liuksemburgas/Liuksemburgas

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00
(Belgija/Belgija)

Magyarország

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Malta

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Nederland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Norge

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Österreich

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Polska

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Portugalija

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

România

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Slovenija

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Slovakijos Respublika

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Italia

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Κύπρος

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Latvija

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Suomija/Finlandija

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Sverige

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Jungtinė Karalystė (Šiaurės Airija)

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas ~~vasario mėn 2024~~

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

PACIENTO ĮSPĖJAMOJI KORTELĖ

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma 75 mg kietosios kapsulės

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma 110 mg kietosios kapsulės

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma 150 mg kietosios kapsulės

- Šią kortelę visada turėtumėte turėti su savimi ir (arba) globėju.
- Įsitikinkite, kad naudojate naujausią versiją

Gerbiamas paciento / vaikų paciento globėju,

Jūsų / Jūsų vaiko gydytojas pradėjo gydymą Dabigatranas eteksilatas Leon Farma. Kad Dabigatranas eteksilatas Leon Farma būtų vartojamas saugiai, atsižvelkite į pakuotės lapelyje pateiktą svarbią informaciją.

Kadangi šioje paciento įspėjamojoje kortelėje pateikiama svarbi informacija apie Jūsų / Jūsų vaiko gydymą, ši kortelė

visada turėtų būti su Jumis / Jūsų vaiku, kad galėtumėte informuoti sveikatos priežiūros specialistus apie Jūsų / Jūsų vaiko

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma vartojimą.

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma informacija pacientams / vaikų pacientų globėjams

Apie Jūsų / Jūsų vaiko gydymą:

- Dabigatranas eteksilatas Leon Farma skystina kraują. Jis vartojamas esamiems kraujo krešuliams gydyti arba pavojingų kraujo krešulių susidarymo profilaktikai.
- Vartojant Dabigatranas eteksilato Leon Farma, laikykitės savo / vaiko gydytojo nurodymų. Niekada nepraleiskite dozės ir nenutraukite Dabigatranas eteksilatas Leon Farma vartojimo nepasitarę su savo / savo vaiko gydytoju.
- Informuokite savo / savo vaiko gydytoją apie visus vaistus, kuriuos šiuo metu vartojate / vartojate.
- Prieš bet kokią operaciją / invazinę procedūrą informuokite savo / savo vaiko gydytoją apie Dabigatranas eteksilatas Leon Farma vartojimą.
- Dabigatranas eteksilato Leon Farma kapsules galima vartoti valgant arba nevalgius. Kapsulę reikia nuryti visą, užsigeriant stikline vandens. Kapsulės negalima laužyti ar kramtyti, o granuliu iš kapsulės negalima išpilti.

Kada kreiptis į gydytoją:

- Vartojant Dabigatranas eteksilatas Leon Farma, gali padidėti kraujavimo rizika. Nedelsdami kreipkitės į savo / savo vaiko gydytoją, jeigu Jums / Jūsų vaikui pasireiškia kraujavimo požymiai ir simptomai, tokie kaip: patinimas, diskomfortas, neįprastas skausmas ar galvos skausmas, galvos svaigimas, blyškumas, silpnumas, neįprastos mėlynės, kraujavimas iš nosies, kraujavimas iš dantenu, neįprastai ilgai kraujuoja iš pjūvių, neįprastas menstruacijų kraujavimas ar kraujavimas iš makšties, kraujas šlapime, kuris gali būti rausvas ar rudas, raudonos/juodos išmatos, kosulys, vėmimas krauju ar į kavos tirščius panašiu turiniu.
- Nukritus ar susižeidus, ypač susitrenkus galvą, skubiai kreipkitės į gydytoją.
- Nenutraukite Dabigatranas eteksilatas Leon Farma vartojimo nepasitarę su gydytoju, jei Jums (Jūsų vaikui) pasireiškia rėmuo, pykinimas, vėmimas, skrandžio diskomfortas, pilvo pūtimas ar viršutinės pilvo dalies skausmas.

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma informacija sveikatos priežiūros specialistams

- Dabigatranas eteksilatas Leon Farma yra geriamasis antikoaguliantas (tiesioginis trombino inhibitorius).
- Dabigatranas eteksilatas Leon Farma vartojimą gali tekti nutraukti prieš chirurgines ar kitas invazines procedūras.

- Jei pasireiškia didelis kraujavimas, Dabigatranas eteksilatas Leon Farma vartojimą būtina nedelsiant nutraukti.
Suaugusiems pacientams galima naudoti specialų reversinį vaistinį preparatą (idarucizumabą). Veiksmingumas ir saugumas specifinio reversinio vaistinio preparato idarucizumabo poveikis vaikų pacientams nenustatytas.
- Išsamesnės informacijos ir daugiau patarimų, kaip slopinti Dabigatranas eteksilatas Leon Farma antikoaguliantinį poveikį, rasite Dabigatranas eteksilatas Leon Farma ir idarucizumabo preparato charakteristikų santraukoje.
- Dabigatranas eteksilatas Leon Farma daugiausia šalinamas per inkstus; būtina palaikyti tinkamą diurezę. Dabigatranas eteksilatas Leon Farma gali būti pašalinamas dializės būdu.

Užpildykite šį skyrių arba paprašykite, kad tai padarytų Jūsų / Jūsų vaiko gydytojas.

Informacija pacientui

Paciento vardas ir pavardė

Gimimo data

Antikoaguliacijos indikacijos

Dabigatranas eteksilatas Leon Farma dozė