

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dabigatran etexilat Teva 75 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Dimensiune 2 (aproximativ 18 mm), capac alb opac și corp alb opac, capsulă tare umplută cu pelete alb-gălbui..

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurente la pacienții copii și adolescenți, începând din momentul în care copilul poate înghiți alimente moi și până la 18 ani.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dabigatran etexilat Teva capsule poate fi utilizat la adulți și pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 8 ani și peste, care pot înghiți capsulele întregi. Doza indicată în tabelul de dozare relevant pentru o formă farmaceutică trebuie prescrisă în funcție de greutatea și vârsta copilului.

Sunt disponibile pe piață pentru tratamentul copiilor cu vârsta sub 8 ani alte forme farmaceutice, cu alte doze, adecvate vârstei:

- Pot fi mai potrivite alte forme farmaceutice pentru administrarea la această populație, cum ar fi granulele drajefiate, care pot fi utilizate la copii cu vârsta sub 12 ani, de îndată ce copilul este capabil să înghită alimente moi.
- Alte forme farmaceutice, cum ar fi pulberea și solventul pentru soluție orală, trebuie utilizate numai la copii cu vârsta sub 1 an.

Prevenția primară a TEV în chirurgia ortopedică

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

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

	Inițierea tratamentului în ziua intervenției chirurgicale, la 1-4 ore după finalizarea intervenției chirurgicale	Doza de întreținere începând cu prima zi după intervenția chirurgicală	Durata administrării dozei de întreținere
Pacienți care au suferit o intervenție chirurgicală elective de înlocuire a articulației genunchiului	o singură capsulă de 110 mg dabigatran etexilat	220 mg dabigatran etexilat o dată pe zi prin administrarea a 2 capsule a câte 110 mg	10 zile
Pacienți care au suferit o intervenție chirurgicală elective de înlocuire a articulației șoldului			28-35 zile
Se recomandă reducerea dozei			
Pacienți cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei ClCr 30-50 ml/minut)	o singură capsulă de 75 mg dabigatran etexilat	150 mg dabigatran etexilat o dată pe zi prin administrarea a 2 capsule a câte 75 mg	10 zile (intervenție chirurgicală de înlocuire a articulației genunchiului) sau 28-35 zile (intervenție chirurgicală de înlocuire a articulației șoldului)
Pacienți cărora li se administrează concomitent verapamil*, amiodaronă, chinidină			
Pacienți cu vârsta de 75 de ani sau peste			

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

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

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

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

- Funcția renală trebuie evaluată prin calcularea clearance-ului creatininei (ClCr) înainte de inițierea tratamentului cu dabigatran etexilat pentru a exclude pacienții cu insuficiență renală severă (adică ClCr <30 ml/minut) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).
- Funcția renală trebuie de asemenea evaluată atunci când apare suspiciunea de degradare a funcției renale pe parcursul tratamentului (de exemplu hipovolemie, deshidratare și în cazul administrării concomitente a anumitor medicamente).

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

Doze omise

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

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

Întreruperea administrării de dabigatran etexilat

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

Modificarea tratamentului

De la tratamentul cu dabigatran etexilat la un anticoagulant parenteral:

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

De la tratamentul cu un anticoagulant parenteral la dabigatran etexilat:

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

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

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

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

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

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

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

Vârstnici

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

Greutate

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

Sex

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

Copii și adolescenți

Nu există date relevante privind utilizarea dabigatranului etexilat la copii și adolescenți pentru indicația de prevenție primară a TEV la pacienți care au suferit o intervenție chirurgicală electivă de

înlocuire completă a articulației șoldului sau genunchiului.

Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurente la pacienții copii și adolescenți

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

Dabigatran etexilat capsule trebuie luat de două ori pe zi, o doză dimineața și o doză seara, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Intervalul dintre doze trebuie să fie, pe cât posibil, 12 ore.

Doza recomandată de dabigatran etexilat capsule se bazează pe greutatea și vârsta pacientului, așa cum se arată în tabelul 2. Doza trebuie ajustată conform greutății și vârstei pe măsură ce tratamentul avansează.

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

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

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

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

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

Evaluarea funcției renale înainte de începerea tratamentului și pe parcursul acestuia

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

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

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

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

Durata de utilizare

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

Doze omise

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

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

Întreruperea administrării de dabigatran etexilat

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

Modificarea tratamentului

De la tratamentul cu dabigatran etexilat la un anticoagulant parenteral:

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

De la tratamentul cu un anticoagulant parenteral la dabigatran etexilat:

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

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

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

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

De la tratamentul cu AVK la dabigatran etexilat:

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

Mod de administrare

Acest medicament este destinat administrării orale.

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

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

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Insuficiență renală severă (ClCr <30 ml/minut) la pacienții adulți
- O valoare RFGc <50 ml/minut și 1,73 m² la pacienții copii și adolescenți
- Sângerări active semnificative din punct de vedere clinic
- Leziuni sau afecțiuni, dacă sunt considerate un factor de risc important pentru sângerări majore. Acestea pot include ulceratii gastro-intestinale curente sau recente, prezență a neoplasmului malign cu risc crescut de sângerare, leziuni recente la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenții chirurgicale cerebrale, spinale sau oftalmologice recente, sângerări intracraniene

- recente, varice esofagiene prezente sau suspectate, malformații arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intraspinale sau intracerebrale
- Tratamentul concomitent cu orice alte anticoagulante, de exemplu heparine nefracționate (HNF), heparine cu masă moleculară mică (enoxaparină, dalteparină, etc), derivați heparinici (fondaparină, etc), anticoagulante orale (warfarină, rivaroxaban, apixaban, etc), cu excepția unor situații specifice. Acestea sunt atunci când se modifică tratamentul anticoagulant (vezi pct. 4.2), atunci când HNF sunt administrate în dozele necesare pentru a menține funcțional cateterul venos central sau cateterul arterial sau atunci când HNF sunt administrate în timpul ablației prin cateter pentru fibrilație atrială (vezi pct. 4.5)
 - Insuficiență hepatică sau boală hepatică la care se așteaptă un impact asupra supraviețuirii
 - Tratament concomitent cu următorii inhibitori puternici ai gp-P: ketoconazol cu administrare sistemică, ciclosporină, itraconazol, dronedaronă și combinația în doze fixe glecaprevir/pibrentasvir (vezi pct. 4.5)
 - Proteză valvulară cardiacă mecanică ce necesită tratament cu anticoagulante (vezi pct. 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Risc de sângerare

Dabigatranul etexilat trebuie utilizat cu precauție în afecțiunile cu risc crescut de sângerare sau la administrarea concomitentă de medicamente care afectează hemostaza prin inhibarea agregării plachetare. Sângerarea în timpul tratamentului poate avea orice localizare. Simptome ca scăderea inexplicabilă a valorilor hemoglobinei și/sau a hematocritului precum și a tensiunii arteriale pot constitui indicii care impun căutarea sursei sângerării.

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

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

Factori de risc

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

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

	Factor de risc
Factori farmacodinamici și farmacocinetici	Vârsta ≥ 75 ani

Factori care cresc concentrațiile plasmatice de dabigatran	<p><u>Majori:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Insuficiență renală moderată la pacienții adulți (ClCr 30-50 ml/minut) ✓ Inhibitori gp-P puternici (vezi pct. 4.3 și 4.5) ✓ Administrare concomitentă de inhibitor gp-P slab până la moderat (de exemplu amiodaronă, verapamil, chinidină și ticagrelor; vezi pct. 4.5) <p><u>Minori:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Greutate corporală mică (<50 kg) la pacienții adulți
Interacțiuni farmacodinamice (vezi pct. 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ AAS și alți inhibitori ai agregării plachetare, de exemplu clopidogrel ✓ AINS ✓ ISRS sau INRS ✓ Alte medicamente care pot afecta hemostaza
Afecțiuni/proceduri care implică un risc de sângerare deosebit	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Tulburări de coagulare congenitale sau dobândite ✓ Trombocitopenie sau tulburări ale funcției plachetare ✓ Biopsie recentă, traumatism major ✓ Endocardită bacteriană ✓ Esofagită, gastrită sau reflux gastro-esofagian

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

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

Precauții și abordarea terapeutică a riscului de sângerare

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

Evaluarea raportului risc-beneficiu

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

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

Monitorizare clinică atentă

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

Observarea atentă a semnelor de sângerare este recomandată la pacienții tratați concomitent cu AINS (vezi pct. 4.5).

Întreruperea administrării de dabigatran etexilat

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

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

Utilizarea de inhibitori ai pompei de protoni

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

Parametrii de laborator privind coagularea

Cu toate că, în general, administrarea acestui medicament nu necesită monitorizarea de rutină a efectului anticoagulant, măsurarea efectului de anticoagulare legat de administrarea de dabigatran poate fi utilă pentru detectarea expunerii excesive la dabigatran în prezența factorilor de risc adiționali. Teste ca timpul de trombină diluată (dTT), timpul de coagulare ecarin (ECT) și testul timpului de tromboplastină parțial activată (aPTT) pot furniza informații utile, dar rezultatele lor trebuie interpretate cu precauție din cauza variabilității între teste (vezi pct. 5.1). Testul privind raportul internațional normalizat (INR) este neconcludent la pacienții cărora li se administrează dabigatran etexilat și au fost raportate creșteri fals pozitive ale INR-ului. Din aceastăcauză, nu trebuie efectuate teste INR.

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

Tabelul 4: Valori de bază ale rezultatelor testelor pentru pacienții adulți care pot fi asociate cu un risc crescut de sângerare

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

Utilizarea medicamentelor fibrinolitice pentru tratamentul accidentului vascular cerebral ischemic acut

Poate fi avută în vedere utilizarea medicamentelor fibrinolitice pentru tratamentul accidentului vascular ischemic acut dacă pacientul prezintă un dTT, ECT sau un aPTT care nu depășesc limita superioară a valorilor normale (LSVN) conform limitei de referință locale.

Intervenții chirurgicale sau proceduri

Pacienții tratați cu dabigatran etexilat supuși unor intervenții chirurgicale sau unor proceduri invazive prezintă un risc crescut de apariție a sângerărilor. De aceea, efectuarea intervențiilor chirurgicale poate necesita întreruperea temporară a tratamentului cu dabigatran etexilat.

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

Intervenții chirurgicale sau proceduri de urgență

Administrarea dabigatranului etexilat trebuie întreruptă temporar. Atunci când este necesară neutralizarea rapidă a efectului anticoagulant al dabigatranului, pentru pacienții adulți, este disponibil agentul specific de neutralizare (idarucizumab). Eficacitatea și siguranța idarucizumabului nu au fost stabilite la pacienții copii și adolescenți. Hemodializa poate îndepărta dabigatranul.

Tratamentul de neutralizare a efectului dabigatranului expune pacienții la riscul trombotic al patologiei subiacente. Tratamentul cu dabigatran etexilat poate fi reinițiat la 24 de ore de la administrarea idarucizumabului, dacă pacientul este stabil clinic și a fost atinsă starea adecvată de hemostază.

Intervenții chirurgicale/proceduri subacute

Administrarea dabigatranului etexilat trebuie întreruptă temporar. O operație/intervenție trebuie amânată, dacă este posibil, cu cel puțin 12 ore după administrarea ultimei doze. Dacă intervenția chirurgicală nu poate fi amânată, riscul de sângerare poate fi crescut. Riscul apariției sângerării trebuie evaluat în comparație cu caracterul urgent al intervenției.

Intervenții chirurgicale electivă

Dacă este posibil, administrarea dabigatranului etexilat trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte de procedurile invazive sau chirurgicale. La pacienți cu risc crescut de sângerare sau în cazul intervențiilor chirurgicale majore, când poate fi necesară hemostaza completă, trebuie avută în vedere întreruperea administrării dabigatranului etexilat cu cel puțin 2-4 zile înaintea intervenției.

Tabelul 5 prezintă sumar regulile care trebuie aplicate la întreruperea tratamentului cu dabigatran înainte de efectuarea unor proceduri invazive sau chirurgicale la pacienții adulți.

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

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

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

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

Funcție renală (RFG _e în ml/minut și 1,73 m ²)	Oprirea dabigatranului înainte de intervenția chirurgicală Electivă
>80	24 ore înainte

50 – 80	2 zile înainte
<50	Acești pacienți nu au fost studiați (vezi pct. 4.3).

Anestezie rahidiană/anestezie epidurală/puncție lombară

Proceduri precum anestezia rahidiană pot necesita funcție hemostatică completă.

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

Faza postoperatorie

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

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

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

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

Intervenție chirurgicală pentru fractura de șold

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

Insuficiență hepatică

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

Interacțiuni cu inductori gp-P

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

Pacienți cu sindrom antifosfolipidic

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

Pacienți cu neoplasme active (TEV la copii și adolescenți)

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

Copii și adolescenți

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni privind transportorul

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

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

Tabelul 7: Interacțiuni privind transportorul

<u>Inhibitori ai gp-P</u>	
<i>Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3)</i>	
Ketoconazol	Administrarea de ketoconazol crește valorile totale ale $ASC_{0-\infty}$ și C_{max} pentru dabigatran de 2,38 ori, respectiv de 2,35 ori după o doză orală unică de 400 mg și de 2,53 ori, respectiv de 2,49 ori după multiple administrări orale de 400 mg ketoconazol o dată pe zi.
Dronedaronă	Atunci când dabigatranul etexilat și dronedarona sunt administrate în același timp, valorile $ASC_{0-\infty}$ și C_{max} ale dabigatranului total cresc de aproximativ 2,4 ori, respectiv de 2,3 ori, după mai multe administrări de doze de dronedaronă 400 mg de două ori pe zi și de 2,1 ori, respectiv 1,9 ori după administrarea unei doze unice de 400 mg.
Itraconazol, ciclosporină	Pe baza rezultatelor <i>in vitro</i> poate fi de așteptat un efect similar cu al ketoconazolului.
Glecaprevir / pibrentasvir	S-a demonstrat că utilizarea concomitentă de dabigatran etexilat cu combinația în doze fixe a inhibitorilor gp-P glecaprevir/pibrentasvir determină creșterea expunerii la dabigatran și poate crește riscul de sângerare.
<i>Utilizarea concomitentă nu este recomandată</i>	
Tacrolimus	A fost evidențiat că tacrolimusul are <i>in vitro</i> un efect inhibitor asupra gp-P similar cu itraconazolul și ciclosporina. Dabigatranul etexilat nu a fost studiat din punct de vedere clinic împreună cu tacrolimusul. Cu toate acestea, datele clinice limitate cu un alt substrat al gp-P (everolimus) sugerează că efectul inhibitor al gp-P exercitat de tacrolimus este mai slab decât acela observat la inhibitorii puternici ai gp-P.

<i>Este necesară prudență în cazul utilizării concomitente (vezi pct. 4.2 și 4.4)</i>	
Verapamil	<p>Când dabigatranul etexilat (150 mg) a fost administrat pe cale orală concomitent cu verapamil, C_{max} și ASC ale dabigatranului au fost crescute, dar amplitudinea acestor modificări diferă în funcție de momentul administrării și forma farmaceutică a verapamilului (vezi pct. 4.2 și 4.4).</p> <p>Cea mai mare creștere a expunerii la dabigatran a fost observată odată cu prima doză de verapamil cu eliberare imediată administrată cu o oră înainte de administrarea dabigatranului etexilat (creșterea C_{max} de aproximativ 2,8 ori și a ASC de aproximativ 2,5 ori). Efectul a fost progresiv descrescător odată cu administrarea unei forme cu eliberare prelungită (creșterea C_{max} de aproximativ 1,9 ori și a ASC de aproximativ 1,7 ori) sau administrarea de doze repetate de verapamil (creșterea C_{max} de aproximativ 1,6 ori și a ASC de aproximativ 1,5 ori).</p> <p>Nu a fost observată nicio interacțiune semnificativă la administrarea verapamilului în interval de 2 ore după dabigatran etexilat (creșterea C_{max} de aproximativ 1,1 ori și a ASC de aproximativ 1,2 ori). Acest lucru se explică prin absorbția completă a dabigatranului după 2 ore (vezi pct. 4.4).</p>
Amiodaronă	<p>Când dabigatranul etexilat a fost administrat în asociere cu o doză orală unică de amiodaronă 600 mg, mărimea și viteza de absorbție a amiodaronei și a metabolitului său activ, DEA, nu au fost modificate semnificativ. ASC și C_{max} ale dabigatranului au fost crescute de aproximativ 1,6 ori, respectiv 1,5 ori. Având în vedere timpul lung de înjumătățire plasmatică al amiodaronei, posibilitatea unei interacțiuni poate exista câteva săptămâni după întreruperea administrării amiodaronei (vezi pct. 4.2 și 4.4).</p>
Chinidină	<p>Chinidina a fost administrată în doze de 200 mg la interval de două ore până la o doză totală de 1000 mg. Dabigatranul etexilat a fost administrat de două ori pe zi timp de trei zile consecutiv, în cea de-a treia zi cu sau fără chinidină. La administrarea concomitentă a chinidinei, parametrii $ASC_{\tau,ss}$ și $C_{max,ss}$ au crescut în medie de 1,53 ori și respectiv 1,56 ori (vezi pct. 4.2 și 4.4).</p>
Claritromicină	<p>La administrarea concomitentă de claritromicină (500 mg de două ori pe zi) și dabigatran etexilat la voluntari sănătoși a fost observată o creștere a ASC de aproximativ 1,19 ori și a C_{max} de aproximativ 1,15 ori.</p>
Ticagrelor	<p>La administrarea concomitentă a unei doze unice de 75 mg dabigatran etexilat cu o doză de încărcare de 180 mg ticagrelor, ASC și C_{max} ale dabigatranului au crescut de 1,73 ori și respectiv 1,95 ori. După administrarea de doze multiple de ticagrelor 90 mg de două ori pe zi, expunerea la dabigatran a crescut de 1,56 ori și respectiv 1,46 ori pentru C_{max} și ASC.</p> <p>Administrarea concomitentă a unei doze de încărcare de 180 mg ticagrelor și 110 mg dabigatran etexilat (la starea de echilibru) a crescut $ASC_{\tau,ss}$ și $C_{max,ss}$ ale dabigatranului etexilat de 1,49 ori și respectiv 1,65 ori comparativ cu administrarea dabigatranului etexilat în monoterapie. La administrarea unei doze de încărcare de 180 mg ticagrelor după 2 ore de la administrarea a 110 mg dabigatran etexilat (la starea de echilibru), creșterea $ASC_{\tau,ss}$ și $C_{max,ss}$ ale dabigatranului etexilat a fost redusă la 1,27 ori și respectiv 1,23 ori comparativ cu administrarea dabigatranului etexilat în monoterapie. Această administrare eşalonată este administrarea recomandată pentru inițierea ticagrelorului cu o doză de încărcare.</p> <p>Administrarea concomitentă a 90 mg ticagrelor de două ori pe zi (doza de întreținere) cu 110 mg dabigatran etexilat crește $ASC_{\tau,ss}$ și $C_{max,ss}$ ajustate de 1,26 ori și respectiv 1,29 ori, comparativ cu dabigatranul etexilat administrat în monoterapie.</p>

Posaconazol	Posaconazolul are, de asemenea, efect inhibitor asupra gp-P până la un punct, dar acest aspect nu a fost studiat clinic. Administrarea concomitentă a dabigatranului etexilat cu posaconazol trebuie făcută cu prudență.
Inductori ai gp-P	
<i>Utilizarea concomitentă trebuie evitată.</i>	
de exemplu rifampicină, sunătoare (Hypericum perforatum), carbamazepină sau fenitoină	Administrarea concomitentă se așteaptă să producă o scădere a concentrațiilor de dabigatran. Predozarea inductorului rifampicină la o doză de 600 mg o dată pe zi timp de 7 zile a diminuat concentrația plasmatică maximă totală a dabigatranului și expunerea totală cu 65,5% și respectiv 67%. Efectul inductor a fost scăzut rezultând o expunere la dabigatran apropiată referinței în ziua 7 după întreruperea tratamentului cu rifampicină. Nu s-a observat nicio creștere consecutivă a biodisponibilității în următoarele 7 zile.
Inhibitori de protează, de exemplu ritonavir	
<i>Utilizarea concomitentă nu este recomandată</i>	
de exemplu ritonavir și combinațiile sale cu alți inhibitori de proteaze	Acestea influențează gp-P (fie sub formă de inhibitori, fie ca inductori). Acțiunea acestora nu a fost studiată și, de aceea, nu se recomandă administrarea lor concomitent cu dabigatran etexilat.
Substratul gp-P	
Digoxină	Când dabigatranul etexilat a fost administrat concomitent cu digoxină, într-un studiu efectuat la 24 de subiecți sănătoși, nu s-au observat modificări în expunerea la digoxină și nici modificări relevante clinic în expunerea la dabigatran.

Medicamente anticoagulante și antiagregante plachetare

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

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

Tabelul 8: Interacțiuni cu medicamente anticoagulante și antiagregante plachetare

AINS	S-a demonstrat că AINS administrate ca analgezice pentru o perioadă scurtă de timp nu se asociază cu un risc crescut de sângerare atunci când au fost administrate concomitent cu dabigatranul etexilat. Utilizarea de lungă durată a AINS în cadrul unui studiu clinic de fază III care a comparat dabigatranul cu warfarina pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu fibrilație atrială (RE-LY) a crescut riscul de sângerare cu aproximativ 50% atât pentru dabigatran, cât și pentru warfarină.
------	---

Clopidogrel	Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși tineri de sex masculin, administrarea concomitentă de dabigatran etexilat și clopidogrel nu a produs o prelungire suplimentară a timpilor de sângerare la nivelul capilarelor comparativ cu administrarea clopidogrelului în monoterapie. În plus, $ASC_{\tau,ss}$ și $C_{max,ss}$ și măsurătorile parametrilor de coagulare pentru efectul dabigatranului sau inhibarea agregării plachetare ca măsură a efectului clopidogrelului au rămas în esență nemodificate comparând tratamentul asociat cu monoterapia. La o doză de încărcare de 300 mg sau 600 mg clopidogrel $ASC_{\tau,ss}$ și $C_{max,ss}$ ale dabigatranului s-au mărit cu aproximativ 30-40% (vezi pct. 4.4).
AAS	Administrarea concomitentă de AAS și 150 mg dabigatran etexilat de două ori pe zi poate crește riscul pentru orice sângerare de la 12% la 18% și 24% cu 81 mg și respectiv 325 mg AAS (vezi pct. 4.4).
HMMM	Administrarea concomitentă a HMMM, cum sunt de exemplu enoxaparina și dabigatranul etexilat, nu a fost investigată în mod specific. După trecerea de la tratamentul de 3 zile cu o doză unică de 40 mg enoxaparină pe zi, administrată s.c., la 24 ore după administrarea ultimei doze de enoxaparină expunerea la dabigatran a fost ușor mai scăzută decât după administrarea în monoterapie a dabigatranului etexilat (doză unică de 220 mg). După administrarea dabigatranului etexilat cu un tratament prealabil cu enoxaparină a fost observată o activitate anti-FXa/FIIa mai accentuată comparativ cu cea observată după tratamentul cu dabigatran etexilat în monoterapie. Se consideră că acest lucru se datorează efectului de carry-over (rezidual) al tratamentului cu enoxaparină și este considerat nesemnificativ din punct de vedere clinic. Alte teste de anticoagulare legate de tratamentul cu dabigatran nu au fost modificate semnificativ de tratamentul prealabil cu enoxaparină.

Alte interacțiuni

Tabelul 9: Alte interacțiuni

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

Interacțiuni legate de profilul metabolic al dabigatranului etexilat și al dabigatranului

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

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să evite sarcina pe durata tratamentului cu dabigatran etexilat.

Sarcina

Există un volum limitat de date privind utilizarea de dabigatran etexilat la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Dabigatran etexilat nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât în cazul în care este absolut necesar.

Alăptarea

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

Fertilitatea

Nu există date disponibile la om.

În studiile efectuate la animale privind efectele asupra fertilității la femele a fost observată o scădere a implantărilor și o creștere a pierderii preimplantare la doze de 70 mg/kg (reprezentând o expunere plasmatică de 5 ori mai mare decât expunerea la pacienți). Nu au fost observate alte efecte asupra fertilității la femele. Nu s-a observat niciun efect asupra fertilității la masculi. La doze maternotoxice (reprezentând o expunere plasmatică de 5-10 ori mai mare decât expunerea la pacienți) a fost observată o scădere a masei corporale fetale și a viabilității embriofetale precum și o creștere a malformațiilor fetale la șobolani și iepuri. În studiile pre- și post-natale a fost observată o creștere a mortalității fetale la doze care au fost toxice pentru femelele gestante (o doză corespunzătoare unui nivel de expunere plasmatică de 4 ori mai mare decât expunerea la pacienți).

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

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

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

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

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

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

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

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Tabelul 10 prezintă reacțiile adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de

frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 10: Reacții adverse

ASO/termen preferat	Frecvență
Tulburări hematologice și limfatice	
Hemoglobină scăzută	Frecvente
Anemie	Mai puțin frecvente
Valoare scăzută a hematocritului	Mai puțin frecvente
Trombocitopenie	Rare
Neutropenie	Cu frecvență necunoscută
Agranulocitoză	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	
Hipersensibilitate la medicament	Mai puțin frecvente
Reacții anafilactice	Rare
Angioedem	Rare
Urticarie	Rare
Erupție cutanată tranzitorie	Rare
Prurit	Rare
Bronhospasm	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	
Sângerare intracraniană	Rare
Tulburări vasculare	
Hematom	Mai puțin frecvente
Sângerare a plăgii	Mai puțin frecvente
Sângerare	Rare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Epistaxis	Mai puțin frecvente
Hemoptizie	Rare
Tulburări gastro-intestinale	
Sângerare gastro-intestinală	Mai puțin frecvente
Sângerare rectală	Mai puțin frecvente
Sângerare hemoroidală	Mai puțin frecvente
Diaree	Mai puțin frecvente
Greață	Mai puțin frecvente
Vărsături	Mai puțin frecvente
Ulcer gastro-intestinal, inclusiv ulcer esofagian	Rare
Gastro-esofagită	Rare
Boală de reflux gastro-esofagian	Rare
Durere abdominală	Rare
Dispepsie	Rare
Disfagie	Rare
Tulburări hepatobiliare	
Funcție hepatică modificată / Valori anormale ale testelor funcției hepatice	Frecvente

Valori crescute ale alanin-aminotransferazei	Mai puțin frecvente
Valori crescute ale aspartat-aminotransferazei	Mai puțin frecvente
Valori crescute ale enzimelor hepatice	Mai puțin frecvente
Hiperbilirubinemie	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Sângerare cutanată	Mai puțin frecvente
Alopecie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Hemartroză	Mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Sângerare genito-urologică, inclusiv hematurie	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Sângerare la locul injectării	Rare
Sângerare la locul inserției cateterului	Rare
Secreție sanguinolentă	Rare
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Sângerare traumatică	Mai puțin frecvente
Hematom postprocedural	Mai puțin frecvente
Sângerare postprocedurală	Mai puțin frecvente
Secreție postprocedurală	Mai puțin frecvente
Plagă care supurează	Mai puțin frecvente
Sângerare la locul inciziei	Rare
Anemie postoperatorie	Rare
Proceduri medicale și chirurgicale	
Drenaj al plăgii	Rare
Drenaj postprocedural	Rare

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții de sângerare

Având în vedere modul de acțiune farmacologică, utilizarea dabigatranului etexilat poate fi asociată cu un risc crescut de sângerări oculte sau manifeste la nivelul oricărui țesut sau organ. Semnele, simptomele și severitatea (incluzând rezultatul letal) variază în funcție de localizare și de gradul sau anvergura sângerării și/sau a anemiei. În studiile clinice au fost observate sângerări la nivelul mucoaselor (de exemplu gastro-intestinală, genito-urinară) mai frecvent în timpul tratamentului pe termen lung cu dabigatran etexilat comparativ cu tratamentul cu AVK. Astfel, în plus față de monitorizarea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului este utilă pentru detectarea sângerării oculte. Riscul de apariție a sângerărilor poate fi crescut la anumite grupuri de pacienți, de exemplu cei cu insuficiență renală moderată și/sau care urmează un tratament concomitent care influențează hemostaza sau cu inhibitori puternici ai gp-P (vezi pct. 4.4 Risc de sângerare). Complicațiile de sângerare se pot manifesta sub formă de slăbiciune, paloare, amețală, cefalee sau edem inexplicabil, dispnee și șoc inexplicabil.

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

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

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

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

Agranulocitoză și neutropenie

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

Copii și adolescenți

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

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

În total, 26% din pacienții copii și adolescenți tratați cu dabigatran etexilat pentru TEV și pentru prevenirea TEV recurente au manifestat reacții adverse.

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

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

Tabelul 12: Reacții adverse

	Frecvență
ASO/termen preferat	tratamentul TEV și prevenția TEV recurente la pacienții copii și adolescenți
Tulburări hematologice și limfatice	
Anemie	Frecvente
Hemoglobină scăzută	Mai puțin frecvente
Trombocitopenie	Frecvente
Valoare scăzută a hematocritului	Mai puțin frecvente
Neutropenie	Mai puțin frecvente
Agranulocitoză	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	
Hipersensibilitate la medicament	Mai puțin frecvente
Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente
Prurit	Mai puțin frecvente
Reacții anafilactice	Cu frecvență necunoscută
Angioedem	Cu frecvență necunoscută

Urticarie	Frecvente
Bronhospasm	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	
Sângerare intracraniană	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	
Hematom	Frecvente
Sângerare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Epistaxis	Frecvente
Hemoptizie	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	
Sângerare gastro-intestinală	Mai puțin frecvente
Durere abdominală	Mai puțin frecvente
Diaree	Frecvente
Dispepsie	Frecvente
Greață	Frecvente
Sângerare rectală	Mai puțin frecvente
Sângerare hemoroidală	Cu frecvență necunoscută
Ulcer gastro-intestinal, inclusiv ulcer esofagian	Cu frecvență necunoscută
Gastro-esofagită	Mai puțin frecvente
Boală de reflux gastro-esofagian	Frecvente
Vărsături	Frecvente
Disfagie	Mai puțin frecvente
Tulburări hepatobiliare	
Funcție hepatică modificată / Valori anormale ale testelor funcției hepatice	Cu frecvență necunoscută
Valori crescute ale alanin-aminotransferazei	Mai puțin frecvente
Valori crescute ale aspartat-aminotransferazei	Mai puțin frecvente
Valori crescute ale enzimelor hepatice	Frecvente
Hiperbilirubinemie	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Sângerare cutanată	Mai puțin frecvente
Alopecie	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Hemartroză	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Sângerare genito-urologică, inclusiv hematurie	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Sângerare la locul injectării	Cu frecvență necunoscută
Sângerare la locul inserției cateterului	Cu frecvență necunoscută
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Sângerare traumatică	Mai puțin frecvente
Sângerare la locul inciziei	Cu frecvență necunoscută

Reacții de sângerare

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

severe, indiferent de locul sângerării, pot avea ca rezultat invaliditate, evenimente care pun viața în pericol sau chiar deces.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

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

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

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

Abordarea terapeutică a complicațiilor de sângerare

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

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

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice, inhibitori direcți de trombină, codul ATC: B01AE07.

Mecanism de acțiune

Dabigatranul etexilat este un precursor cu moleculă mică care nu prezintă nicio activitate farmacologică. După administrarea orală, dabigatranul etexilat este absorbit rapid și transformat în dabigatran prin hidroliză catalizată de esterază în plasmă și în ficat. Dabigatranul este un inhibitor puternic, competitiv, direct reversibil al trombinei și este principiul activ principal în plasmă. Deoarece trombina (proteaza serică) permite conversia fibrinogenului în fibrină în timpul cascadei coagulării, inhibarea acesteia previne dezvoltarea trombilor. Dabigatranul inhibă trombina liberă, trombina legată de fibrină și agregarea plachetară indusă de trombină.

Efecte farmacodinamice

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

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

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

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

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

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

Prevenția primară a TEV în chirurgia ortopedică

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

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

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

- percentila 90 a concentrațiilor plasmatice de dabigatran a fost de 67 ng/ml, măsurată la nivel minim (20-28 de ore după administrarea dozei anterioare) (vezi pct. 4.4 și 4.9),

- percentila 90 a aPTT măsurat la niveluri minime (20-28 de ore după administrarea dozei anterioare) a fost de 51 de secunde, care corespunde la 1,3 ori limita superioară a valorilor normale.

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

Eficacitate și siguranță clinică

Origine etnică

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

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

În 2 studii extinse, randomizate, cu grupuri paralele, de tip dublu-orb, pentru confirmarea dozei, pacienților care au fost supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice electivă majore (un studiu pentru intervenția chirurgicală de înlocuire a articulației genunchiului și unul pentru intervenția chirurgicală de înlocuire a articulației șoldului) li s-a administrat 75 mg sau 110 mg dabigatran etexilat în decurs de 1-4 ore de la intervenție, urmat de 150 mg sau 220 mg o dată pe zi, astfel hemostaza fiind asigurată, sau 40 mg enoxaparină în ziua anterioară intervenției chirurgicale și zilnic după aceea. În studiul RE-MODEL (cu înlocuire a articulației genunchiului) tratamentul a fost de 6-10 zile și în studiul RE-NOVATE (cu înlocuire a articulației șoldului) tratamentul a fost de 28-35 de zile. În total au fost tratați 2076 de pacienți (genunchi), respectiv 3494 pacienți (șold).

Criteriul compus al TEV total (incluzând embolie pulmonară (EP), tromboză venoasă profundă (TVD) proximală și distală, simptomatică sau asimptomatică, diagnosticate prin flebografie de rutină) și mortalitatea de toate cauzele a constituit criteriul final principal de evaluare a eficacității în cazul ambelor studii. Criteriul compus al TEV major (incluzând EP, TVD proximală și distală, simptomatică sau asimptomatică, diagnosticate prin flebografie de rutină) și mortalitatea legată de TEV a constituit criteriul final secundar de evaluare a eficacității și este considerat a avea o mai bună relevanță clinică. Rezultatele ambelor studii au evidențiat că efectul antitrombotic al dabigatran etexilat 220 mg și 150 mg nu a fost inferior din punct de vedere statistic celui al enoxaparinei în ceea ce privește totalul TEV și al mortalității de toate cauzele. Punctul de incidență estimat pentru TEV major și pentru mortalitatea legată de TEV pentru doza de 150 mg a fost puțin mai mare decât cel al enoxaparinei (tabelul 13). Rezultate mai bune au fost observate pentru doza de 220 mg, unde punctul estimat de incidență pentru TEV major și pentru mortalitatea determinate de TEV a fost ușor mai bun decât cel al enoxaparinei (tabelul 13).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Studiu	Dabigatran etexilat 220 mg	Dabigatran etexilat 150 mg	Enoxaparină 40 mg
RE-NOVATE (şold)			
N	880	874	897
Incidență (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Raportul de risc față de enoxaparină (%)	0,9	1,28	
ÎI 95%	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (genunchi)			
N	503	526	512
Incidență (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Raportul de risc față de enoxaparină	0,97	1,07	
ÎI 95%	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

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

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

Studii clinice pentru prevenția tromboemboliei la pacienți cu proteză valvulară cardiacă mecanică

Un studiu de fază II a evaluat administrarea de dabigatran etexilat și warfarină la un număr de 252 pacienți cărora li se efectuase recent o operație de înlocuire a valvei cu o proteză mecanică (adică

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

Copii și adolescenți

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

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

Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurente la pacienții copii și adolescenți

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

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

Dintre cei 267 pacienți randomizați, 81 pacienți (45,8%) din grupul cu dabigatran etexilat și 38 pacienți (42,2%) din grupul tratat cu standardul de îngrijire au întrunit criteriile pentru criteriul de evaluare final principal compus (rezolvarea completă a trombilor, fără TEV recurente și fără mortalitate asociată cu TEV). Diferența dintre ratele corespunzătoare a demonstrat non-inferioritatea dabigatranului etexilat față de standardul de îngrijire. S-au observat rezultate consecvente și la nivelul subgrupurilor: nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește efectul de tratament între subgrupele de vârstă, sex, regiune și prezența anumitor factori de risc. Pentru cele 3 straturi de vârstă diferite, proporțiile de pacienți care au întrunit criteriul de evaluare final principal în grupurile cu dabigatran etexilat și, respectiv, cu standardul de îngrijire au fost 13/22 (59,1%) și 7/13 (53,8%) pentru pacienții cu vârsta de la naștere și <2 ani, 21/43 (48,8%) și 12/21 (57,1%) pentru pacienții cu vârsta de 2 și <12 ani și 47/112 (42,0%) și 19/56 (33,9%) pentru pacienții cu vârsta de 12 și <18 ani.

Sângerările majore adjuocate au fost raportate la 4 pacienți (2,3%) din grupul cu dabigatran etexilat și la 2 pacienți (2,2%) din grupul cu standardul de îngrijire. Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește timpul până la primul eveniment de sângerare majoră. 38 pacienți (21,6%) din grupul cu dabigatran etexilat și 22 pacienți (24,4%) din grupul cu standardul de îngrijire au avut evenimente de sângerare adjuocate, majoritatea fiind clasificate drept minore. Criteriul final de evaluare combinat al evenimentelor de sângerare majoră (ESM) adjuocate sau sângerare non-majoră relevantă clinic (SNMRC) (în timpul tratamentului) a fost raportat la 6 (3,4%) pacienți din grupul cu

dabigatran etexilat și la 3 (3,3%) pacienți din grupul cu standardul de îngrijire.

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

În ansamblu, 214 pacienți au fost înscriși în studiu; dintre aceștia, 162 pacienți în stratul de vârstă 1 (de la 12 la mai puțin de 18 ani), 43 pacienți în stratul de vârstă 2 (de la 2 la mai puțin de 12 ani) și 9 pacienți în stratul de vârstă 3 (de la naștere la mai puțin de 2 ani). În timpul perioadei de tratament, 3 pacienți (1,4%) au avut un TEV recurent confirmat prin adjudecare în decursul primelor 12 luni după începerea tratamentului. Evenimentele de sângerare confirmate prin adjudecare în timpul perioadei de tratament au fost raportate la 48 pacienți (22,5%) în timpul primelor 12 luni. Majoritatea evenimentelor de sângerare au fost minore. La 3 pacienți (1,4%), un eveniment de sângerare majoră confirmat prin adjudecare a apărut în primele 12 luni. La 3 pacienți (1,4%), un eveniment de SNMRC confirmat prin adjudecare a fost raportat în primele 12 luni. Nu au avut loc decese în timpul tratamentului. În timpul perioadei de tratament, 3 pacienți (1,4%) au manifestat sindrom post-trombotic (SPT) sau o agravare a SPT în decursul primelor 12 luni după începerea tratamentului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

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

Absorbție

Un studiu care a evaluat absorbția postoperatorie a dabigatranului etexilat, la 1-3 ore după operație, a demonstrat o absorbție relativ lentă, față de cea observată în cazul voluntarilor sănătoși, prezentând un profil concentrație plasmatică – timp regulat, fără valori mari ale concentrațiilor plasmatice maxime. Concentrația plasmatică maximă este atinsă după 6 ore de la administrare, datorită unor factori cum sunt anestezia, pareza gastro-intestinală și efectele chirurgicale independente de forma farmaceutică orală a medicamentului. Într-un studiu ulterior s-a demonstrat că absorbția lentă și întârziată este de obicei prezentă numai în ziua operației. În zilele următoare absorbția dabigatranului este rapidă, cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime la 2 ore de la administrarea medicamentului.

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

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

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

Distribuție

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

Metabolizare

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

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

Eliminare

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

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

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

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

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

Rata de filtrare glomerulară(ClCr) [ml/minut]	Media geometrică (gCV%; limite) timp de înjumătățire plasmatică [ore]
>80	13,4 (25,7%; 11,0-21,6)
>50--≤ 80	15,3 (42,7%; 11,7-34,1)
>30--≤ 50	18,4 (18,5 %; 13,3-23,0)
≤ 30	27,2(15,3%; 21,6-35,0)

În plus, expunerea la dabigatran (la concentrația minimă și maximă) a fost evaluată într-un studiu farmacocinetic randomizat prospectiv, în regim deschis, efectuat la pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) cu insuficiență renală severă (definită drept o valoare a clearance-ului

creatininei [ClCr] cuprinsă în intervalul 15-30 ml/minut), cărora li se administra dabigatran etexilat 75 mg de două ori pe zi. Această schemă de tratament a dus la o medie geometrică a concentrațiilor minime de 155 ng/ml (gCV de 76,9%), determinată imediat înainte de administrarea următoarei doze și la o medie geometrică a concentrațiilor maxime de 202 ng/ml (gCV de 70,6%), determinată la două ore de la administrarea ultimei doze.

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

Pacienți vârstnici

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

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

Insuficiență hepatică

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

Greutate corporală

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

Sex

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

Origine etnică

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

Copii și adolescenți

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

Interacțiuni farmacocinetice

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

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

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Acid tartric
Hidroxipropilceluloză
Talc
Hipromeloză

Capsula

Indigotină (E132)
Clorură de potasiu
Caragenan
Dioxid de titan (E171)
Hipromeloză

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Blister

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister

Blister din OPA-Al-PVC/Al conținând 10, 30 sau 60 capsule.

Cutii cu blistere perforate cu doze unitare, din OPA-Al-PVC/Al conținând 10 x 1, 30 x 1 și 60 x 1 capsule.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 februarie 2024
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dabigatran etexilat Teva 110 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține dabigatran etexilat 110 mg (sub formă de mesilat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Dimensiune 1 (aproximativ 19 mm), capac opac albastru deschis și corp opac albastru deschis, capsulă tare umplută cu pelete alb-gălbui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

Prevenția accidentelor vasculare cerebrale (AVC) și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) ce prezintă unul sau mai mulți dintre următorii factori de risc cum sunt: antecedent de AVC sau atac ischemic tranzitoriu (AIT), vârsta ≥ 75 ani, insuficiență cardiacă (clasa NYHA \geq II), diabet zaharat, hipertensiune arterială.

Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenția recurenței TVP și a EP la pacienți adulți.

Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurente la pacienții copii și adolescenți, începând din momentul în care copilul poate înghiți alimente moi și până la 18 ani.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dabigatran etexilat Teva capsule poate fi utilizat la adulți și pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 8 ani și peste, care pot înghiți capsulele întregi. Doza indicată în tabelul de dozare relevant pentru o formă farmaceutică trebuie prescrisă în funcție de greutatea și vârsta copilului.

Sunt disponibile pe b alte forme farmaceutice, cu alte doze adecvate vârstei:

- Pot fi mai potrivite alte forme farmaceutice pentru administrarea la această populație, cum ar fi granulele dragefiate, care pot fi utilizate la copii cu vârsta sub 12 ani, de îndată ce copilul este capabil să înghită alimente moi.
- Alte forme farmaceutice, cum ar fi pulberea și solventul pentru soluție orală, trebuie utilizate numai la copii cu vârsta sub 1 an.

Prevenția primară a TEV în chirurgia ortopedică

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

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

	Inițierea tratamentului în ziua intervenției chirurgicale, la 1-4 ore după finalizarea intervenției chirurgicale	Doza de întreținere începând cu prima zi după intervenția chirurgicală	Durata administrării dozei de întreținere
Pacienți care au suferit o intervenție chirurgicală electivă de înlocuire a articulației genunchiului	o singură capsulă de 110 mg dabigatran etexilat	220 mg dabigatran etexilat o dată pe zi prin administrarea a 2 capsule a câte 110 mg	10 zile
Pacienți care au suferit o intervenție chirurgicală electivă de înlocuire a articulației șoldului			28-35 zile
<u>Se recomandă reducerea dozei</u>			
Pacienți cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei ClCr 30-50 ml/minut)	o singură capsulă de 75 mg dabigatran etexilat	150 mg dabigatran etexilat o dată pe zi prin administrarea a 2 capsule a câte 75 mg	10 zile (intervenție chirurgicală de înlocuire a articulației genunchiului) sau 28-35 zile (intervenție chirurgicală de înlocuire a articulației șoldului)
Pacienți cărora li se administrează concomitent verapamil*, amiodaronă, chinidină			
Pacienți cu vârsta de 75 de ani sau peste			

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

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

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

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

- Funcția renală trebuie evaluată prin calcularea clearance-ului creatininei (ClCr) înainte de inițierea tratamentului cu dabigatran etexilat pentru a exclude pacienții cu insuficiență renală severă (adică ClCr <30 ml/minut) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).
- Funcția renală trebuie de asemenea evaluată atunci când apare suspiciunea de degradare a funcției renale pe parcursul tratamentului (de exemplu hipovolemie, deshidratare și în cazul administrării concomitente a anumitor medicamente).

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

Doze omise

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

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

Întreruperea administrării de dabigatran etexilat

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

Modificarea tratamentului

De la tratamentul cu dabigatran etexilat la un anticoagulant parenteral:

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

De la tratamentul cu un anticoagulant parenteral la dabigatran etexilat:

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

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

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

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

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

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

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

Vârstnici

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

Greutate

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

Sex

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

Copii și adolescenți

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

Prevenția AVC și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu FANV cu unul sau mai mulți factori de risc (prevenția AVC în FA)

Tratamentul TVP și al EP și prevenția recurenței TVP și a EP la pacienți adulți (TVP/EP)

Dozele recomandate de dabigatran etexilat în indicațiile prevenția AVC în FA, TVP și EP sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2: Recomandări privind dozele pentru prevenția AVC în FA, TVP și EP

	Recomandare privind dozele
Prevenția AVC și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu FANV cu unul sau mai mulți factori de risc (prevenția AVC în FA)	300 mg dabigatran etexilat prin administrarea unei capsule de 150 mg de două ori pe zi
Tratamentul TVP și al EP și prevenția recurenței TVP și a EP la pacienți adulți (TVP/EP)	300 mg dabigatran etexilat prin administrarea unei capsule de 150 mg de două ori pe zi după tratamentul cu un anticoagulant administrat parenteral timp de cel puțin 5 zile
<u>Se recomandă reducerea dozei</u>	
Pacienți cu vârsta ≥ 80 ani	doza zilnică de 220 mg dabigatran etexilat prin administrarea unei capsule de 110 mg de două ori pe zi
Pacienți cărora li se administrează concomitent verapamil	
<u>Se ia în considerare reducerea dozei</u>	
Pacienți cu vârsta 75-80 ani	Doza zilnică de 300 mg sau 220 mg dabigatran etexilat trebuie aleasă pe baza evaluării individuale a riscului tromboembolic și a riscului de sângerare
Pacienți cu insuficiență renală moderată (ClCr 30-50 ml/minut)	
Pacienți cu gastrită, esofagită sau boală de reflux gastro-esofagian	
Alți pacienți cu risc crescut de sângerare	

Pentru TVP/EP recomandarea de utilizare a dozei de 220 mg dabigatran etexilat, prin administrarea unei capsule de 110 mg de două ori pe zi, se bazează pe analize de farmacocinetică și farmacodinamică și nu a fost investigată în acest context clinic. A se vedea mai jos, precum și pct. 4.4, 4.5, 5.1 și 5.2.

În caz de intoleranță la dabigatran etexilat, pacienții trebuie instruiți să consulte imediat medicul pentru a li se modifica tratamentul către o opțiune terapeutică alternativă acceptabilă pentru prevenția AVC și a emboliei sistemice asociate cu fibrilația atrială sau cu TVP/EP.

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

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

- Funcția renală trebuie evaluată prin calcularea clearance-ului creatininei (ClCr) înainte de inițierea tratamentului cu dabigatran etexilat pentru a exclude pacienții cu insuficiență renală severă (adică ClCr <30 ml/minut) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).
- Funcția renală trebuie de asemenea evaluată atunci când apare suspiciunea de degradare a funcției renale pe parcursul tratamentului (de exemplu hipovolemie, deshidratare și în cazul administrării concomitente a anumitor medicamente).

Cerințe suplimentare la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată și la pacienți cu vârsta peste 75 ani:

- Funcția renală trebuie evaluată pe parcursul tratamentului cu dabigatran etexilat cel puțin o dată pe an sau mai frecvent, așa cum e necesar în anumite situații clinice unde există suspiciunea că funcția renală poate fi afectată sau deteriorată (de exemplu hipovolemie, deshidratare și în cazul administrării concomitente de anumite medicamente).

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

Durata de utilizare

Durata de utilizare a dabigatranului etexilat în indicațiile prevenția AVC în FA, TVP și EP sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3: Durata de utilizare pentru prevenția AVC în FA și TVP/EP

Indicația	Durata de utilizare
Prevenția AVC în FA	Tratamentul trebuie continuat pe termen lung.
TVP/EP	Durata tratamentului trebuie individualizată, după evaluarea atentă a raportului dintre beneficiul terapeutic și riscul de sângerare (vezi pct. 4.4). Tratamentul de scurtă durată (cel puțin 3 luni) trebuie justificat de factori de risc tranzitorii (de exemplu intervenții chirurgicale recente, traume, imobilizare), iar tratamentul de lungă durată de factori de risc permanenți sau de TVP sau EP idiopatice.

Doze omise

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

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

Întreruperea administrării de dabigatran etexilat

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

Modificarea tratamentului

De la tratamentul cu dabigatran etexilat la un anticoagulant parenteral:

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

De la tratamentul cu un anticoagulant parenteral la dabigatran etexilat:

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

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

Momentul începerii tratamentului cu AVK trebuie ajustat pe baza valorilor ClCr, după cum urmează:

- ClCr ≥ 50 ml/minut, administrarea AVK trebuie începută cu 3 zile înainte de întreruperea tratamentului cu dabigatran etexilat
- ClCr ≥ 30 -<50 ml/minut, administrarea AVK trebuie începută cu 2 zile înainte de întreruperea tratamentului cu dabigatran etexilat

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

De la tratamentul cu AVK la dabigatran etexilat:

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

Cardioversia (prevenția AVC în FA)

Pacienții pot fi menținuți pe tratamentul cu dabigatran etexilat pe parcursul efectuării procedurii de cardioversie.

Ablație prin cateter pentru fibrilație atrială (prevenția AVC în FA)

Nu sunt disponibile date privind tratamentul cu 110 mg dabigatran etexilat de două ori pe zi.

Intervenție coronariană percutanată (PCI) cu montare de stent (prevenție AVC în FA)

Pacienții cu fibrilație atrială nonvalvulară cărora li se efectuează o intervenție PCI cu montare de stent pot fi tratați cu dabigatran etexilat în asociere cu antiagregante plachetare după realizarea hemostazei (vezi pct. 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Pentru modificările de doze la această grupă de pacienți, vezi tabelul 2 de mai sus.

Pacienți cu risc de sângerare

Pacienții cu risc crescut de sângerare (vezi pct. 4.4, 4.5, 5.1 și 5.2) trebuie atent monitorizați clinic (urmărindu-se semne de sângerare sau anemie). Ajustarea dozelor trebuie decisă de către medic, urmărindu-se evaluarea potențialului beneficiu sau risc individual, de la pacient la pacient (vezi tabelul 2 de mai sus). Un test de coagulare (vezi pct. 4.4) poate fi util la indicarea pacienților cu risc crescut de sângerare cauzat de expunerea excesivă la dabigatran. Atunci când această expunere este identificată la pacienți cu risc crescut de sângerare se recomandă o doză redusă de 220 mg prin administrarea unei capsule de 110 mg de două ori pe zi. În momentul apariției unei sângerări relevante din punct de vedere clinic tratamentul trebuie întrerupt.

La pacienții cu gastrită, esofagită sau reflux gastro-esofagian, datorită riscului major de apariție a sângerărilor trebuie avută în vedere reducerea dozei (vezi tabelul 2 de mai sus și pct. 4.4).

Insuficiență renală

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

La pacienți cu insuficiență renală ușoară (ClCr 50-≤80 ml/minut) nu este necesară ajustarea dozei. La pacienți cu insuficiență renală moderată (ClCr 30-50 ml/minut), doza recomandată de dabigatran etexilat este, de asemenea, de 300 mg prin administrarea unei capsule de 150 mg de două ori pe zi. Cu toate acestea, la pacienți cu risc crescut de sângerare, trebuie avute în vedere administrarea unei doze reduse de 220 mg dabigatran etexilat, prin administrarea unei capsule de 110 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.4 și 5.2). La pacienți cu insuficiență renală se recomandă o monitorizare clinic atentă.

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

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării concomitente de amiodaronă sau chinidină (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.2).

Se recomandă reducerea dozei la pacienții cărora li se administrează concomitent verapamil (vezi tabelul 2 de mai sus și pct. 4.4 și 4.5). În această situație dabigatranul etexilat și verapamilul trebuie administrate concomitent.

Greutate

Nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2), dar este recomandată monitorizarea clinică atentă a pacienților cu greutate corporală <50 kg (vezi pct. 4.4).

Sex

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

Copii și adolescenți

Nu există date relevante privind utilizarea dabigatranului etexilat la copii și adolescenți pentru indicația de prevenție a AVC și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV.

Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurente la pacienții copii și adolescenți

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

Dabigatran etexilat capsule trebuie luat de două ori pe zi, o doză dimineața și o doză seara, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Intervalul dintre doze trebuie să fie, pe cât posibil, 12 ore.

Doza recomandată de dabigatran etexilat capsule se bazează pe greutatea și vârsta pacientului, așa cum se arată în tabelul 4. Doza trebuie ajustată conform greutății și vârstei pe măsură ce tratamentul avansează.

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

Tabelul 4: Doze unice și totale zilnice de dabigatran etexilat, în miligrame (mg), în funcție de greutatea în kilograme (kg) și vârsta în ani a pacientului

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

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

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

Evaluarea funcției renale înainte de începerea tratamentului și pe parcursul acestuia

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

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

Pacienții cu o valoare a RFG_e ≥50 ml/minut și 1,73 m² trebuie tratați cu o doză conformă tabelului 4.

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

Durata de utilizare

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

Doze omise

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

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

Întreruperea administrării de dabigatran etexilat

Tratamentul cu dabigatran etexilat nu trebuie întrerupt fără a consulta medicul. Pacienții sau îngrijitorii trebuie instruiți să se adreseze medicului curant în cazul în care pacientul manifestă simptome

gastrointestinale, de exemplu dispepsie (vezi pct. 4.8).

Modificarea tratamentului

De la tratamentul cu dabigatran etexilat la anticoagulant parenteral:

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

De la tratamentul cu un anticoagulant parenteral la dabigatran etexilat:

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

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

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

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

De la tratamentul cu AVK la dabigatran etexilat:

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

Mod de administrare

Acest medicament este destinat administrării orale.

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

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

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Insuficiență renală severă (ClCr <30 ml/minut) la pacienții adulți
- O valoare RFG <50 ml/minut și 1,73 m² la pacienții copii și adolescenți
- Sângerări active semnificative din punct de vedere clinic
- Leziuni sau afecțiuni, dacă sunt considerate un factor de risc important pentru sângerări majore. Acestea pot include ulcerații gastro-intestinale curente sau recente, prezență a neoplasmului malign cu risc crescut de sângerare, leziuni recente la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenții chirurgicale cerebrale, spinale sau oftalmologice recente, sângerări intracraniene recente, varice esofagiene prezente sau suspectate, malformații arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intraspinale sau intracerebrale
- Tratamentul concomitent cu orice alte anticoagulante, de exemplu heparine nefracționate (HNF), heparine cu masă moleculară mică (enoxaparină, dalteparină, etc), derivați heparinici (fondaparină, etc), anticoagulante orale (warfarină, rivaroxaban, apixaban, etc), cu excepția unor situații specifice. Acestea sunt atunci când se modifică tratamentul anticoagulant (vezi pct. 4.2), atunci când HNF sunt administrate în dozele necesare pentru a menține funcțional cateterul venos central sau cateterul arterial sau atunci când HNF sunt administrate în timpul ablației prin cateter pentru fibrilație atrială (vezi pct. 4.5)
- Insuficiență hepatică sau boală hepatică la care se așteaptă un impact asupra supraviețuirii

- Tratament concomitent cu următorii inhibitori puternici ai gp-P: ketoconazol cu administrare sistemică, ciclosporină, itraconazol, dronedaronă și combinația în doze fixe glecaprevir/pibrentasvir (vezi pct. 4.5)
- Proteză valvulară cardiacă mecanică ce necesită tratament cu anticoagulante (vezi pct. 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Risc de sângerare

Dabigatranul etexilat trebuie utilizat cu precauție în afecțiunile cu risc crescut de sângerare sau la administrarea concomitentă de medicamente care afectează hemostaza prin inhibarea agregării plachetare. Sângerarea în timpul tratamentului poate avea orice localizare. Simptome ca scăderea inexplicabilă a valorilor hemoglobinei și/sau a hematocritului precum și a tensiunii arteriale pot constitui indicii care impun căutarea sursei sângerării.

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

În studiile clinice, administrarea de dabigatran etexilat a fost asociată cu incidențe crescute de sângerări gastro-intestinale majore. A fost observat un risc crescut la vârstnici (≥ 75 ani) pentru schema de administrare cu 150 mg de două ori pe zi. Alți factori de risc (vezi și tabelul 5) includ administrarea concomitentă de inhibitori ai agregării plachetare, de exemplu clopidogrel și acid acetilsalicilic (AAS) sau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), ca și prezența unor afecțiuni ca esofagita, gastrita sau refluxul gastro-esofagian.

Factori de risc

Tabelul 5 prezintă sumar factorii ce pot crește riscul de apariție a sângerărilor.

Tabelul 5: Factori ce pot crește riscul de apariție a sângerărilor

	Factor de risc
Factori farmacodinamici și farmacocinetici	Vârsta ≥ 75 ani
Factori care cresc concentrațiile plasmatice de dabigatran	<p><u>Majori:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiență renală moderată la pacienții adulți (ClCr 30-50 ml/minut) • Inhibitori gp-P puternici (vezi pct. 4.3 și 4.5) • Administrare concomitentă de inhibitor gp-P slab până la moderat (de exemplu amiodaronă, verapamil, chinidină și ticagrelor; vezi pct. 4.5) <p><u>Minori:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Greutate corporală mică (< 50 kg) la pacienții adulți

Interacțiuni farmacodinamice (vezi pct. 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • AAS și alți inhibitori ai agregării plachetare, de exemplu clopidogrel • AINS • ISRS sau INRS • Alte medicamente care pot afecta hemostaza
Afecțiuni/proceduri care implică un risc de sângerare deosebit	<ul style="list-style-type: none"> • Tulburări de coagulare congenitale sau dobândite • Trombocitopenie sau tulburări ale funcției plachetare • Biopsie recentă, traumatism major • Endocardită bacteriană • Esofagită, gastrită sau reflux gastro-esofagian

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

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

Precauții și abordarea terapeutică a riscului de sângerare

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

Evaluarea raportului risc-beneficiu

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

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

Monitorizare clinică atentă

Observarea atentă a semnelor de sângerare sau a anemiei este recomandată pe tot parcursul perioadei de tratament, în special în cazul în care factorii de risc sunt asociați (vezi tabelul 5 de mai sus). Este necesară prudență specială în cazul administrării dabigatranului etexilat concomitent cu verapamil, amiodaronă, chinidină sau claritromicină (inhibitori gp-P) și în special în cazul apariției sângerărilor, mai ales la pacienți cu funcție renală redusă (vezi pct. 4.5). Observarea atentă a semnelor de sângerare este recomandată la pacienții tratați concomitent cu AINS (vezi pct. 4.5).

Întreruperea administrării de dabigatran etexilat

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

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

Utilizarea de inhibitori ai pompei de protoni

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

Parametrii de laborator privind coagularea

Cu toate că, în general, administrarea acestui medicament nu necesită monitorizarea de rutină a efectului anticoagulant, măsurarea efectului de anticoagulare legat de administrarea de dabigatran poate fi utilă pentru detectarea expunerii excesive la dabigatran în prezența factorilor de risc adiționali. Teste ca timpul de trombină diluată (dTT), timpul de coagulare ecarin (ECT) și testul timpului de tromboplastină parțial activată (aPTT) pot furniza informații utile, dar rezultatele lor trebuie interpretate cu precauție din cauza variabilității între teste (vezi pct. 5.1).

Testul privind raportul internațional normalizat (INR) este neconcludent la pacienții cărora li se administrează dabigatran etexilat și au fost raportate creșteri fals pozitive ale INR-ului. Din această cauză, nu trebuie efectuate teste INR.

Tabelul 6 indică acele valori de bază ale rezultatelor testelor pentru pacienții adulți care pot fi asociate cu un risc crescut de sângerare. Valorile de bază respective la pacienții copii și adolescenți nu sunt cunoscute (vezi pct. 5.1).

Tabelul 6: Valori de bază ale rezultatelor testelor pentru pacienții adulți care pot fi asociate cu un risc crescut de sângerare

Test (valoarea de bază)	Indicații	
	Prevenția primară a TEV în chirurgia ortopedică	Prevenția AVC în FA și TVP/EP
dTT [ng/ml]	>67	>200
ECT [x-ori limita superioară a normalului]	Nu există date	>3
aPTT [x-ori limita superioară anormalului]	>1,3	>2
INR	Nu trebuie efectuat	Nu trebuie efectuat

Utilizarea medicamentelor fibrinolitice pentru tratamentul accidentului vascular cerebral ischemic acut

Poate fi avută în vedere utilizarea medicamentelor fibrinolitice pentru tratamentul accidentului vascular ischemic acut dacă pacientul prezintă un dTT, ECT sau un aPTT care nu depășesc limita superioară a valorilor normale (LSVN) conform limitei de referință locale.

Intervenții chirurgicale sau proceduri

Pacienții tratați cu dabigatran etexilat supuși unor intervenții chirurgicale sau unor proceduri invazive prezintă un risc crescut de apariție a sângerărilor. De aceea, efectuarea intervențiilor chirurgicale poate necesita întreruperea temporară a tratamentului cu dabigatran etexilat.

Pacienții pot fi menținuți pe tratamentul cu dabigatran etexilat pe parcursul efectuării procedurii de cardioversie. Nu sunt disponibile date privind tratamentul cu 110 mg dabigatran etexilat de două ori pe zi la pacienții cărora li se efectuează ablație prin cateter pentru fibrilație atrială (vezi pct. 4.2).

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

Intervenții chirurgicale sau proceduri de urgență

Administrarea dabigatranului etexilat trebuie întreruptă temporar. Atunci când este necesară neutralizarea rapidă a efectului anticoagulant al dabigatranului, pentru pacienții adulți, este disponibil agentul specific de neutralizare (idarucizumab). Eficacitatea și siguranța idarucizumabului nu au fost stabilite la pacienții copii și adolescenți. Hemodializa poate îndepărta dabigatranul.

Tratamentul de neutralizare a efectului dabigatranului expune pacienții la riscul trombotic al patologiei subiacente. Tratamentul cu dabigatran etexilat poate fi reinițiat la 24 de ore de la administrarea idarucizumabului, dacă pacientul este stabil clinic și a fost atinsă starea adecvată de hemostază.

Intervenții chirurgicale/proceduri subacute

Administrarea dabigatranului etexilat trebuie întreruptă temporar. O operație/intervenție trebuie amânată, dacă este posibil, cu cel puțin 12 ore după administrarea ultimei doze. Dacă intervenția chirurgicală nu poate fi amânată, riscul de sângerare poate fi crescut. Riscul apariției sângerării trebuie evaluat în comparație cu caracterul urgent al intervenției.

Intervenții chirurgicale electivă

Dacă este posibil, administrarea dabigatranului etexilat trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte de procedurile invazive sau chirurgicale. La pacienți cu risc crescut de sângerare sau în cazul intervențiilor chirurgicale majore, când poate fi necesară hemostaza completă, trebuie avută în vedere întreruperea administrării dabigatranului etexilat cu cel puțin 2-4 zile înaintea intervenției.

Tabelul 7 prezintă sumar regulile care trebuie aplicate la întreruperea tratamentului cu dabigatran înainte de efectuarea unor proceduri invazive sau chirurgicale la pacienții adulți.

Tabelul 7: Regulile care trebuie aplicate la întreruperea tratamentului înainte de efectuarea unor proceduri invazive sau chirurgicale la pacienții adulți

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

Regulile care trebuie aplicate la întreruperea tratamentului înainte de efectuarea unor proceduri invazive sau chirurgicale la pacienții copii și adolescenți sunt rezumate în Tabelul 8.

Tabelul 8: Regulile care trebuie aplicate la întreruperea tratamentului înainte de efectuarea unor proceduri invazive sau chirurgicale la pacienții copii și adolescenți

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

Anestezie rahidiană/anestezie epidurală/puncție lombară

Proceduri precum anestezia rahidiană pot necesita funcție hemostatică completă.

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

Faza postoperatorie

Tratamentul cu dabigatran etexilat trebuie reluat/instituit după o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală imediat ce permite situația clinică și este restabilită hemostaza adecvată.

Pacienții cu risc de sângerare sau pacienții cu risc de supraexpunere, în special cei cu funcție renală redusă (vezi și Tabelul 5), trebuie tratați cu prudență (vezi pct. 4.4 și 5.1).

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

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

Intervenție chirurgicală pentru fractura de șold

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

Insuficiență hepatică

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

Interacțiuni cu inductori gp-P

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

Pacienți cu sindrom antifosfolipidic

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

Infarct miocardic (IM)

În studiul de fază III RE-LY (prevenția AVC în FA, vezi pct. 5.1) incidența totală a IM a fost de 0,82, 0,81 și 0,64% / an pentru dabigatran etexilat 110 mg administrat de două ori pe zi, dabigatran etexilat 150 mg administrat de două ori pe zi și, respectiv warfarină, o creștere a riscului relativ pentru dabigatran de 29% și 27% comparativ cu warfarina. Indiferent de tratament, cel mai mare risc absolut pentru IM a fost observat la următoarele subgrupe de pacienți, cu risc relativ similar: pacienți cu IM în antecedente, pacienți cu vârsta ≥ 65 ani și diabet zaharat sau boală arterială coronariană, pacienți cu fracție de ejeție a ventriculului stâng <40% și pacienți cu insuficiență renală moderată. Mai mult, un risc crescut de IM a fost observat la pacienți cărora li se administrează concomitent AAS și

clopidogrel sau clopidogrel în monoterapie.

În cele trei studii de fază III TVP/EP cu control activ, s-a raportat o rată mai mare de IM la pacienți tratați cu dabigatran etexilat față de pacienții cărora li s-a administrat warfarină: 0,4% față de 0,2% în studiile pe termen scurt RE-COVER și RE-COVER II; și 0,8% față de 0,1% în studiul pe termen lung RE-MEDY. Creșterea a fost semnificativă statistic în acest studiu ($p=0,022$).

În studiul RE-SONATE, care a comparat dabigatranul etexilat cu placebo, rata de IM a fost de 0,1% la pacienții tratați cu dabigatran etexilat și de 0,2% la cei tratați cu placebo.

Pacienți cu neoplasme active (TVP/EP, TEV la copii și adolescenți)

Eficacitatea și siguranța nu au fost stabilite în cazul utilizării pentru TVP/EP la pacienții cu neoplasme active. Datele privind eficacitatea și siguranța pentru pacienți copii și adolescenți cu neoplasme active sunt limitate.

Copii și adolescenți

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni privind transportorul

Dabigatranul etexilat este un substrat pentru transportorul de eflux gp-P. Se așteaptă ca administrarea concomitentă de inhibitori ai gp-P (vezi tabelul 9) să producă o creștere a concentrațiilor plasmatice de dabigatran.

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

Tabelul 9: Interacțiuni privind transportorul

<u>Inhibitori ai gp-P</u>	
<i>Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3)</i>	
Ketoconazol	Administrarea de ketoconazol crește valorile totale ale $ASC_{0-\infty}$ și C_{max} pentru dabigatran de 2,38 ori, respectiv de 2,35 ori după o doză orală unică de 400 mg și de 2,53 ori, respectiv de 2,49 ori după multiple administrări orale de 400 mg ketoconazol o dată pe zi.
Dronedaronă	Atunci când dabigatranul etexilat și dronedarona sunt administrate în același timp, valorile $ASC_{0-\infty}$ și C_{max} ale dabigatranului total cresc de aproximativ 2,4 ori, respectiv de 2,3 ori, după mai multe administrări de doze de dronedaronă 400 mg de două ori pe zi și de 2,1 ori, respectiv 1,9 ori după administrarea unei doze unice de 400 mg.
Itraconazol, ciclosporină	Pe baza rezultatelor <i>in vitro</i> poate fi de așteptat un efect similar cu al ketoconazolului.
Glecaprevir / pibrentasvir	S-a demonstrat că utilizarea concomitentă de dabigatran etexilat cu combinația în doze fixe a inhibitorilor gp-P glecaprevir/pibrentasvir determină creșterea expunerii la dabigatran și poate crește riscul de sângerare.
<i>Utilizarea concomitentă nu este recomandată</i>	
Tacrolimus	A fost evidențiat că tacrolimusul are <i>in vitro</i> un efect inhibitor asupra gp-P similar cu itraconazolul și ciclosporina. Dabigatranul etexilat nu a fost studiat din punct de

	vedere clinic împreună cu tacrolimusul. Cu toate acestea, datele clinice limitate cu un alt substrat al gp-P (everolimus) sugerează că efectul inhibitor al gp-P exercitat de tacrolimus este mai slab decât acela observat la inhibitorii puternici ai gp-P.
<i>Este necesară prudență în cazul utilizării concomitente (vezi pct. 4.2 și 4.4)</i>	
Verapamil	<p>Când dabigatranul etexilat (150 mg) a fost administrat pe cale orală concomitent cu verapamil, C_{max} și ASC ale dabigatranului au fost crescute, dar amplitudinea acestor modificări diferă în funcție de momentul administrării și forma farmaceutică a verapamilului (vezi pct. 4.2 și 4.4).</p> <p>Cea mai mare creștere a expunerii la dabigatran a fost observată odată cu prima doză de verapamil cu eliberare imediată administrată cu o oră înainte de administrarea dabigatranului etexilat (creșterea C_{max} de aproximativ 2,8 ori și a ASC de aproximativ 2,5 ori). Efectul a fost progresiv descrescător odată cu administrarea unei forme cu eliberare prelungită (creșterea C_{max} de aproximativ 1,9 ori și a ASC de aproximativ 1,7 ori) sau administrarea de doze repetate de verapamil (creșterea C_{max} de aproximativ 1,6 ori și a ASC de aproximativ 1,5 ori).</p> <p>Nu a fost observată nicio interacțiune semnificativă la administrarea verapamilului în interval de 2 ore după dabigatran etexilat (creșterea C_{max} de aproximativ 1,1 ori și a ASC de aproximativ 1,2 ori). Acest lucru se explică prin absorbția completă a dabigatranului după 2 ore (vezi pct. 4.4).</p>
Amiodaronă	Când dabigatranul etexilat a fost administrat în asocieră cu o doză orală unică de amiodaronă 600 mg, mărimea și viteza de absorbție a amiodaronei și a metabolitului său activ, DEA, nu au fost modificate semnificativ. ASC și C_{max} ale dabigatranului au fost crescute de aproximativ 1,6 ori, respectiv 1,5 ori. Având în vedere timpul lung de înjumătățire plasmatică al amiodaronei, posibilitatea unei interacțiuni poate exista câteva săptămâni după întreruperea administrării amiodaronei (vezi pct. 4.2 și 4.4).
Chinidină	Chinidina a fost administrată în doze de 200 mg la interval de două ore până la o doză totală de 1000 mg. Dabigatranul etexilat a fost administrat de două ori pe zi timp de trei zile consecutiv, în cea de-a treia zi cu sau fără chinidină. La administrarea concomitentă a chinidinei, parametrii $ASC_{\tau,ss}$ și $C_{max,ss}$ au crescut în medie de 1,53 ori și respectiv 1,56 ori (vezi pct. 4.2 și 4.4).
Claritromicină	La administrarea concomitentă de claritromicină (500 mg de două ori pe zi) și dabigatran etexilat la voluntari sănătoși a fost observată o creștere a ASC de aproximativ 1,19 ori și a C_{max} de aproximativ 1,15 ori.
Ticagrelor	<p>La administrarea concomitentă a unei doze unice de 75 mg dabigatran etexilat cu o doză de încărcare de 180 mg ticagrelor, ASC și C_{max} ale dabigatranului au crescut de 1,73 ori și respectiv 1,95 ori. După administrarea de doze multiple de ticagrelor 90 mg de două ori pe zi, expunerea la dabigatran a crescut de 1,56 ori și respectiv 1,46 ori pentru C_{max} și ASC.</p> <p>Administrarea concomitentă a unei doze de încărcare de 180 mg ticagrelor și 110 mg dabigatran etexilat (la starea de echilibru) a crescut $ASC_{\tau,ss}$ și $C_{max,ss}$ ale dabigatranului etexilat de 1,49 ori și respectiv 1,65 ori comparativ cu administrarea dabigatranului etexilat în monoterapie. La administrarea unei doze de încărcare de 180 mg ticagrelor după 2 ore de la administrarea a 110 mg dabigatran etexilat (la starea de echilibru), creșterea $ASC_{\tau,ss}$ și $C_{max,ss}$ ale dabigatranului etexilat a fost redusă la 1,27 ori și respectiv 1,23 ori comparativ cu administrarea dabigatranului etexilat în monoterapie. Această administrare eşalonată este administrarea recomandată pentru inițierea ticagrelorului cu o doză de încărcare.</p> <p>Administrarea concomitentă a 90 mg ticagrelor de două ori pe zi (doza de</p>

	întreținere) cu 110 mg dabigatran etexilat crește $ASC_{\tau,ss}$ și $C_{max,ss}$ ajustate de 1,26 ori și respectiv 1,29 ori, comparativ cu dabigatranul etexilat administrat în monoterapie.
Posaconazol	Posaconazolul are, de asemenea, efect inhibitor asupra gp-P până la un punct, dar acest aspect nu a fost studiat clinic. Administrarea concomitentă a dabigatranului etexilat cu posaconazol trebuie făcută cu prudență.
Inductori ai gp-P	
<i>Utilizarea concomitentă trebuie evitată.</i>	
de exemplu rifampicină, sunătoare (Hypericum perforatum), carbamazepină sau fenitoină	Administrarea concomitentă se așteaptă să producă o scădere a concentrațiilor de dabigatran. Predozarea inductorului rifampicină la o doză de 600 mg o dată pe zi timp de 7 zile a diminuat concentrația plasmatică maximă totală a dabigatranului și expunerea totală cu 65,5% și respectiv 67%. Efectul inductor a fost scăzut rezultând o expunere la dabigatran apropiată referinței în ziua 7 după întreruperea tratamentului cu rifampicină. Nu s-a observat nicio creștere consecutivă a biodisponibilității în următoarele 7 zile.
Inhibitori de protează, de exemplu ritonavir	
<i>Utilizarea concomitentă nu este recomandată</i>	
de exemplu ritonavir și combinațiile sale cu alți inhibitori de proteaze	Acestea influențează gp-P (fie sub formă de inhibitori, fie ca inductori). Acțiunea acestora nu a fost studiată și, de aceea, nu se recomandă administrarea lor concomitent cu dabigatran etexilat.
Substratul gp-P	
Digoxină	Când dabigatranul etexilat a fost administrat concomitent cu digoxină, într-un studiu efectuat la 24 de subiecți sănătoși, nu s-au observat modificări în expunerea la digoxină și nici modificări relevante clinic în expunerea la dabigatran.

Medicamente anticoagulante și antiagregante plachetare

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

Din datele adunate din studiul de fază III RE-LY (vezi pct. 5.1) s-a observat că administrarea concomitentă a altor anticoagulante orale sau parenterale atât cu dabigatran etexilat, cât și cu warfarină crește rata sângerărilor majore de aproximativ 2,5 ori, mai ales în situația în care tratamentul a fost schimbat de pe un anticoagulant pe altul (vezi pct. 4.3). Mai mult, administrarea concomitentă de medicamente antiplachetare, AAS sau clopidogrel, atât cu dabigatran etexilat, cât și cu warfarină a dublat rata sângerărilor majore (vezi pct. 4.4).

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

Tabelul 10: Interacțiuni cu medicamente anticoagulante și antiagregante plachetare

AINS	S-a demonstrat că AINS administrate ca analgezice pentru o perioadă scurtă de timp nu se asociază cu un risc crescut de sângerare atunci când au fost administrate concomitent cu dabigatranul etexilat. Utilizarea de lungă durată a AINS în studiul RE-LY a crescut riscul de sângerare cu aproximativ 50% atât pentru dabigatran, cât și pentru warfarină.
Clopidogrel	Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși tineri de sex masculin, administrarea concomitentă de dabigatran etexilat și clopidogrel nu a produs o prelungire suplimentară a timpilor de sângerare la nivelul capilarelor comparativ cu administrarea clopidogrelului în monoterapie. În plus, $ASC_{\tau,ss}$ și $C_{max,ss}$ și măsurătorile parametrilor de coagulare pentru efectul dabigatranului sau inhibarea agregării plachetare ca măsură a efectului clopidogrelului au rămas în esență nemodificate comparând tratamentul asociat cu monoterapia. La o doză de încărcare de 300 mg sau 600 mg clopidogrel $ASC_{\tau,ss}$ și $C_{max,ss}$ ale dabigatranului s-au mărit cu aproximativ 30-40% (vezi pct. 4.4).
AAS	Administrarea concomitentă de AAS și 150 mg dabigatran etexilat de două ori pe zi poate crește riscul pentru orice sângerare de la 12% la 18% și 24% cu 81 mg și respectiv 325 mg AAS (vezi pct. 4.4).
HMMM	Administrarea concomitentă a HMMM, cum sunt de exemplu enoxaparina și dabigatranul etexilat, nu a fost investigată în mod specific. După trecerea de la tratamentul de 3 zile cu o doză unică de 40 mg enoxaparină pe zi, administrată s.c., la 24 ore după administrarea ultimei doze de enoxaparină expunerea la dabigatran a fost ușor mai scăzută decât după administrarea în monoterapie a dabigatranului etexilat (doză unică de 220 mg). După administrarea dabigatranului etexilat cu un tratament prealabil cu enoxaparină a fost observată o activitate anti-FXa/FIIa mai accentuată comparativ cu cea observată după tratamentul cu dabigatran etexilat în monoterapie. Se consideră că acest lucru se datorează efectului de carry-over (rezidual) al tratamentului cu enoxaparină și este considerat nesemnificativ din punct de vedere clinic. Alte teste de anticoagulare legate de tratamentul cu dabigatran nu au fost modificate semnificativ de tratamentul prealabil cu enoxaparină.

Alte interacțiuni

Tabelul 11: Alte interacțiuni

<u>Inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei (ISRS) sau inhibitori selectivi de recaptare a serotonininoradrenalinei (INRS)</u>	
ISRS, INRS	ISRS și INRS au crescut riscul de apariție a sângerărilor în studiul RE-LY la toate grupurile de tratament.
<u>Substanțe care influențează pH-ul gastric</u>	
Pantoprazol	Când Dabigatran etexilat a fost administrat concomitent cu pantoprazol, s-a observat o scădere de aproximativ 30% a ASC a dabigatranului. În studiile clinice, pantoprazolul și alți inhibitori ai pompei de protoni (IPP) au fost administrați concomitent cu Dabigatranul etexilat, iar acest tratament cu IPP nu a părut să reducă eficacitatea Dabigatranul etexilat.
Ranitidină	Administrarea ranitidinei împreună cu dabigatran etexilat nu a avut niciun efect clinic relevant asupra procentului absorbției dabigatranului.

Interacțiuni legate de profilul metabolic al dabigatranului etexilat și al dabigatranului

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

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Femeile aflate cu potențial fertil trebuie să evite sarcina pe durata tratamentului cu dabigatran etexilat.

Sarcina

Există un volum limitat de date privind utilizarea de dabigatran etexilat la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Dabigatran etexilat Tevanu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât în cazul în care este absolut necesar.

Alăptarea

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

Fertilitatea

Nu există date disponibile la om.

În studiile efectuate la animale privind efectele asupra fertilității la femele a fost observată o scădere a implantărilor și o creștere a pierderii preimplantare la doze de 70 mg/kg (reprezentând o expunere plasmatică de 5 ori mai mare decât expunerea la pacienți). Nu au fost observate alte efecte asupra fertilității la femele. Nu s-a observat niciun efect asupra fertilității la masculi. La doze maternotoxice (reprezentând o expunere plasmatică de 5-10 ori mai mare decât expunerea la pacienți) a fost observată o scădere a masei corporale fetale și a viabilității embriofetale precum și o creștere a malformațiilor fetale la șobolani și iepuri. În studiile pre- și post-natale a fost observată o creștere a mortalității fetale la doze care au fost toxice pentru femelele gestante (o doză corespunzătoare unui nivel de expunere plasmatică de 4 ori mai mare decât expunerea la pacienți).

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

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

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

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

În total, aproximativ 9% dintre pacienții tratați pentru intervenții chirurgicale electiv de înlocuire a articulației șoldului sau genunchiului (tratament de scurtă durată, de până la 42 zile), 22% dintre pacienții cu fibrilație atrială tratați pentru prevenția AVC și a emboliei sistemice (tratament de lungă durată, de până la 3 ani), 14% dintre pacienții tratați pentru TVP/EP și 15% dintre pacienții tratați pentru prevenția TVP/EP au manifestat reacții adverse.

Cele mai frecvent raportate evenimente sunt sângerările, apărând la aproximativ 14% dintre pacienții tratați pentru o perioadă scurtă de timp pentru intervenții electivă de înlocuire a articulației șoldului sau genunchiului, 16,6% au apărut la pacienți cu fibrilație atrială tratați pe termen lung pentru prevenția AVC și a emboliei sistemice și la 14,4% dintre pacienții adulți tratați pentru TVP/EP. Mai mult, sângerările au apărut la 19,4% dintre pacienții din studiul RE-MEDY privind prevenția TVP/EP(pacienți adulți) și la 10,5% dintre pacienții din studiul RE-SONATE privind prevenția TVP/EP (pacienți adulți).

Deoarece grupurile de pacienți tratați pentru cele trei indicații nu sunt comparabile, iar evenimentele de sângerare sunt distribuite în câteva clase de aparate, sisteme și organe (ASO), descrierile sumare ale sângerărilor majore sau de orice fel sunt prezentate mai jos în tabelele 13-17, separat, în funcție de indicație.

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

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Tabelul 12 prezintă reacțiile adverse identificate în studii și din datele ulterioare punerii medicamentului pe piață în indicațiile prevenție primară a TEV după operații de înlocuire a șoldului sau genunchiului, prevenție a AVC tromboembolice și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială, tratament al TVP/EP și prevenție a TVP/EP. Acestea sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 12: Reacții adverse

ASO/termen preferat	Frecvență		
	Prevenția primară a TEV după intervenții chirurgicale de înlocuire a articulației șoldului sau genunchiului	Prevenția AVC și a emboliei sistemice la pacienți cu fibrilație atrială	Tratamentul și prevenția TVP/EP
Tulburări hematologice și limfatice			
Anemie	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Hemoglobină scăzută	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Trombocitopenie	Rare	Mai puțin frecvente	Rare
Valoare scăzută a hematocritului	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Neutropenie	Cu frecvență Necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Agranulocitoză	Cu frecvență Necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar			
Hipersensibilitate la medicament	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Eruptie cutanată tranzitorie	Rare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Prurit	Rare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Reacții anafilactice	Rare	Rare	Rare

Angioedem	Rare	Rare	Rare
Urticarie	Rare	Rare	Rare
Bronhospasm	Cu frecvență Necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscu tă
Tulburări ale sistemului nervos			
Sângerare intracraniană	Rare	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări vasculare			
Hematom	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Sângerare	Rare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Sângerare a plăgii	Mai puțin frecvente	-	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Epistaxis	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
Hemoptizie	Rare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale			
Sângerare gastro-intestinală	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
Durere abdominală	Rare	Frecvente	Mai puțin frecvente
Diaree	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Dispepsie	Rare	Frecvente	Frecvente
Greață	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Sângerare rectală	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Sângerare hemoroidală	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Ulcer gastro-intestinal, inclusiv ulcer esofagian	Rare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Gastro-esofagită	Rare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Boală de reflux gastro- esofagian	Rare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Vărsături	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Disfagie	Rare	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări hepatobiliare			
Funcție hepatică modificată / Valori anormale ale testelor funcției hepatice	Frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Valori crescute ale alanin-aminotransferazei	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Valori crescute ale aspartat-aminotransferazei	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Valori crescute ale enzimelor hepatice	Mai puțin frecvente	Rare	Mai puțin frecvente
Hiperbilirubinemie	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
Sângerare cutanată	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
Alopecie	Cu frecvență Necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Hemartroză	Mai puțin frecvente	Rare	Mai puțin

			frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare			
Sângerare genito-urologică, inclusiv hematurie	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Sângerare la locul injectării	Rare	Rare	Rare
Sângerare la locul inserției cateterului	Rare	Rare	Rare
Secreție sanguinolentă	Rare	-	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			
Sângerare traumatică	Mai puțin frecvente	Rare	Mai puțin frecvente
Sângerare la locul inciziei	Rare	Rare	Rare
Hematom postprocedural	Mai puțin frecvente	-	-
Sângerare postprocedurală	Mai puțin frecvente	-	
Anemie postoperatorie	Rare	-	-
Secreție postprocedurală	Mai puțin frecvente	-	-
Plagă care supurează	Mai puțin frecvente	-	-
Proceduri medicale și chirurgicale			
Drenaj al plăgii	Rare	-	-
Drenaj postprocedural	Rare	-	-

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții de sângerare

Având în vedere modul de acțiune farmacologică, utilizarea dabigatranului etexilat poate fi asociată cu un risc crescut de sângerări oculte sau manifeste la nivelul oricărui țesut sau organ. Semnele, simptomele și severitatea (incluzând rezultatul letal) variază în funcție de localizare și de gradul sau anvergura sângerării și/sau a anemiei. În studiile clinice au fost observate sângerări la nivelul mucoaselor (de exemplu gastro-intestinală, genito-urinară) mai frecvent în timpul tratamentului pe termen lung cu dabigatran etexilat comparativ cu tratamentul cu AVK. Astfel, în plus față de monitorizarea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului este utilă pentru detectarea sângerării oculte. Riscul de apariție a sângerărilor poate fi crescut la anumite grupuri de pacienți, de exemplu cei cu insuficiență renală moderată și/sau care urmează un tratament concomitent care influențează hemostaza sau cu inhibitori puternici ai gp-P (vezi pct. 4.4 Risc de sângerare). Complicațiile de sângerare se pot manifesta sub formă de slăbiciune, paloare, amețeală, cefalee sau edem inexplicabil, dispnee și șoc inexplicabil.

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

Prevenția primară a TEV în chirurgia ortopedică

Tabelul 13 indică numărul (%) de pacienți care au prezentat ca reacții adverse episoade de sângerare pe parcursul perioadei de tratament în prevenția TEV, în două studii clinice pivot, conform dozelor administrate.

Tabelul 13: Numărul (%) de pacienți care au prezentat ca reacții adverse episoade de sângerare

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

Prevenția AVC și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu FANV cu unul sau mai mulți factori de risc

Tabelul 14 prezintă evenimente de sângerare împărțite în sângerări majore și orice tip de sângerări în studiul pivot care a evaluat prevenția AVC tromboembolic și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială.

Tabelul 14: Evenimente de sângerare raportate în studiul care a evaluat prevenția AVC tromboembolic și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială

	Dabigatran etexilat 110 mg de două ori/zi	Dabigatran etexilat 150 mg de două ori/zi	Warfarină
Subiecți randomizați	6015	6076	6022
Sângerări majore	347 (2,92%)	409 (3,40%)	426 (3,61%)
Sângerări intracraniene	27 (0,23%)	39 (0,32%)	91 (0,77%)
Sângerări gastro-intestinale	134 (1,13%)	192 (1,60%)	128 (1,09%)
Sângerări letale	26 (0,22%)	30 (0,25%)	42 (0,36%)
Sângerări minore	1566 (13,16%)	1787 (14,85%)	1931 (16,37%)
Orice tip de sângerare	1759 (14,78%)	1997 (16,60%)	2169 (18,39%)

Subiecții repartizați randomizat pentru a li se administra 110 mg dabigatran etexilat de două ori pe zi sau 150 mg de două ori pe zi au prezentat un risc semnificativ mai mic de sângerări care pun viața în pericol și sângerări intracraniene comparativ cu warfarina [$p < 0,05$]. Ambele concentrații de dabigatran etexilat au avut, de asemenea, o incidență a sângerărilor statistic semnificativ mai mică. Subiecții repartizați randomizat pentru a li se administra 110 mg dabigatran etexilat de două ori pe zi au prezentat un risc de sângerări majore semnificativ mai mic comparativ cu pacienții tratați cu warfarină (indice de risc 0,81 [$p=0,0027$]). Subiecții repartizați randomizat pentru a li se administra 150 mg dabigatran etexilat de două ori pe zi au prezentat un risc semnificativ mai mare de sângerări gastro-intestinale majore comparativ cu cei tratați cu warfarină (indice de risc 1,48 [$p=0,0005$]). Acest efect a fost observat în special la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani. Beneficiul clinic al dabigatranului în ceea ce privește prevenția AVC și a emboliei sistemice și scăderea riscului de HIC comparativ cu warfarina este menținut fiecărei subgrupe de pacienți, de exemplu insuficiență renală, vârstă, utilizarea concomitentă de medicamente precum agenții antiplachetari sau inhibitorii gp-P. În timp ce anumite subgrupe de pacienți prezintă risc crescut desângerări majore atunci când li se administrează un medicament anticoagulant, riscul de sângerare suplimentar pentru dabigatran se datorează sângerărilor gastro-intestinale, care apar de obicei după primele 3-6 luni de la inițierea tratamentului cu dabigatran etexilat.

Tratamentul TVP și al EP și prevenția recurenței TVP și EP la pacienți adulți (tratamentul TVP/EP)

Tabelul 15 prezintă evenimentele de sângerare raportate în analiza cumulată a studiilor de înregistrare pivot RECOVER și RECOVER II care au investigat tratamentul TVP și al EP. În studiile de înregistrare cumulate, criteriile finale primare de evaluare a siguranței reprezentate de sângerare majoră, sângerare majoră sau sângerare relevantă clinic și sângerare de orice tip au avut o incidență semnificativ mai mică decât pentru warfarină, la un nivel alfa nominal de 5%.

Tabelul 15: Evenimente de sângerare raportate în studiile RE-COVER și RE-COVER II care au investigat tratamentul TVP și al EP

	Dabigatran etexilat 150 mg de două ori/zi	Warfarină	Indicele de risc față de warfarină (interval de încredere 95%)
Pacienți incluși în analiza de siguranță	2456	2462	
Sângerări majore	24 (1,0%)	40 (1,6%)	0,60 (0,36; 0,99)
Sângerări intracraniene	2 (0,1%)	4 (0,2%)	0,50 (0,09; 2,74)
Sângerări gastro-intestinale majore	10 (0,4%)	12 (0,5%)	0,83 (0,36; 1,93)
Sângerări care pun în pericol viața	4 (0,2%)	6 (0,2%)	0,66 (0,19; 2,36)
Sângerări majore/sângerări relevante clinic	109 (4,4%)	189 (7,7%)	0,56 (0,45; 0,71)
Orice tip de sângerare	354 (14,4%)	503 (20,4%)	0,67 (0,59; 0,77)
Orice tip de sângerare gastro-intestinală	70 (2,9%)	55 (2,2%)	1,27 (0,90; 1,82)

În cazul ambelor tratamente, sângerările sunt înregistrate începând cu prima administrare de dabigatran etexilat sau warfarină după întreruperea tratamentului administrat parenteral (perioada în care s-a administrat numai tratament oral). Sunt incluse toate sângerările apărute pe durata tratamentului cu dabigatran etexilat. Sunt incluse toate sângerările apărute pe durata tratamentului cu warfarină, cu excepția celor survenite în perioada în care tratamentul cu warfarină și cel parenteral s-au suprapus.

Tabelul 16 prezintă evenimentele de sângerare survenite în studiul pivot RE-MEDY care a investigat prevenția TVP și a EP. Unele evenimente de sângerare (evenimente de sângerare majoră [ESM]/evenimente de sângerare relevantă clinic [ESRC], orice tip de sângerare) au fost semnificativ mai scăzute la nivel nominal alfa de 5% la pacienți care au fost tratați cu dabigatran etexilat comparativ cu cei care au fost tratați cu warfarină.

Tabelul 16: Evenimente de sângerare raportate în studiul RE-MEDY care a investigat prevenția TVP și a EP

	Dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi	Warfarină	Indicele de risc față de warfarină (interval de încredere 95%)
Pacienți tratați	1430	1426	
Sângerări majore	13 (0,9%)	25 (1,8%)	0,54 (0,25; 1,16)
Sângerare intracraniană	2 (0,1%)	4 (0,3%)	Nu poate fi calculat*
Sângerare gastro-intestinală majoră	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Nu poate fi calculat*
Sângerare care pune în pericol viața	1 (0,1%)	3 (0,2%)	Nu poate fi calculat*
Sângerare majoră /sângerări relevante clinic	80 (5,6%)	145 (10,2%)	0,55 (0,41; 0,72)
Orice tip de sângerare	278 (19,4%)	373 (26,2%)	0,71 (0,61; 0,83)

Orice tip de sângerare gastro-intestinală	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87; 2,20)
---	-----------	-----------	-------------------

*HR nu poate fi estimat deoarece nu există niciun eveniment în cazul niciuneia dintre cohorte/niciunui tratament.

Tabelul 17 prezintă evenimentele de sângerare survenite în studiul pivot RE-SONATE care a investigat prevenția TVP și a EP. Rata combinării ESM/ESRC și rata oricărui tip de sângerare a fost semnificativ mai scăzută la nivel nominal alfa de 5% la pacienți care au fost tratați cu placebo comparativ cu cei care au fost tratați cu dabigatran etexilat.

Tabelul 17: Evenimente de sângerare raportate în studiul RE-SONATE care a investigat prevenția TVP și a EP

	Dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi	Placebo	Indicele de riscață de placebo (interval de încredere 95%)
Pacienți tratați	684	659	
Sângerări majore	2 (0,3%)	0	Nu poate fi calculat*
Sângerare intracraniană	0	0	Nu poate fi calculat*
Sângerare gastro-intestinală majoră	2 (0,3%)	0	Nu poate fi calculat*
Sângerare care pune în pericol viața	0	0	Nu poate fi calculat*
Sângerare majoră/sângerări relevante clinic	36 (5,3%)	13 (2,0%)	2,69 (1,43; 5,07)
Orice tip de sângerare	72 (10,5%)	40 (6,1%)	1,77 (1,20; 2,61)
Orice tip de sângerare gastro-intestinală	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46; 12,27)

*HR nu poate fi estimat deoarece nu există niciun eveniment în cazul niciunuia dintre tratamente.

Agranulocitoză și neutropenie

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

Copii și adolescenți

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

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

În total, 26% din pacienții copii și adolescenți tratați cu dabigatran etexilat pentru TEV și pentru prevenirea TEV recurente au manifestat reacții adverse.

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Tabelul 18 prezintă reacțiile adverse identificate în cadrul studiilor privind tratamentul TEV și prevenirea TEV recurente la pacienții copii și adolescenți. Acestea sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 18: Reacții adverse

	Frecvență
ASO/termen preferat	tratamentul TEV și prevenția TEV recurente la pacienții copii și adolescenți
Tulburări hematologice și limfatice	
Anemie	Frecvente
Hemoglobină scăzută	Mai puțin frecvente
Trombocitopenie	Frecvente
Valoare scăzută a hematocritului	Mai puțin frecvente
Neutropenie	Mai puțin frecvente
Agranulocitoză	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	
Hipersensibilitate la medicament	Mai puțin frecvente
Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente
Prurit	Mai puțin frecvente
Reacții anafilactice	Cu frecvență necunoscută
Angioedem	Cu frecvență necunoscută
Urticarie	Frecvente
Bronhospasm	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	
Sângerare intracraniană	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	
Hematom	Frecvente
Sângerare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Epistaxis	Frecvente
Hemoptizie	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	
Sângerare gastro-intestinală	Mai puțin frecvente
Durere abdominală	Mai puțin frecvente
Diaree	Frecvente
Dispepsie	Frecvente
Greață	Frecvente
Sângerare rectală	Mai puțin frecvente
Sângerare hemoroidală	Cu frecvență necunoscută
Ulcer gastro-intestinal, inclusiv ulcer esofagian	Cu frecvență necunoscută
Gastro-esofagită	Mai puțin frecvente
Boală de reflux gastro-esofagian	Frecvente
Vărsături	Frecvente
Disfagie	Mai puțin frecvente
Tulburări hepatobiliare	
Funcție hepatică modificată / Valori anormale ale testelor funcției hepatice	Cu frecvență necunoscută
Valori crescute ale alanin-aminotransferazei	Mai puțin frecvente
Valori crescute ale aspartat-aminotransferazei	Mai puțin frecvente
Valori crescute ale enzimelor hepatice	Frecvente
Hiperbilirubinemie	Mai puțin frecvente

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Sângerare cutanată	Mai puțin frecvente
Alopecie	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Hemartroză	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Sângerare genito-urologică, inclusiv hematurie	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Sângerare la locul injectării	Cu frecvență necunoscută
Sângerare la locul inserției cateterului	Cu frecvență necunoscută
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Sângerare traumatică	Mai puțin frecvente
Sângerare la locul inciziei	Cu frecvență necunoscută

Reacții de sângerare

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

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

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

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

Abordarea terapeutică a complicațiilor de sângerare

În cazul complicațiilor de sângerare, tratamentul cu dabigatran etexilat trebuie întrerupt și trebuie investigată sursa sângerării. În funcție de situația clinică se va avea în vedere inițierea tratamentului corespunzător, respectiv hemostaza chirurgicală și înlocuirea volumului de sânge pierdut, la recomandarea medicului prescriptor. Pentru pacienții adulți, atunci când este necesară neutralizarea rapidă a efectului anticoagulant al dabigatranului, este disponibil agentul specific de neutralizare (idarucizumab) care antagonizează efectul farmacodinamic al dabigatranului. Eficacitatea și siguranța idarucizumabului nu au fost stabilite la pacienții copii și adolescenți (vezi pct. 4.4).

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice, inhibitori direcți de trombină, codul ATC: B01AE07.

Mecanism de acțiune

Dabigatranul etexilat este un precursor cu moleculă mică care nu prezintă nicio activitate farmacologică. După administrarea orală, dabigatranul etexilat este absorbit rapid și transformat în dabigatran prin hidroliză catalizată de esterază în plasmă și în ficat. Dabigatranul este un inhibitor puternic, competitiv, direct reversibil al trombinei și este principiul activ principal în plasmă. Deoarece trombina (proteaza serică) permite conversia fibrinogenului în fibrină în timpul cascadei coagulării, inhibarea acesteia previne dezvoltarea trombilor. Dabigatranul inhibă trombina liberă, trombina legată de fibrină și agregarea plachetară indusă de trombină.

Efecte farmacodinamice

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

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

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

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

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

În general, se poate presupune că aceste măsurători ale activității anticoagulante pot reflecta concentrațiile plasmatice de dabigatran și pot fi orientative pentru evaluarea riscului de sângerare, de exemplu depășirea percentilei 90 a concentrațiilor plasmatice minime de dabigatran sau un test de

coagulare, cum este aPTT măsurat la nivel minim (pentru valori ale aPTT vezi pct. 4.4, tabelul 6) sunt considerate a fi asociate cu un risc crescut de sângerare.

Prevenția primară a TEV în chirurgia ortopedică

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

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

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

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

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

Prevenția AVC și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu FANV cu unul sau mai mulți factori de risc (prevenția AVC în FA)

Media geometrică a concentrației plasmatice maxime a dabigatranului la starea de echilibru, măsurată la aproximativ 2 ore după administrarea a 150 mg dabigatran etexilat de două ori pe zi a fost de 175 ng/ml, cu limite cuprinse între 117-275 ng/ml (interval de percentile 25-75). Media geometrică a concentrației plasmatice minime de dabigatran, măsurată dimineața, la sfârșitul intervalului de dozare (adică la 12 ore după doza de seară de 150 mg dabigatran), a fost în medie de 91,0 ng/ml, cu limite cuprinse între 61,0-143 ng/ml (interval de percentile 25-75).

La pacienți cu FANV tratați pentru prevenirea AVC și emboliei sistemice cărora li s-a administrat dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi,

- percentila 90 a concentrațiilor plasmatice de dabigatran a fost de 200 ng/ml, măsurată la nivel minim (10-16 ore după administrarea dozei anterioare),
- un ECT la concentrații minime (10-16 ore după administrarea dozei anterioare), crescut de aproximativ 3 ori limita superioară a valorilor normale corespunde la prelungirea de 103 secunde a percentilei 90 a ECT,
- un raport aPTT mai mare de 2 ori limita superioară a valorilor normale (o prelungire a aPTT de aproximativ 80 de secunde), la concentrații minime (10-16 ore după administrarea dozei anterioare) reflectă percentila 90 a observațiilor.

Tratamentul TVP și al EP și prevenția recurenței TVP și EP la pacienți adulți (TVP/EP)

La pacienții tratați pentru TVP și EP cu dabigatran etexilat în doză de 150 mg de două ori pe zi, media geometrică a concentrației minime de dabigatran, determinată în interval de 10-16 ore post-administrare, la finalul intervalului de dozare (adică la 12 ore după doza de dabigatran 150 mg administrată seara), a fost 59,7 ng/ml, limitele intervalului fiind 38,6-94,5 ng/ml (interval de

percentile 25-75). Pentru tratamentul TVP și EP, cu dabigatran etexilat în doză de 150 mg de două ori pe zi,

- percentila 90 a concentrațiilor plasmatice de dabigatran determinate la momentul concentrației minime (10-16 ore după doza precedentă) a fost de aproximativ 146 ng/ml,
- ECT la momentul concentrației minime (10-16 ore după administrarea dozei anterioare), crescut de aproximativ 2,3 ori comparativ cu momentul inițial se corelează cu percentila 90 observată, indicând prelungirea de 74 de secunde a ECT,
- percentila 90 a aPTT la momentul concentrației minime (10-16 ore după doza precedentă) a fost de 62 de secunde, însemnând o diferență de 1,8 ori față de momentul inițial.

Nu sunt disponibile date farmacocinetice privind pacienții tratați cu dabigatran etexilat în doză de 150 mg de două ori pe zi pentru prevenția recurenței TVP și a EP.

Eficacitate și siguranță clinică

Origine etnică

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

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

În 2 studii extinse, randomizate, cu grupuri paralele, de tip dublu-orb, pentru confirmarea dozei, pacienților care au fost supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice electivă majore (un studiu pentru intervenția chirurgicală de înlocuire a articulației genunchiului și unul pentru intervenția chirurgicală de înlocuire a articulației șoldului) li s-a administrat 75 mg sau 110 mg dabigatran etexilat în decurs de 1-4 ore de la intervenție, urmat de 150 mg sau 220 mg o dată pe zi, astfel hemostaza fiind asigurată, sau 40 mg enoxaparină în ziua anterioară intervenției chirurgicale și zilnic după aceea. În studiul RE-MODEL (cu înlocuire a articulației genunchiului) tratamentul a fost de 6-10 zile și în studiul RE-NOVATE (cu înlocuire a articulației șoldului) tratamentul a fost de 28-35 de zile. În total au fost tratați 2076 de pacienți (genunchi), respectiv 3494 pacienți (șold).

Criteriul compus al TEV total (incluzând embolie pulmonară (EP), tromboză venoasă profundă (TVD) proximală și distală, simptomatică sau asimptomatică, diagnosticate prin flebografie de rutină) și mortalitatea de toate cauzele a constituit criteriul final principal de evaluare a eficacității în cazul ambelor studii. Criteriul compus al TEV major (incluzând EP, TVD proximală și distală, simptomatică sau asimptomatică, diagnosticate prin flebografie de rutină) și mortalitatea legată de TEV a constituit criteriul final secundar de evaluare a eficacității și este considerat a avea o mai bună relevanță clinică. Rezultatele ambelor studii au evidențiat că efectul antitrombotic al dabigatran etexilat 220 mg și 150 mg nu a fost inferior din punct de vedere statistic celui al enoxaparinei în ceea ce privește totalul TEV și al mortalității de toate cauzele. Punctul de incidență estimat pentru TEV major și pentru mortalitatea legată de TEV pentru doza de 150 mg a fost puțin mai mare decât cel al enoxaparinei (tabelul 19). Rezultate mai bune au fost observate pentru doza de 220 mg, unde punctul estimat de incidență pentru TEV major și pentru mortalitatea determinate de TEV a fost ușor mai bun decât cel al enoxaparinei (tabelul 19).

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

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

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

Datele privind criteriul de evaluare final, TEV major și mortalitatea legată de TEV au fost omogene în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare a eficacității și sunt prezentate în tabelul 19.

Datele privind criteriul de evaluare final, TEV total și mortalitatea de toate cauzele, sunt prezentate în tabelul 20.

Datele privind criteriul de evaluare final, sângerarea majoră atribuibilă tratamentului, sunt prezentate în tabelul 21.

Tabelul 19: Analiza TEV major și a mortalității legate de TEV în cursul perioadei de tratament în studiile de chirurgie ortopedică RE-MODEL și RE-NOVATE

Studiu	Dabigatran etexilat 220 mg o dată pe zi	Dabigatran etexilat 150 mg o dată pe zi	Enoxaparin ă40 mg
RE-NOVATE (şold)			
N	909	888	917
Incidență (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Raportul de risc față de enoxaparină	0,78	1,09	
ÎI 95%	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (genunchi)			
N	506	527	511
Incidență (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Raportul de risc față de enoxaparină	0,73	1,08	
ÎI 95%	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

Tabelul 20: Analiza TEV total și a mortalității de toate cauzele în cursul perioadei de tratament în studiile de chirurgie ortopedică RE-MODEL și RE-NOVATE

Studiu	Dabigatran etexilat 220 mg o dată pe zi	Dabigatran etexilat 150 mg o dată pe zi	Enoxaparină 40 mg
RE-NOVATE (şold)			
N	880	874	897
Incidență (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Raportul de risc față de enoxaparină (%)	0,9	1,28	
ÎI 95%	(0,63, 1,29)	(0,93, 1,78)	
RE-MODEL (genunchi)			
N	503	526	512
Incidență (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Raportul de risc față de enoxaparină	0,97	1,07	
ÎI 95%	(0,82, 1,13)	(0,92, 1,25)	

Tabelul 21: Evenimente de sângerare majoră în funcție de tratament în studiile individuale RE-MODEL și RE-NOVATE

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

Prevenția AVC și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu FANV cu unul sau mai mulți factori de risc

Dovezile clinice ale eficacității dabigatranului etexilat au fost obținute din studiul RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy), un studiu multicentric, multinațional, pe grupuri paralele randomizate, cu două doze secretizate de dabigatran etexilat (110 mg și 150 mg de două ori pe zi) comparativ cu un administrare deschisă de warfarină la pacienți cu fibrilație atrială cu risc moderat până la crescut de AVC și embolie sistemică. Criteriul de evaluare final principal al acestui studiu a fost să se determine dacă dabigatranul etexilat a fost non-inferior warfarinei în reducerea incidenței criteriului de evaluare final compus reprezentat de AVC și embolia sistemică. De asemenea, a fost analizată superioritatea statistică.

În cadrul studiului RE-LY, un total de 18113 pacienți au fost repartizați randomizat pentru a li se administra dabigatran etexilat, având o vârstă medie de 71,5 ani și un scor mediu CHADS₂ de 2,1. Populația de pacienți a fost formată din 64% bărbați, 70% pacienți caucazieni și 16% pacienți asiatici. Pentru pacienții repartizați randomizat pentru a li se administra warfarină, procentul mediu al timpului de încadrare în limitele terapeutice (TTR) (INR 2-3) a fost de 64,4% (valoarea mediană a TTR 67%).

Studiul RE-LY a demonstrat că dabigatranul etexilat, în doză de 110 mg administrată de două ori pe zi este non-inferior warfarinei în prevenția AVC și a emboliei sistemice la pacienți cu fibrilație atrială, cu risc redus de HIC, de sângerări totale și de sângerări majore. Doza de 150 mg administrată de două ori pe zi reduce semnificativ riscul de AVC ischemic și hemoragic, deces de cauză vasculară, HIC și sângerări totale comparativ cu warfarina. Incidențele sângerărilor majore la administrarea acestei doze au fost comparabile cu warfarina. Incidențele infarctului miocardic au fost ușor crescute în cazul dabigatranului etexilat 110 mg administrat de două ori pe zi și 150 mg de două ori pe zi comparativ cu warfarina (indice de risc 1,29; p=0,0929 și, respectiv indice de risc 1,27; p=0,1240). Prin îmbunătățirea monitorizării INR beneficiile observate ale administrării dabigatranului etexilat comparativ cu warfarina s-au diminuat.

Tabelele 22-24 prezintă în detaliu rezultatele principale pentru populația totală:

Tabelul 22: Analiza primei apariții a AVC sau a emboliei sistemice (criteriu de evaluare final principal) pe parcursul desfășurării studiului RE-LY

	Dabigatran etexilat 110 mg de două ori/zi	Dabigatran etexilat 150 mg de două ori/zi	Warfarin ă
Pacienți randomizați	6015	6076	6022
AVC și/sau embolie sistemică			
Incidență (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Indicele de risc față de warfarină (II 95%)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
Superioritatea valorii p	p=0,2721	p=0,0001	

% se referă la incidența anuală a evenimentului

Tabelul 23: Analiza primei apariții a accidentului vascular cerebral ischemic sau hemoragic pe parcursul desfășurării studiului RE-LY

	Dabigatran etexilat 110 mg de două ori/zi	Dabigatran etexilat 150 mg de două ori/zi	Warfarin ă
Pacienți randomizați	6015	6076	6022
AVC			
Incidență (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)

Indicele de risc față de warfarină (ÎI 95%)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
Valoare p	0,3553	0,0001	
Embolie sistemică			
Incidență (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Indicele de risc față de warfarină (ÎI 95%)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
Valoare p	0,3099	0,1582	
AVC ischemic			
Incidență (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Indicele de risc față de warfarină (ÎI 95%)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
Valoarea p	0,3138	0,0351	
AVC hemoragic			
Incidență (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Indicele de risc față de warfarină (ÎI 95%)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
Valoarea p	< 0,0001	<0,0001	

% se referă la incidența anuală a evenimentului

Tabelul 24: Analiza supraviețuirii cardiovasculare sau de orice cauză pe parcursul desfășurării studiului RE-LY

	Dabigatran etexilat 110 mg de două ori/zi	Dabigatran etexilat 150 mg de două ori/zi	Warfarin ă
Pacienți randomizați	6015	6076	6022
Mortalitate de cauze multiple			
Incidență (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Indicele de risc față de warfarină (ÎI 95%)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
Valoarea p	0,1308	0,0517	
Mortalitate de cauză vasculară			
Incidență (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Indicele de risc față de warfarină (ÎI 95%)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
Valoarea p	0,2081	0,0430	

% se referă la incidența anuală a evenimentului

Tabelele 25-26 prezintă rezultatele criteriului final principal de evaluare a eficacității și siguranței la subgrupele de pacienți relevante:

Pentru criteriul de evaluare final principal, AVC și embolie sistemică, nicio subgrupă (adică vârstă, greutate, sex, funcție renală, grup etnic etc) nu a fost identificat a avea un raport de risc diferit comparativ cu warfarina.

Tabelul 25: Indicele de risc și ÎI 95% pentru accidentul vascular cerebral/embolia sistemică, pe subgrupe

Criteriu de evaluare final	Dabigatran etexilat 110 mg de două ori pe zi față dewarfarină	Dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi față dewarfarină
Vârsta (ani)		
<65	1,10 (0,64; 1,87)	0,51 (0,26; 0,98)
65 ≤ și <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)
ClCr(ml/minut)		
30 ≤ și <50	0,89 (0,61; 1,31)	0,48 (0,31; 0,76)
50 ≤ și <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)

Pentru criteriul final principal de evaluare a siguranței privind sângerărilor majore a existat o interacțiune între efectele tratamentului și vârstă. Riscul relativ de sângerare în cazul dabigatranului comparativ cu warfarina a crescut cu vârsta. Cel mai mare risc relativ a fost prezent la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani. Administrarea concomitentă de medicamente antiplachetare AAS sau clopidogrel, atât cu dabigatran etexilat, cât și cu warfarină dublează ratele ESM. Nu au fost interacțiuni semnificative ale efectelor tratamentului cu subgrupurile cu funcție renală și scor CHADS₂.

Tabelul 26: Indicele de risc și ÎI 95% pentru sângerări majore pe subgrupe

Criteriu de evaluare final	Dabigatran etexilat 110 mg de două ori pe zi față dewarfarină	Dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi față dewarfarină
Vârsta (ani)		
<65	0,32 (0,18; 0,57)	0,35 (0,20; 0,61)
65 ≤ și <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)
ClCr(ml/minut)		
30 ≤ și <50	1,02 (0,79; 1,32)	0,94 (0,73; 1,22)
50 ≤ și <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)
Administrare AAS	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Administrare clopidogrel	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

RELY-ABLE (Extensie pe termen lung multi-centrică a tratamentului cu dabigatran la pacienți cu fibrilație atrială care au finalizat studiul RE-LY)

Extensia studiului RE-LY (RELY-ABLE) a adus informații suplimentare pentru o cohortă de pacienți care au continuat tratamentul cu aceeași doză de dabigatran care le-a fost administrată în studiul RE-LY. Pacienții au fost eligibili pentru studiul RELY-ABLE în situația în care nu au întrerupt permanent medicația de studiu la momentul vizitei finale a studiului RE-LY. Pacienții înrolați au continuat să primească aceeași doză de dabigatran etexilat dublu orb repartizată randomizat care le-a fost administrată în RE-LY pentru o perioadă de până la 43 de luni de monitorizare după RE-LY (media totală RE-LY + RELY-ABLE 4,5 ani). Au fost înrolați 5897 pacienți, reprezentând 49% din pacienții înrolați inițial cărora li s-a administrat randomizat dabigatran etexilat în studiul RE-LY și 86% din pacienții eligibili RELY-ABLE.

Pe parcursul perioadei adiționale de 2,5 ani de tratament în studiul RELY-ABLE, cu o expunere maximă de peste 6 ani (expunerea totală în studiile RE-LY și RELY-ABLE) profilul de siguranță pe termen lung al dabigatranului etexilat a fost confirmat pentru ambele doze testate de 110 mg de două ori pe zi și 150 mg două ori pe zi. Nu au fost evidențiate aspecte noi legate de siguranță.

Ratele de apariție a evenimentelor urmărite incluzând sângerări majore și alte tipuri de sângerări au fost consistente cu cele observate în studiul RE-LY.

Date din studiile non-intervenționale

Un studiu non-intervențional (GLORIA-AF) a colectat prospectiv (în faza a doua) date privind siguranța și eficacitatea la pacienți nou diagnosticați cu FANV care urmau tratament cu dabigatran etexilat, într-un context din viața reală. Studiul a inclus 4859 pacienți care urmau tratament cu dabigatran etexilat (55% tratați cu 150 mg de două ori pe zi, 43% tratați cu 110 mg de două ori pe zi, 2% tratați cu 75 mg de două ori pe zi). Pacienții au fost ținuți sub observație timp de 2 ani. Scorurile medii CHADS₂ și HAS-BLED au fost 1,9, respectiv 1,2. Timpul mediu de monitorizare în timpul tratamentului a fost 18,3 luni. Au survenit sângerări majore la 0,97 per 100 pacient-ani. Au fost raportate cazuri de sângerări cu potențial letal la 0,46 per 100 pacient-ani, sângerare intracraniană la 0,17 per 100 pacient-ani și sângerări gastro-intestinale la 0,60 per 100 pacient-ani. Accidentul vascular cerebral a survenit la 0,65 per 100 pacient-ani.

În plus, într-un studiu non-intervențional [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] realizat la peste 134 000 de pacienți vârstnici cu FANV din Statele Unite (care au contribuit cu peste 37500 pacient-ani de urmărire cu tratament), dabigatran etexilat (84% dintre pacienți tratați cu 150 mg de două ori pe zi, 16% pacienți tratați cu 75 mg de două ori pe zi) a fost asociat cu un risc redus de AVC ischemic (indice de risc 0,80, interval de încredere [ÎI] de 95% de 0,67-0,96), sângerare intracraniană (indice de risc 0,34, ÎI 0,26-0,46), mortalitate (indice de risc 0,86, ÎI 0,77-0,96) și risc crescut de sângerare gastro-intestinală (indice de risc 1,28, ÎI 1,14-1,44) în comparație cu warfarina. Nu s-au constatat diferențe în ceea ce privește sângerarea majoră (indice de risc 0,97, ÎI 0,88-1,07).

Aceste observații în contextul din viața reală sunt în concordanță cu profilul de siguranță și eficacitate stabilit pentru dabigatran etexilat în cadrul studiului RE-LY pentru această indicație.

Pacienți cărora li s-a efectuat o intervenție coronariană percutanată (PCI) cu montare de stent

Un studiu prospectiv, randomizat, în regim deschis, cu criteriu de evaluare final în regim orb (PROBE) (de fază IIIb) pentru evaluarea terapiei duale cu dabigatran etexilat (110 mg sau 150 mg de două ori pe zi) plus clopidogrel sau ticagrelor (antagonist al P2Y₁₂) în comparație cu terapia triplă cu warfarină (ajustată la o valoare a INR de 2,0-3,0) plus clopidogrel sau ticagrelor și AAS, a fost realizat la 2725 de pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară cărora li se efectuase o PCI cu montare de stent (RE-DUAL PCI). Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie terapie duală cu dabigatran etexilat 110 mg de două ori pe zi, fie terapie duală cu dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi, fie terapie triplă cu warfarină. Pacienții vârstnici din afara Statelor Unite (cu vârsta ≥80 de ani în toate țările, ≥70 de ani în Japonia) au fost repartizați aleatoriu în grupul cu terapie duală cu dabigatran etexilat 110 mg sau în grupul cu terapie triplă cu warfarină. Criteriul de evaluare final primar a fost un criteriu de evaluare final combinat, reprezentat de sângerări majore conform criteriilor ISTH sau eveniment de sângerare non-major cu relevanță clinică.

Incidența criteriului de evaluare final primar a fost de 15,4% (151 de pacienți) în grupul cu terapie duală cu dabigatran etexilat 110 mg, față de 26,9% (264 de pacienți) în grupul cu terapie triplă cu warfarină (HR de 0,52; ÎI 95% de 0,42; 0,63; P<0,0001 pentru non-inferioritate și P<0,0001 pentru superioritate), respectiv de 20,2% (154 de pacienți) în grupul cu terapie duală cu dabigatran etexilat 150 mg, față de 25,7% (196 de pacienți) în grupul corespunzător cu terapie triplă cu warfarină (HR de 0,72; ÎI 95% de 0,58; 0,88; P<0,0001 pentru non-inferioritate și P=0,002 pentru superioritate). În cadrul analizei descriptive, numărul evenimentelor de sângerare majoră conform clasificării TIMI (tromboliza în infarctul miocardic) a fost mai mic în ambele grupuri cu terapie duală cu dabigatran etexilat decât în grupul cu terapie triplă cu warfarină: 14 evenimente (1,4%) în grupul cu terapie duală cu dabigatran etexilat 110 mg, în comparație cu 37 de evenimente (3,8%) în grupul cu terapie triplă cu warfarină (HR de 0,37; ÎI 95% de 0,20; 0,68; P=0,002) și 16 evenimente (2,1%) în grupul cu terapie duală cu dabigatran etexilat 150 mg în comparație cu 30 de evenimente (3,9%) în grupul corespunzător cu terapie triplă cu warfarină (HR de 0,51; ÎI 95% de 0,28; 0,93; P=0,03). În ambele grupuri cu terapie duală cu dabigatran etexilat s-au înregistrat rate mai mici de sângerare intracraniană decât în grupul corespunzător cu terapie triplă cu warfarină: 3 evenimente (0,3%) în grupul cu terapie duală cu dabigatran etexilat 110 mg, față de 10 evenimente (1,0%) în grupul cu terapie triplă cu warfarină (HR de 0,30; ÎI 95% de 0,08; 1,07; P=0,06) și 1 eveniment (0,1%) în grupul cu terapie duală

cu dabigatran etexilat 150 mg, față de 8 evenimente (1,0%) în grupul corespunzător cu terapie triplă cu warfarină (HR de 0,12; ÎI 95% de 0,02; 0,98; P=0,047). Incidența criteriului de evaluare final compus reprezentat de deces, evenimente tromboembolice (infarct miocardic, AVC sau embolie sistemică) saurevascularizare neplanificată, în cele două grupuri cu terapie duală cu dabigatran etexilat combinate, a fost non-inferioară față de grupul cu terapie triplă cu warfarină (13,7%, respectiv 13,4%; HR de 1,04; ÎI 95% de 0,84; 1,29; P=0,0047 pentru non-inferioritate). Nu au existat diferențe statistice în ceea ce privește componentele separate ale criteriilor de evaluare finale de eficacitate între niciunul dintre grupurile cu terapie duală cu dabigatran etexilat și grupul cu terapie triplă cu warfarină.

Acest studiu a demonstrat că terapia duală cu dabigatran etexilat și un antagonist al P2Y12 a redus semnificativ riscul de sângerare în comparație cu terapia triplă cu warfarină, prezentând non-inferioritate pentru criteriul compus reprezentat de evenimentele tromboembolice, la pacienți cu fibrilație atrială cărora li s-a efectuat o PCI cu montare de stent.

Tratamentul TVP și EP la pacienți adulți (tratamentul TVP/EP)

Eficacitatea și siguranța au fost investigate în două studii multi-centrice, randomizate, dublu-orb, cu grupuri paralele și design similar, RE-COVER și RE-COVER II. Acestea au comparat dabigatranul etexilat (150 mg administrate de două ori pe zi) cu warfarina (valoarea-țintă a INR 2,0-3,0) la pacienți cu TVP acut și/sau EP. Criteriul final primar al acestor studii a fost de a determina dacă dabigatranul etexilat este non-inferior warfarinei în ceea ce privește reducerea incidenței evenimentelor incluse în criteriul final primar, reprezentat de un criteriu final compus de TVP și/sau EP simptomatică recurentă și decesele asociate pe durata celor 6 luni ale tratamentului.

În studiile RE-COVER și RE-COVER II, per ansamblu, un număr total de 5153 de pacienți au fost randomizați și 5107 au fost tratați.

Durata tratamentului cu dabigatran în doză fixă a fost de 174,0 zile, fără a se efectua monitorizarea coagulării. Pentru pacienții randomizați pentru a li se administra warfarină intervalul median în care s-au situat între limitele intervalului terapeutic (INR între 2,0 și 3,0) a fost de 60,6%.

Studiile au demonstrat că tratamentul cu dabigatran etexilat în doză de 150 mg de două ori pe zi a fost non-inferior tratamentului cu warfarină (marjă de non-inferioritate: în studiul RE-COVER și RE-COVER II: 3,6 pentru diferența de risc și 2,75 pentru indicele de risc).

Tabelul 27: Analiza criteriilor finale primare și secundare de evaluare a eficacității (TEV este un criteriu compus din TVP și/sau EP) până la finalul perioadei post-tratament pentru studiile RE-COVER și RE-COVER II cumulate

	Dabigatran etexilat 150 mg de două ori/zi	Warfarină
Pacienți tratați	2553	2554
TEV simptomatic recurent și decese asociate TEV	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Indicele de risc față de warfarină (interval de încredere 95%)	1,09 (0,77; 1,54)	
Criterii finale secundare de evaluare a eficacității		
TEV simptomatic recurent și decese de orice cauză	109 (4,3%)	104 (4,1%)
Interval de încredere 95%	3,52; 5,13	3,34; 4,91

TVP simptomatică	45 (1,8%)	39 (1,5%)
Interval de încredere 95%	1,29; 2,35	1,09; 2,08
EP simptomatică	27 (1,1%)	26 (1,0%)
Interval de încredere 95%	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Decese asociate TEV	4 (0,2%)	3 (0,1%)
Interval de încredere 95%	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Decese de orice cauză	51 (2,0%)	52 (2,0%)
Interval de încredere 95%	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Prevenția recurenței TVP și a EP la pacienți adulți (prevenția TVP/EP)

Două studii randomizate, cu grupuri paralele, dublu-orb au fost efectuate la pacienți tratați anterior cu terapie anticoagulantă. RE-MEDY, un studiu controlat cu warfarină, a înrolat pacienți deja tratați timp de 3-12 luni care au necesitat tratament anticoagulant ulterior, iar RE-SONATE, studiul controlat cu placebo, a înrolat pacienți tratați timp de 6-18 luni cu inhibitori ai vitaminei K.

Obiectivul studiului RE-MEDY a fost de a compara siguranța și eficacitatea tratamentului oral cu dabigatran etexilat (150 mg de două ori pe zi) cu cele ale warfarinei (valoarea-țintă a INR 2,0-3,0) ca tratament pe termen lung și de prevenție a TVP și/sau a EP simptomatică recurentă. În total, 2866 pacienți au fost randomizați și 2856 au primit tratament. Durata tratamentului cu dabigatran etexilat a variat între 6 și 36 de luni (mediana, 534,0 zile). Pentru pacienții randomizați pentru warfarină intervalul median în care s-au situat între limitele intervalului terapeutic (INR 2,0-3,0) a fost de 64,9%.

Studiul RE-MEDY a demonstrat că tratamentul cu dabigatran etexilat în doză de 150 mg de două ori pe zi a fost non-inferior tratamentului cu warfarină (marjă de non-inferioritate: 2,85 pentru indicele de risc și 2,8 pentru diferența de risc).

Tabelul 28: Analiza criteriilor finale principale și secundare de evaluare a eficacității (TEV este un criteriu compus reprezentat de TVP și/sau EP) până la finalul perioadei post- tratament pentru studiul RE-MEDY

	Dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi	Warfarină
Pacienți tratați	1430	1426
TEV simptomatic recurent și decese asociate TEV	26 (1,8%)	18 (1,3%)
Indicele de risc față de warfarină (interval de încredere 95%)	1,44 (0,78; 2,64)	
Marjă de non-inferioritate	2,85	
Pacienți care au prezentat evenimentul la 18 luni	22	17
Risc cumulativ la 18 luni (%)	1,7	1,4
Diferența asociată riscului față de warfarină (%)	0,4	
Interval de încredere 95%		
Marjă de non-inferioritate	2,8	
Criterii finale secundare de evaluare a eficacității		

TEV simptomatic, recurent și decese de orice cauză	42 (2,9%)	36 (2,5%)
Interval de încredere 95%	2,12; 3,95	1,77; 3,48
TVP simptomatică	17 (1,2%)	13 (0,9%)
Interval de încredere 95%	0,69; 1,90	0,49; 1,55
EP simptomatică	10 (0,7%)	5 (0,4%)
Interval de încredere 95%	0,34; 1,28	0,11; 0,82
Decese asociate TEV	1 (0,1%)	1 (0,1%)
Interval de încredere 95%	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Decese de orice cauză	17 (1,2%)	19 (1,3%)
Interval de încredere 95%	0,69; 1,90	0,80; 2,07

Obiectivul studiului RE-SONATE a fost de a evalua superioritatea dabigatranului etexilat comparativ cu placebo în ceea ce privește prevenția TVP și/sau EP simptomatică, recurentă la pacienți tratați timp de 6-18 luni cu AVK. Tratamentul a fost reprezentat de dabigatran etexilat în doză de 150 mg administrat de două ori pe zi timp de 6 luni fără a fi necesară monitorizarea.

Studiul RESONATE a demonstrat că dabigatranul etexilat a fost superior față de placebo în ceea ce privește prevenția TVP/EP simptomatice, recurente, inclusiv a deceselor de cauză necunoscută, cu o reducere a riscului între 5,6% și 0,4% (reducere relativă a riscului de 92% pe baza indicelui de risc) pe durata tratamentului ($p < 0,0001$). Toate analizele secundare și de sensibilitate ale criteriului final primar și ale tuturor criteriilor finale secundare au demonstrat superioritatea tratamentului cu dabigatran etexilat față de placebo. Studiul a inclus monitorizarea observațională timp de 12 luni după încheierea tratamentului. După întreruperea medicației de studiu efectul a fost menținut până la încheierea urmăririi, indicând faptul că efectul inițial al tratamentului cu dabigatran etexilat a fost susținut. Nu s-a observat un efect de revenire la statusul inițial. La finalul urmăririi, incidența evenimentelor de tip TEV la pacienții tratați cu dabigatran etexilat a fost de 6,9% față de 10,7% în grupul placebo (indice de risc 0,61 [Î 95%, 0,42; 0,88], $p = 0,0082$).

Tabelul 29: Analiza criteriilor finale primare și secundare de evaluare a eficacității (TEV este un criteriu compus din TVP și/sau EP) până la finalul perioadei post-tratament pentru studiul RE-SONATE.

	Dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi	Placebo
Pacienți tratați	681	662
TEV simptomatic, recurent și decese asociate	3 (0,4%)	37 (5,6%)
Indicele de risc față de placebo (Interval de încredere 95%)	0,08 (0,02; 0,25)	
Valoarea p pentru superioritate	<0,0001	
Criterii finale secundare de evaluare a eficacității		
TEV simptomatic, recurent și decese de orice cauză	3 (0,4%)	37 (5,6%)
Interval de încredere 95%	0,09; 1,28	3,97; 7,62

TVP simptomatică	2 (0,3%)	23 (3,5%)
Interval de încredere 95%	0,04; 1,06	2,21; 5,17
EP simptomatică	1 (0,1%)	14 (2,1%)
Interval de încredere 95%	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Decese asociate TEV	0 (0)	0 (0)
Interval de încredere 95%	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Decese de cauză necunoscută	0 (0)	2 (0,3%)
Interval de încredere 95%	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Decese de orice cauză	0 (0)	2 (0,3%)
Interval de încredere 95%	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Studii clinice pentru prevenția tromboemboliei la pacienți cu proteză valvulară cardiacă mecanică

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

Copii și adolescenți

Studii clinice în prevenția TEV, după intervenții chirurgicale majore de înlocuire de articulație Prevenția AVC și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu FANV cu unul sau mai mulți factori de risc

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

Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurente la pacienții copii și adolescenți

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

În total, 267 pacienți au fost randomizați. Dintre aceștia, 176 pacienți au fost tratați cu dabigatran

etexilat și 90 pacienți cu standardul de îngrijire corespunzător (1 pacient randomizat nu a fost tratat). 168 pacienți aveau vârsta de 12 ani și mai puțin de 18 ani, 64 pacienți aveau vârsta de 2 ani și mai puțin de 12 ani și 35 pacienți erau mai mici de 2 ani.

Dintre cei 267 pacienți randomizați, 81 pacienți (45,8%) din grupul cu dabigatran etexilat și 38 pacienți (42,2%) din grupul tratat cu standardul de îngrijire au întrunit criteriile pentru criteriul de evaluare final principal compus (rezolvarea completă a trombilor, fără TEV recurente și fără mortalitate asociată cu TEV). Diferența dintre ratele corespunzătoare a demonstrat non-inferioritatea dabigatranului etexilat față de standardul de îngrijire. S-au observat rezultate consecvente și la nivelul subgrupurilor: nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește efectul de tratament între subgrupele de vârstă, sex, regiune și prezența anumitor factori de risc. Pentru cele 3 straturi de vârstă diferite, proporțiile de pacienți care au întrunit criteriul de evaluare final principal în grupurile cu dabigatran etexilat și, respectiv, cu standardul de îngrijire au fost 13/22 (59,1%) și 7/13 (53,8%) pentru pacienții cu vârsta de la naștere și <2 ani, 21/43 (48,8%) și 12/21 (57,1%) pentru pacienții cu vârsta de 2 și <12 ani și 47/112 (42,0%) și 19/56 (33,9%) pentru pacienții cu vârsta de 12 și <18 ani.

Sângerările majore adjudecate au fost raportate la 4 pacienți (2,3%) din grupul cu dabigatran etexilat și la 2 pacienți (2,2%) din grupul cu standardul de îngrijire. Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește timpul până la primul eveniment de sângerare majoră. 38 pacienți (21,6%) din grupul cu dabigatran etexilat și 22 pacienți (24,4%) din grupul cu standardul de îngrijire au avut evenimente de sângerare adjudecate, majoritatea fiind clasificate drept minore. Criteriul final de evaluare combinat al evenimentelor de sângerare majoră (ESM) adjudecate sau sângerare non-majoră relevantă clinic (SNMRC) (în timpul tratamentului) a fost raportat la 6 (3,4%) pacienți din grupul cu dabigatran etexilat și la 3 (3,3%) pacienți din grupul cu standardul de îngrijire.

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

În ansamblu, 214 pacienți au fost înscriși în studiu; dintre aceștia, 162 pacienți în stratul de vârstă 1 (de la 12 la mai puțin de 18 ani), 43 pacienți în stratul de vârstă 2 (de la 2 la mai puțin de 12 ani) și 9 pacienți în stratul de vârstă 3 (de la naștere la mai puțin de 2 ani). În timpul perioadei de tratament, 3 pacienți (1,4%) au avut un TEV recurent confirmat prin adjudecare în decursul primelor 12 luni după începerea tratamentului. Evenimentele de sângerare confirmate prin adjudecare în timpul perioadei de tratament au fost raportate la 48 pacienți (22,5%) în timpul primelor 12 luni. Majoritatea evenimentelor de sângerare au fost minore. La 3 pacienți (1,4%), un eveniment de sângerare majoră confirmat prin adjudecare a apărut în primele 12 luni. La 3 pacienți (1,4%), un eveniment de SNMRC confirmat prin adjudecare a fost raportat în primele 12 luni. Nu au avut loc decese în timpul tratamentului. În timpul perioadei de tratament, 3 pacienți (1,4%) au manifestat sindrom post-trombotic (SPT) sau o agravare a SPT în decursul primelor 12 luni după începerea tratamentului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

După administrarea orală de Dabigatran etexilat la voluntari sănătoși, profilul farmacocinetic al

dabigatranului în plasmă este caracterizat de o creștere rapidă a concentrațiilor plasmatice cu C_{\max} atins în decurs de 0,5 și 2,0 ore de la administrare.

Absorbție

Un studiu care a evaluat absorbția postoperatorie a dabigatranului etexilat, la 1-3 ore după operație, a demonstrat o absorbție relativ lentă, față de cea observată în cazul voluntarilor sănătoși, prezentând un profil concentrație plasmatică – timp regulat, fără valori mari ale concentrațiilor plasmatice maxime. Concentrația plasmatică maximă este atinsă după 6 ore de la administrare, datorită unor factori cum sunt anestezia, pareza gastro-intestinală și efectele chirurgicale independente de forma farmaceutică orală a medicamentului. Într-un studiu ulterior s-a demonstrat că absorbția lentă și întârziată este de obicei prezentă numai în ziua operației. În zilele următoare absorbția dabigatranului este rapidă, cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime la 2 ore de la administrarea medicamentului.

Alimentele nu afectează biodisponibilitatea dabigatranului etexilat, dar întârzie timpul de atingere a concentrațiilor plasmatice maxime cu 2 ore. C_{\max} și ASC au fost proporționale cu doza.

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

Distribuție

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

Metabolizare

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

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

Eliminare

Concentrațiile plasmatice ale dabigatranului prezintă o scădere biexponențială cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 11 ore la voluntarii sănătoși vârstnici. După administrarea de doze multiple a fost observat un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 12-14 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost independent de doză. Timpul de înjumătățire plasmatică este prelungit în caz de insuficiență renală, așa cum se observă în tabelul 30.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

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

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

Tabelul 30: Timpul de înjumătățire total al dabigatranului la subiecți sănătoși și la pacienți cu funcția renală afectată

Rata de filtrare glomerulară(ClCr) [ml/minut]	Media geometrică (gCV%; limite) timp de înjumătățire plasmatică [ore]
> 80	13,4 (25,7%; 11,0-21,6)
> 50-≤ 80	15,3 (42,7%; 11,7-34,1)
> 30-≤ 50	18,4 (18,5 %; 13,3-23,0)
≤ 30	27,2(15,3%; 21,6-35,0)

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

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

Valoarea mediană a ClCr în studiul RE-LY a fost de 68,4 ml/minut. Aproape jumătate (45,8%) dintre pacienții incluși în studiul RE-LY au avut o valoare a ClCr >50-<80 ml/minut. Pacienții cu insuficiență renală moderată (ClCr între 30 și 50 ml/minut) au avut, în medie, concentrații plasmatice înainte și, respectiv după administrarea dozei de dabigatran de 2,29 ori și 1,81 ori mai mari decât pacienții fără insuficiență renală (ClCr ≥ 80 ml/minut).

Valoarea mediană a ClCr în studiul RE-COVER a fost de 100,3 ml/minut. 21,7% dintre pacienți au avut insuficiență renală ușoară (ClCr >50-<80 ml/minut) și 4,5% insuficiență renală moderată (ClCr între 30 și 50 ml/minut). Pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată au avut la starea de echilibru, în medie, concentrații plasmatice de dabigatran mai mari de 1,7 ori și de 3,4 ori înainte de administrarea dozei comparativ cu ClCr >80 ml/minut. Valori similare ale ClCr au fost observate în studiul RE-COVER II.

ClCr median în studiile RE-MEDY și RE-SONATE au fost de 99,0 ml/minut și de 99,7 ml/minut. 22,9% și respectiv 22,5% dintre pacienți, au avut ClCr >50-<80 ml/minut, în timp ce 4,1% și respectiv 4,8% au avut un ClCr între 30 și 50 ml/minut în studiile RE-MEDY și RE-SONATE.

Pacienți vârstnici

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

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

Insuficiență hepatică

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

Greutate corporală

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

Sex

Expunerea la substanța activă la pacienții de sex feminin în studiile de prevenție primară a TEV a fost cu aproximativ 40% până la 50% mai mare, nerecomandându-se ajustarea dozei. În cazul pacienților cu fibrilație atrială, femeile au avut concentrații plasmatice înaintea administrării următoarei doze și după administrarea dozei în medie cu 30% mai mari. Nu se impune ajustarea dozei (vezi pct. 4.2).

Origine etnică

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

Copii și adolescenți

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

Interacțiuni farmacocinetice

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

Un efect asupra fertilității feminine a fost observat sub forma unei scăderi a implantării și a unei creșteri a pierderii preimplantare la 70 mg/kg (de 5 ori valoarea expunerii plasmatice la pacient). La șobolani și iepuri, la doze toxice pentru mame (de 5 până la 10 ori valoarea expunerii plasmatice la

pacient) a fost observată o scădere a greutatei corpului fătului și a viabilității, împreună cu o creștere a variațiilor fetale. În studiile pre- și post-natale a fost observată o creștere a mortalității fetale la doze toxice pentru femele (doză de 4 ori mai mare decât valoarea expunerii plasmatică, observată la pacienți).

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

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Acid tartric
Hidroxiopropilceluloză
Talc
Hipromeloză

Învelișul capsulei

Indigotină (E132)
Clorură de potasiu
Caragenan
Dioxid de titan (E171)
Hipromeloză

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Blister

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister

Blister din OPA-Al-PVC/Al conținând 10, 30 sau 60 capsule.

Cutii cu blistere perforate cu doze unitare, din OPA-Al-PVC/Al conținând 10 x 1, 30 x 1 și 60 x 1 capsule .

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 februarie 2024
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dabigatran etexilat Teva 150 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține dabigatran etexilat 150 mg (sub formă de mesilat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Dimensiune 0 (aproximativ 22 mm), capac opac de culoare albastru deschis și corp opac de culoare albă, capsulă tare umplută cu pelete alb-gălbui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Prevenția accidentelor vasculare cerebrale (AVC) și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) ce prezintă unul sau mai mulți dintre următorii factori de risc cum sunt: antecedent de AVC sau atac ischemic tranzitoriu (AIT), vârsta ≥ 75 ani, insuficiență cardiacă (clasa NYHA \geq II), diabet zaharat, hipertensiune arterială.

Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenția recurenței TVP și a EP la pacienți adulți.

Tratamentul evenimentelor tromboembolice venoase (TEV) și prevenirea TEV recurente la pacienții copii și adolescenți, începând din momentul în care copilul poate înghiți alimente moi și până la 18 ani.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dabigatran etexilat Teva capsule poate fi utilizat la adulți și pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 8 ani și peste, care pot înghiți capsulele întregi. Doza indicată în tabelul de dozare relevant pentru o formă farmaceutică trebuie prescrisă în funcție de greutatea și vârsta copilului.

Sunt disponibile pe b alte forme farmaceutice, cu alte doze, adecvate vârstei :

- Pot fi mai potrivite alte forme farmaceutice pentru administrarea la această populație, cum ar fi granulele drajefiate, care pot fi utilizate la copii cu vârsta sub 12 ani, de îndată ce copilul este capabil să înghită alimente moi.
- Alte forme farmaceutice, cum ar fi pulberea și solventul pentru soluție orală, trebuie utilizate numai la copii cu vârsta sub 1 an.

Prevenția AVC și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu FANV cu unul sau mai mulți factori de risc (prevenția AVC în FA) Tratamentul TVP și al EP și prevenția recurenței TVP și a EP la pacienți adulți (TVP/EP)

Dozele recomandate de dabigatran etexilat în indicațiile prevenția AVC în FA, TVP și EP sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1: Recomandări privind dozele pentru prevenția AVC în FA, TVP și EP

	Recomandare privind dozele
Prevenția AVC și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu FANV cu unul sau mai mulți factori de risc (prevenția AVC în FA)	300 mg dabigatran etexilat prin administrarea unei capsule de 150 mg de două ori pe zi
Tratamentul TVP și al EP și prevenția recurenței TVP și a EP la pacienți adulți (TVP/EP)	300 mg dabigatran etexilat prin administrarea unei capsule de 150 mg de două ori pe zi după tratamentul cu un anticoagulant administrat parenteral timp de cel puțin 5 zile
Se recomandă reducerea dozei	
Pacienți cu vârsta ≥ 80 ani	doza zilnică de 220 mg dabigatran etexilat prin administrarea unei capsule de 110 mg de două ori pe zi
Pacienți cărora li se administrează concomitent verapamil	
Se ia în considerare reducerea dozei	
Pacienți cu vârsta 75-80 ani	Doza zilnică de 300 mg sau 220 mg dabigatran etexilat trebuie aleasă pe baza evaluării individuale a riscului tromboembolic și a riscului de sângerare
Pacienți cu insuficiență renală moderată (ClCr 30-50 ml/minut)	
Pacienți cu gastrită, esofagită sau boală de reflux gastro-esofagian	
Alți pacienți cu risc crescut de sângerare	

Pentru TVP/EP recomandarea de utilizare a dozei de 220 mg dabigatran etexilat, prin administrarea unei capsule de 110 mg de două ori pe zi, se bazează pe analize de farmacocinetică și farmacodinamică și nu a fost investigată în acest context clinic. A se vedea mai jos, precum și pct. 4.4, 4.5, 5.1 și 5.2.

În caz de intoleranță la dabigatran etexilat, pacienții trebuie instruiți să consulte imediat medicul pentru a li se modifica tratamentul către o opțiune terapeutică alternativă acceptabilă pentru prevenția AVC și a emboliei sistemice asociate cu fibrilația atrială sau cu TVP/EP.

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

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

- Funcția renală trebuie evaluată prin calcularea clearance-ului creatininei (ClCr) înainte de inițierea tratamentului cu dabigatran etexilat pentru a exclude pacienții cu insuficiență renală severă (adică ClCr <30 ml/minut) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).
- Funcția renală trebuie de asemenea evaluată atunci când apare suspiciunea de degradare a funcției renale pe parcursul tratamentului (de exemplu hipovolemie, deshidratare și în cazul administrării concomitente a anumitor medicamente).

Cerințe suplimentare la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată și la pacienți cu vârsta peste 75 ani:

- Funcția renală trebuie evaluată pe parcursul tratamentului cu dabigatran etexilat cel puțin o dată

pe an sau mai frecvent, așa cum e necesar în anumite situații clinice unde există suspiciunea că funcția renală poate fi afectată sau deteriorată (de exemplu hipovolemie, deshidratare și în cazul administrării concomitente de anumite medicamente).

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

Durata de utilizare

Durata de utilizare a dabigatranului etexilat în indicațiile prevenția AVC în FA, TVP și EP sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2: Durata de utilizare pentru prevenția AVC în FA și TVP/EP

Indicația	Durata de utilizare
Prevenția AVC în FA	Tratamentul trebuie continuat pe termen lung.
TVP/EP	Durata tratamentului trebuie individualizată, după evaluarea atentă a raportului dintre beneficiul terapeutic și riscul de sângerare (vezi pct. 4.4). Tratamentul de scurtă durată (cel puțin 3 luni) trebuie justificat de factori de risc tranzitorii (de exemplu intervenții chirurgicale recente, traume, imobilizare), iar tratamentul de lungă durată de factori de risc permanenți sau de TVP sau EP idiopatice.

Doze omise

O doză omisă de dabigatran etexilat poate fi încă administrată într-un interval de timp de până la 6 ore înainte de următoarea doză. Dacă au rămas mai puțin de 6 ore înainte de administrarea următoarei doze planificate, doza omisă nu mai trebuie administrată. Nu trebuie administrate doze duble pentru a compensa dozele individuale omise.

Întreruperea administrării de dabigatran etexilat

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

Modificarea tratamentului

De la tratamentul cu dabigatran etexilat la un anticoagulant parenteral:

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

De la tratamentul cu un anticoagulant parenteral la dabigatran etexilat:

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

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

Momentul începerii tratamentului cu AVK trebuie ajustat pe baza valorilor ClCr, după cum urmează:

- ClCr ≥ 50 ml/minut, administrarea AVK trebuie începută cu 3 zile înainte de întreruperea tratamentului cu dabigatran etexilat
- ClCr ≥ 30 -<50 ml/minut, administrarea AVK trebuie începută cu 2 zile înainte de întreruperea tratamentului cu dabigatran etexilat

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

De la tratamentul cu AVK la dabigatran etexilat:

Tratamentul cu AVK trebuie oprit. Dabigatranul etexilat poate fi administrat de îndată ce INR este < 2.0.

Cardioversia (prevenția AVC în FA)

Pacienții pot fi menținuți pe tratamentul cu dabigatran etexilat pe parcursul efectuării procedurii de cardioversie.

Ablație prin cateter pentru fibrilație atrială (prevenția AVC în FA)

Ablația prin cateter poate fi efectuată la pacienții care urmează tratament cu dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi. Nu este necesară întreruperea tratamentului cu dabigatran etexilat (vezi pct. 5.1).

Intervenție coronariană percutanată (PCI) cu montare de stent (prevenție AVC în FA)

Pacienții cu fibrilație atrială nonvalvulară cărora li se efectuează o intervenție PCI cu montare de stent pot fi tratați cu dabigatran etexilat în asociere cu antiagregante plachetare după realizarea hemostazei (vezi pct. 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Pentru modificările de doze la această grupă de pacienți, vezi tabelul 1 de mai sus.

Pacienți cu risc de sângerare

Pacienții cu risc crescut de sângerare (vezi pct. 4.4, 4.5, 5.1 și 5.2) trebuie atent monitorizați clinic (urmărindu-se semne de sângerare sau anemie). Ajustarea dozelor trebuie decisă de către medic, urmărindu-se evaluarea potențialului beneficiu sau risc individual, de la pacient la pacient (vezi tabelul 1 de mai sus). Un test de coagulare (vezi pct. 4.4) poate fi util la indicarea pacienților cu risc crescut de sângerare cauzat de expunerea excesivă la dabigatran. Atunci când această expunere este identificată la pacienți cu risc crescut de sângerare se recomandă o doză redusă de 220 mg prin administrarea unei capsule de 110 mg de două ori pe zi. În momentul apariției unei sângeri relevante din punct de vedere clinic tratamentul trebuie întrerupt.

La pacienții cu gastrită, esofagită sau reflux gastro-esofagian, datorită riscului major de apariție a sângerărilor trebuie avută în vedere reducerea dozei (vezi tabelul 1 de mai sus și pct. 4.4).

Insuficiență renală

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

La pacienți cu insuficiență renală ușoară (ClCr 50-≤80 ml/minut) nu este necesară ajustarea dozei. La pacienți cu insuficiență renală moderată (ClCr 30-50 ml/minut), doza recomandată de dabigatran etexilat este, de asemenea, de 300 mg prin administrarea unei capsule de 150 mg de două ori pe zi. Cu toate acestea, la pacienți cu risc crescut de sângerare, trebuie avute în vedere administrarea unei doze reduse de 220 mg dabigatran etexilat, prin administrarea unei capsule de 110 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.4 și 5.2). La pacienți cu insuficiență renală se recomandă o monitorizare clinic atentă.

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

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării concomitente de amiodaronă sau chinidină (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.2).

Se recomandă reducerea dozei la pacienții cărora li se administrează concomitent verapamil (vezi tabelul 1 de mai sus și pct. 4.4 și 4.5). În această situație dabigatranul etexilat și verapamilul trebuie administrate concomitent.

Greutate

Nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2), dar este recomandată monitorizarea clinică atentă a pacienților cu greutate corporală <50 kg (vezi pct. 4.4).

Sex

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

Copii și adolescenți

Nu există date relevante privind utilizarea dabigatranului etexilat la copii și adolescenți pentru indicația de prevenție a AVC și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV.

Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurente la pacienții copii și adolescenți

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

Dabigatran etexilat capsule trebuie luat de două ori pe zi, o doză dimineața și o doză seara, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Intervalul dintre doze trebuie să fie, pe cât posibil, 12 ore.

Doza recomandată de dabigatran etexilat capsule se bazează pe greutatea și vârsta pacientului, așa cum se arată în tabelul 3. Doza trebuie ajustată conform greutatei și vârstei pe măsură ce tratamentul avansează.

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

Tabelul 3: Doze unice și totale zilnice de dabigatran etexilat, în miligrame (mg), în funcție de greutatea în kilograme (kg) și vârsta în ani a pacientului

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

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

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

Evaluarea funcției renale înainte de începerea tratamentului și pe parcursul acestuia

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

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

Pacienții cu o valoare a RFG_e ≥50 ml/minut și 1,73 m² trebuie tratați cu o doză conformă tabelului 3.

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

Durata de utilizare

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

Doze omise

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

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

Întreruperea administrării de dabigatran etexilat

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

Modificarea tratamentului

De la tratamentul cu dabigatran etexilat la un anticoagulant parenteral:

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

De la tratamentul cu un anticoagulant parenteral la dabigatran etexilat:

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

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

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

Deoarece dabigatranul etexilat poate afecta valoarea raportului internațional normalizat (INR), testele INR vor reflecta mai bine efectul AVK numai după oprirea timp de minimum 2 zile a administrării

dabigatranului etexilat. În această perioadă de timp valorile INR trebuie interpretate cu prudență.

De la tratamentul cu AVK la dabigatran etexilat:

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

Mod de administrare

Acest medicament este destinat administrării orale.

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

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

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Insuficiență renală severă (ClCr <30 ml/minut) la pacienții adulți
- O valoare RFG <50 ml/minut și 1,73 m² la pacienții copii și adolescenți
- Sângeri active semnificative din punct de vedere clinic
- Leziuni sau afecțiuni, dacă sunt considerate un factor de risc important pentru sângeri majore. Acestea pot include ulcerații gastro-intestinale curente sau recente, prezență a neoplasmului malign cu risc crescut de sângerare, leziuni recente la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenții chirurgicale cerebrale, spinale sau oftalmologice recente, sângeri intracraniene recente, varice esofagiene prezente sau suspectate, malformații arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intraspinale sau intracerebrale
- Tratamentul concomitent cu orice alte anticoagulate, de exemplu heparine nefracționate (HNF), heparine cu masă moleculară mică (enoxaparină, dalteparină, etc), derivați heparinici (fondaparină, etc), anticoagulate orale (warfarină, rivaroxaban, apixaban, etc), cu excepția unor situații specifice. Acestea sunt atunci când se modifică tratamentul anticoagulant (vezi pct. 4.2), atunci când HNF sunt administrate în dozele necesare pentru a menține funcțional cateterul venos central sau cateterul arterial sau atunci când HNF sunt administrate în timpul ablației prin cateter pentru fibrilație atrială (vezi pct. 4.5)
- Insuficiență hepatică sau boală hepatică la care se așteaptă un impact asupra supraviețuirii
- Tratament concomitent cu următorii inhibitori puternici ai gp-P: ketoconazol cu administrare sistemică, ciclosporină, itraconazol, dronedaronă și combinația în doze fixe glecaprevir/pibrentasvir (vezi pct. 4.5)
- Proteză valvulară cardiacă mecanică ce necesită tratament cu anticoagulate (vezi pct. 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Risc de sângerare

Dabigatranul etexilat trebuie utilizat cu precauție în afecțiunile cu risc crescut de sângerare sau la administrarea concomitentă de medicamente care afectează hemostaza prin inhibarea agregării plachetare. Sângerea în timpul tratamentului poate avea orice localizare. Simptome ca scăderea inexplicabilă a valorilor hemoglobinei și/sau a hematocritului precum și a tensiunii arteriale pot constitui indicii care impun căutarea sursei sângerării.

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

În studiile clinice, administrarea de dabigatran etexilat a fost asociată cu incidențe crescute de sângerări gastro-intestinale majore. A fost observat un risc crescut la vârstnici (≥ 75 ani) pentru schema de administrare cu 150 mg de două ori pe zi. Alți factori de risc (vezi și tabelul 4) includ administrarea concomitentă de inhibitori ai agregării plachetare, de exemplu clopidogrel și acid acetilsalicilic (AAS) sau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), ca și prezența unor afecțiuni ca esofagita, gastrita sau refluxul gastro-esofagian.

Factori de risc

Tabelul 4 prezintă sumar factorii ce pot crește riscul de apariție a sângerărilor.

Tabelul 4: Factori ce pot crește riscul de apariție a sângerărilor

	Factor de risc
Factori farmacodinamici și farmacocinetici	Vârsta ≥ 75 ani
Factori care cresc concentrațiile plasmatice de dabigatran	<p><u>Majori:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiență renală moderată la pacienții adulți (ClCr 30-50 ml/minut) • Inhibitori gp-P puternici (vezi pct. 4.3 și 4.5) • Administrare concomitentă de inhibitor gp-P slab până la moderat (de exemplu amiodaronă, verapamil, chinidină și ticagrelor; vezi pct. 4.5) <p><u>Minori:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Greutate corporală mică (< 50 kg) la pacienții adulți
Interacțiuni farmacodinamice (vezi pct. 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • AAS și alți inhibitori ai agregării plachetare, de exemplu clopidogrel • AINS • ISRS sau INRS • Alte medicamente care pot afecta hemostaza
Afecțiuni/proceduri care implică un risc de sângerare deosebit	<ul style="list-style-type: none"> • Tulburări de coagulare congenitale sau dobândite • Trombocitopenie sau tulburări ale funcției plachetare • Biopsie recentă, traumatism major • Endocardită bacteriană • Esofagită, gastrită sau reflux gastro-esofagian

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

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

Precauții și abordarea terapeutică a riscului de sângerare

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

Evaluarea raportului risc-beneficiu

Prezența leziunilor, afecțiunilor, procedurilor și/sau tratamentului farmacologic (cum este administrarea de medicamente AINS, ISRS și INRS, vezi pct. 4.5) cu un risc de sângerare majoră

semnificativ crescut necesită o evaluare atentă a raportului risc-beneficiu. Dabigatranul etexilat trebuie administrat numai dacă beneficiile depășesc riscul de sângerare.

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

Monitorizare clinică atentă

Observarea atentă a semnelor de sângerare sau a anemiei este recomandată pe tot parcursul perioadei de tratament, în special în cazul în care factorii de risc sunt asociați (vezi tabelul 4 de mai sus). Este necesară prudență specială în cazul administrării dabigatranului etexilat concomitent cu verapamil, amiodaronă, chinidină sau claritromicină (inhibitori gp-P) și în special în cazul apariției sângerărilor, mai ales la pacienți cu funcție renală redusă (vezi pct. 4.5).

Observarea atentă a semnelor de sângerare este recomandată la pacienții tratați concomitent cu AINS (vezi pct. 4.5).

Întreruperea administrării de dabigatran etexilat

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

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

Utilizarea de inhibitori ai pompei de protoni

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

Parametrii de laborator privind coagularea

Cu toate că, în general, administrarea acestui medicament nu necesită monitorizarea de rutină a efectului anticoagulant, măsurarea efectului de anticoagulare legat de administrarea de dabigatran poate fi utilă pentru detectarea expunerii excesive la dabigatran în prezența factorilor de risc adiționali. Teste ca timpul de trombină diluată (dTT), timpul de coagulare ecarin (ECT) și testul timpului de tromboplastină parțial activată (aPTT) pot furniza informații utile, dar rezultatele lor trebuie interpretate cu precauție din cauza variabilității între teste (vezi pct. 5.1).

Testul privind raportul internațional normalizat (INR) este neconcludent la pacienții cărora li se administrează dabigatran etexilat și au fost raportate creșteri fals pozitive ale INR-ului. Din această cauză, nu trebuie efectuate teste INR.

Tabelul 5 indică acele valori de bază ale rezultatelor testelor pentru pacienții adulți care pot fi asociate cu un risc crescut de sângerare. Valorile de bază respective la pacienții copii și adolescenți nu sunt cunoscute (vezi pct. 5.1).

Tabelul 5: Valori de bază ale rezultatelor testelor pentru pacienții adulți care pot fi asociate cu un risc crescut de sângerare

Test (valoarea de bază)	Indicație
	Prevenția AVC în FA și TVP/EP
dTT [ng/ml]	>200
ECT [x-ori limita superioară a normalului]	>3
aPTT [x-ori limita superioară a normalului]	>2

INR	Nu trebuie efectuat
-----	---------------------

Utilizarea medicamentelor fibrinolitice pentru tratamentul accidentului vascular cerebral ischemic acut

Poate fi avută în vedere utilizarea medicamentelor fibrinolitice pentru tratamentul accidentului vascular ischemic acut dacă pacientul prezintă un dTT, ECT sau un aPTT care nu depășesc limita superioară a valorilor normale (LSVN) conform limitei de referință locale.

Intervenții chirurgicale sau proceduri

Pacienții tratați cu dabigatran etexilat supuși unor intervenții chirurgicale sau unor proceduri invazive prezintă un risc crescut de apariție a sângerărilor. De aceea, efectuarea intervențiilor chirurgicale poate necesita întreruperea temporară a tratamentului cu dabigatran etexilat.

Pacienții pot fi menținuți pe tratamentul cu dabigatran etexilat pe parcursul efectuării procedurii de cardioversie. Nu este necesară întreruperea tratamentului cu dabigatran etexilat (150 mg de două ori pe zi) la pacienții cărora li se efectuează ablație prin cateter pentru fibrilație atrială (vezi pct. 4.2).

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

Intervenții chirurgicale sau proceduri de urgență

Administrarea dabigatranului etexilat trebuie întreruptă temporar. Atunci când este necesară neutralizarea rapidă a efectului anticoagulant al dabigatranului, pentru pacienții adulți, este disponibil agentul specific de neutralizare (idarucizumab). Eficacitatea și siguranța idarucizumabului nu au fost stabilite la pacienții copii și adolescenți. Hemodializa poate îndepărta dabigatranul.

Tratamentul de neutralizare a efectului dabigatranului expune pacienții la riscul trombotic al patologiei subiacente. Tratamentul cu dabigatran etexilat poate fi reinițiat la 24 de ore de la administrarea idarucizumabului, dacă pacientul este stabil clinic și a fost atinsă starea adecvată de hemostază.

Intervenții chirurgicale/proceduri subacute

Administrarea dabigatranului etexilat trebuie întreruptă temporar. O operație/intervenție trebuie amânată, dacă este posibil, cu cel puțin 12 ore după administrarea ultimei doze. Dacă intervenția chirurgicală nu poate fi amânată, riscul de sângerare poate fi crescut. Riscul apariției sângerării trebuie evaluat în comparație cu caracterul urgent al intervenției.

Intervenții chirurgicale electivă

Dacă este posibil, administrarea dabigatranului etexilat trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte de procedurile invazive sau chirurgicale. La pacienți cu risc crescut de sângerare sau în cazul intervențiilor chirurgicale majore, când poate fi necesară hemostaza completă, trebuie avută în vedere întreruperea administrării dabigatranului etexilat cu cel puțin 2-4 zile înaintea intervenției.

Tabelul 6 prezintă sumar regulile care trebuie aplicate la întreruperea tratamentului cu dabigatran înainte de efectuarea unor proceduri invazive sau chirurgicale la pacienții adulți.

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

Funcție renală	Timp de	Administrarea dabigatranului etexilat trebuie oprită înainte de intervenția chirurgicală electivă
----------------	---------	---

(ClCr în ml/minut)	Înjumătățire estimativ (ore)	Risc crescut de sângerare sau intervenție chirurgicală majoră	Risc normal
≥80	~ 13	2 zile înainte	24 ore înainte
≥50-<80	~ 15	2-3 zile înainte	1-2 zile înainte
≥30-<50	~ 18	4 zile înainte	2-3 zile înainte (>48 ore)

Regulile care trebuie aplicate la întreruperea tratamentului înainte de efectuarea unor proceduri invazive sau chirurgicale la pacienții copii și adolescenți sunt rezumate în Tabelul 7.

Tabelul 7: Regulile care trebuie aplicate la întreruperea tratamentului înainte de efectuarea unor proceduri invazive sau chirurgicale la pacienții copii și adolescenți

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

Anestezie rahidiană/anestezie epidurală/puncție lombară

Proceduri precum anestezia rahidiană pot necesita funcție hemostatică completă.

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

Faza postoperatorie

Tratamentul cu dabigatran etexilat trebuie reluat/instituit după o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală imediat ce permite situația clinică și este restabilită hemostaza adecvată. Pacienții cu risc de sângerare sau pacienții cu risc de supraexpunere, în special cei cu funcție renală redusă vezi și Tabelul 4, trebuie tratați cu prudență (vezi pct. 4.4 și 5.1).

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

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

Insuficiență hepatică

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

Interacțiuni cu inductori gp-P

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

Pacienți cu sindrom antifosfolipidic

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

Infarct miocardic (IM)

În studiul de fază III RE-LY (prevenția AVC în FA, vezi pct. 5.1) incidența totală a IM a fost de 0,82, 0,81 și 0,64%/an pentru dabigatran etexilat 110 mg administrat de două ori pe zi, dabigatran etexilat 150 mg administrat de două ori pe zi și, respectiv warfarină, o creștere a riscului relativ pentru dabigatran de 29% și 27% comparativ cu warfarina. Indiferent de tratament, cel mai mare risc absolut pentru IM a fost observat la următoarele subgrupe de pacienți, cu risc relativ similar: pacienți cu IM în antecedente, pacienți cu vârstă ≥ 65 ani și diabet zaharat sau boală arterială coronariană, pacienți cu fracție de ejeție a ventriculului stâng $< 40\%$ și pacienți cu insuficiență renală moderată. Mai mult, un risc crescut de IM a fost observat la pacienți cărora li se administrează concomitent AAS și clopidogrel sau clopidogrel în monoterapie.

În cele trei studii de fază III TVP/EP cu control activ, s-a raportat o rată mai mare de IM la pacienți tratați cu dabigatran etexilat față de pacienții cărora li s-a administrat warfarină: 0,4% față de 0,2% în studiile pe termen scurt RE-COVER și RE-COVER II; și 0,8% față de 0,1% în studiul pe termen lung RE-MEDY. Creșterea a fost semnificativă statistic în acest studiu ($p=0,022$).

În studiul RE-SONATE, care a comparat dabigatranul etexilat cu placebo, rata de IM a fost de 0,1% la pacienții tratați cu dabigatran etexilat și de 0,2% la cei tratați cu placebo.

Pacienți cu neoplasme active (TVP/EP, TEV la copii și adolescenți)

Eficacitatea și siguranța nu au fost stabilite în cazul utilizării pentru TVP/EP la pacienții cu neoplasme active. Datele privind eficacitatea și siguranța pentru pacienți copii și adolescenți cu neoplasme active sunt limitate.

Copii și adolescenți

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni privind transportorul

Dabigatranul etexilat este un substrat pentru transportorul de eflux gp-P. Se așteaptă ca administrarea concomitentă de inhibitori ai gp-P (vezi tabelul 8) să producă o creștere a concentrațiilor plasmatice de dabigatran.

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

Tabelul 8: Interacțiuni privind transportorul

<u>Inhibitori ai gp-P</u>

<u>Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3)</u>	
Ketoconazol	Administrarea de ketoconazol crește valorile totale ale $ASC_{0-\infty}$ și C_{max} pentru dabigatran de 2,38 ori, respectiv de 2,35 ori după o doză orală unică de 400 mg și de 2,53 ori, respectiv de 2,49 ori după multiple administrări orale de 400 mg ketoconazol o dată pe zi.
Dronedaronă	Atunci când dabigatranul etexilat și dronedarona sunt administrate în același timp, valorile $ASC_{0-\infty}$ și C_{max} ale dabigatranului total cresc de aproximativ 2,4 ori, respectiv de 2,3 ori, după mai multe administrări de doze de dronedaronă 400 mg de două ori pe zi și de 2,1 ori, respectiv 1,9 ori după administrarea unei doze unice de 400 mg.
Itraconazol, ciclosporină	Pe baza rezultatelor <i>in vitro</i> poate fi de așteptat un efect similar cu al ketoconazolului.
Glecaprevir / pibrentasvir	S-a demonstrat că utilizarea concomitentă de dabigatran etexilat cu combinația în doze fixe a inhibitorilor gp-P glecaprevir/pibrentasvir determină creșterea expunerii la dabigatran și poate crește riscul de sângerare.
<u>Utilizarea concomitentă nu este recomandată</u>	
Tacrolimus	A fost evidențiat că tacrolimusul are <i>in vitro</i> un efect inhibitor asupra gp-P similar cu itraconazolul și ciclosporina. Dabigatranul etexilat nu a fost studiat din punct de vedere clinic împreună cu tacrolimusul. Cu toate acestea, datele clinice limitate cu un alt substrat al gp-P (everolimus) sugerează că efectul inhibitor al gp-P exercitat de tacrolimus este mai slab decât acela observat la inhibitorii puternici ai gp-P.
<u>Este necesară prudență în cazul utilizării concomitente (vezi pct. 4.2 și 4.4)</u>	
Verapamil	<p>Când dabigatranul etexilat (150 mg) a fost administrat pe cale orală concomitent cu verapamil, C_{max} și ASC ale dabigatranului au fost crescute, dar amplitudinea acestor modificări diferă în funcție de momentul administrării și forma farmaceutică a verapamilului (vezi pct. 4.2 și 4.4).</p> <p>Cea mai mare creștere a expunerii la dabigatran a fost observată odată cu prima doză de verapamil cu eliberare imediată administrată cu o oră înainte de administrarea dabigatranului etexilat (creșterea C_{max} de aproximativ 2,8 ori și a ASC de aproximativ 2,5 ori). Efectul a fost progresiv descrescător odată cu administrarea unei forme cu eliberare prelungită (creșterea C_{max} de aproximativ 1,9 ori și a ASC de aproximativ 1,7 ori) sau administrarea de doze repetate de verapamil (creșterea C_{max} de aproximativ 1,6 ori și a ASC de aproximativ 1,5 ori).</p> <p>Nu a fost observată nicio interacțiune semnificativă la administrarea verapamilului în interval de 2 ore după dabigatran etexilat (creșterea C_{max} de aproximativ 1,1 ori și a ASC de aproximativ 1,2 ori). Acest lucru se explică prin absorbția completă a dabigatranului după 2 ore (vezi pct. 4.4).</p>
Amiodaronă	Când dabigatranul etexilat a fost administrat în asociere cu o doză orală unică de amiodaronă 600 mg, mărimea și viteza de absorbție a amiodaronei și a metabolitului său activ, DEA, nu au fost modificate semnificativ. ASC și C_{max} ale dabigatranului au fost crescute de aproximativ 1,6 ori, respectiv 1,5 ori. Având în vedere timpul lung de înjumătățire plasmatică al amiodaronei, posibilitatea unei interacțiuni poate exista câteva săptămâni după întreruperea administrării amiodaronei (vezi pct. 4.2 și 4.4).
Chinidină	Chinidina a fost administrată în doze de 200 mg la interval de două ore până la o doză totală de 1000 mg. Dabigatranul etexilat a fost administrat de două ori pe zi timp de trei zile consecutiv, în cea de-a treia zi cu sau fără chinidină. La administrarea concomitentă a chinidinei, parametrii $ASC_{\tau,ss}$ și $C_{max,ss}$ au crescut în medie de 1,53 ori și respectiv 1,56 ori (vezi pct. 4.2 și 4.4).
Claritromicină	La administrarea concomitentă de claritromicină (500 mg de două ori pe zi) și dabigatran etexilat la voluntari sănătoși a fost observată o creștere a ASC de aproximativ 1,19 ori și a C_{max} de aproximativ 1,15 ori.
Ticagrelor	La administrarea concomitentă a unei doze unice de 75 mg dabigatran etexilat cu o doză de încărcare de 180 mg ticagrelor, ASC și C_{max} ale dabigatranului au

	<p>crescut de 1,73 ori și respectiv 1,95 ori. După administrarea de doze multiple de ticagrelor 90 mg de două ori pe zi, expunerea la dabigatran a crescut de 1,56 ori și respectiv 1,46 ori pentru C_{max} și ASC.</p> <p>Administrarea concomitentă a unei doze de încărcare de 180 mg ticagrelor și 110 mg dabigatran etexilat (la starea de echilibru) a crescut $ASC_{\tau,ss}$ și $C_{max,ss}$ ale dabigatranului etexilat de 1,49 ori și respectiv 1,65 ori comparativ cu administrarea dabigatranului etexilat în monoterapie. La administrarea unei doze de încărcare de 180 mg ticagrelor după 2 ore de la administrarea a 110 mg dabigatran etexilat (la starea de echilibru), creșterea $ASC_{\tau,ss}$ și $C_{max,ss}$ ale dabigatranului etexilat a fost redusă la 1,27 ori și respectiv 1,23 ori comparativ cu administrarea dabigatranului etexilat în monoterapie. Această administrare eșalonată este administrarea recomandată pentru inițierea ticagrelorului cu o doză de încărcare.</p> <p>Administrarea concomitentă a 90 mg ticagrelor de două ori pe zi (doza de întreținere) cu 110 mg dabigatran etexilat crește $ASC_{\tau,ss}$ și $C_{max,ss}$ ajustate de 1,26 ori și respectiv 1,29 ori, comparativ cu dabigatranul etexilat administrat în monoterapie.</p>
Posaconazol	Posaconazolul are, de asemenea, efect inhibitor asupra gp-P până la un punct, dar acest aspect nu a fost studiat clinic. Administrarea concomitentă a dabigatranului etexilat cu posaconazol trebuie făcută cu prudență.
Inductori ai gp-P	
<i>Utilizarea concomitentă trebuie evitată.</i>	
de exemplu rifampicină, sunătoare (Hypericum perforatum), carbamazepină sau fenitoină	<p>Administrarea concomitentă se așteaptă să producă o scădere a concentrațiilor de dabigatran.</p> <p>Predozarea inductorului rifampicină la o doză de 600 mg o dată pe zi timp de 7 zile a diminuat concentrația plasmatică maximă totală a dabigatranului și expunerea totală cu 65,5% și respectiv 67%. Efectul inductor a fost scăzut rezultând o expunere la dabigatran apropiată referinței în ziua 7 după întreruperea tratamentului cu rifampicină. Nu s-a observat nicio creștere consecutivă a biodisponibilității în următoarele 7 zile.</p>
Inhibitori de protează, de exemplu ritonavir	
<i>Utilizarea concomitentă nu este recomandată</i>	
de exemplu ritonavir și combinații esale cu alți inhibitori de proteaze	Acestea influențează gp-P (fie sub formă de inhibitori, fie ca inductori). Acțiunea acestora nu a fost studiată și, de aceea, nu se recomandă administrarea lor concomitent cu dabigatran etexilat.
Substratul gp-P	
Digoxină	Când dabigatranul etexilat a fost administrat concomitent cu digoxină, într-un studiu efectuat la 24 de subiecți sănătoși, nu s-au observat modificări în expunerea la digoxină și nici modificări relevante clinic în expunerea la dabigatran.

Medicamente anticoagulante și antiagregante plachetare

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

Din datele adunate din studiul de fază III RE-LY (vezi pct. 5.1) s-a observat că administrarea

concomitentă a altor anticoagulante orale sau parenterale atât cu dabigatran etexilat, cât și cu warfarină crește rata sângerărilor majore de aproximativ 2,5 ori, mai ales în situația în care tratamentul a fost schimbat de pe un anticoagulant pe altul (vezi pct. 4.3). Mai mult, administrarea concomitentă de medicamente antiplachetare, AAS sau clopidogrel, atât cu dabigatran etexilat, cât și cu warfarină a dublat rata sângerărilor majore (vezi pct. 4.4).

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

Tabelul 9: Interacțiuni cu medicamente anticoagulante și antiagregante plachetare

AINS	S-a demonstrat că AINS administrate ca analgezice pentru o perioadă scurtă de timp nu se asociază cu un risc crescut de sângerare atunci când au fost administrate concomitent cu dabigatranul etexilat. Utilizarea de lungă durată a AINS în studiul RE-LY a crescut riscul de sângerare cu aproximativ 50% atât pentru dabigatran, cât și pentru warfarină.
Clopidogrel	Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși tineri de sex masculin, administrarea concomitentă de dabigatran etexilat și clopidogrel nu a produs o prelungire suplimentară a timpilor de sângerare la nivelul capilarelor comparativ cu administrarea clopidogrelului în monoterapie. În plus, $ASC_{\tau,ss}$ și $C_{max,ss}$ și măsurătorile parametrilor de coagulare pentru efectul dabigatranului sau inhibarea agregării plachetare ca măsură a efectului clopidogrelului au rămas în esență nemodificate comparând tratamentul asociat cu monoterapia. La o doză de încărcare de 300 mg sau 600 mg clopidogrel $ASC_{\tau,ss}$ și $C_{max,ss}$ ale dabigatranului s-au mărit cu aproximativ 30-40% (vezi pct. 4.4).
AAS	Administrarea concomitentă de AAS și 150 mg dabigatran etexilat de două ori pe zi poate crește riscul pentru orice sângerare de la 12% la 18% și 24% cu 81 mg și respectiv 325 mg AAS (vezi pct. 4.4).
HMMM	Administrarea concomitentă a HMMM, cum sunt de exemplu enoxaparina și dabigatranul etexilat, nu a fost investigată în mod specific. După trecerea de la tratamentul de 3 zile cu o doză unică de 40 mg enoxaparină pe zi, administrată s.c., la 24 ore după administrarea ultimei doze de enoxaparină expunerea la dabigatran a fost ușor mai scăzută decât după administrarea în monoterapie a dabigatranului etexilat (doză unică de 220 mg). După administrarea dabigatranului etexilat cu un tratament prealabil cu enoxaparină a fost observată o activitate anti-FXa/FIIa mai accentuată comparativ cu cea observată după tratamentul cu dabigatran etexilat în monoterapie. Se consideră că acest lucru se datorează efectului de carry-over (rezidual) al tratamentului cu enoxaparină și este considerat nesemnificativ din punct de vedere clinic. Alte teste de anticoagulare legate de tratamentul cu dabigatran nu au fost modificate semnificativ de tratamentul prealabil cu enoxaparină.

Alte interacțiuni

Tabelul 10: Alte interacțiuni

<u>Inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei (ISRS) sau inhibitori selectivi de recaptare a serotonin-noradrenalinei (INRS)</u>	
ISRS, INRS	ISRS și INRS au crescut riscul de apariție a sângerărilor în studiul RE-LY la toate grupurile de tratament.
<u>Substanțe care influențează pH-ul gastric</u>	

Pantoprazol	Când Dabigatran etexilat a fost administrat concomitent cu pantoprazol, s-a observat o scădere de aproximativ 30% a ASC a dabigatranului. În studiile clinice, pantoprazolul și alți inhibitori ai pompei de protoni (IPP) au fost administrați concomitent cu Dabigatran etexilat, iar acest tratament cu IPP nu a părut să reducă eficacitatea Dabigatran etexilat.
Ranitidină	Administrarea ranitidinei împreună cu dabigatran etexilat nu a avut niciun efect clinic relevant asupra procentului absorbției dabigatranului.

Interacțiuni legate de profilul metabolic al dabigatranului etexilat și al dabigatranului

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

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să evite sarcina pe durata tratamentului cu dabigatran etexilat.

Sarcina

Există un volum limitat de date privind utilizarea de dabigatran etexilat la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Dabigatran etexilat nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât în cazul în care este absolut necesar.

Alăptarea

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

Fertilitatea

Nu există date disponibile la om.

În studiile efectuate la animale privind efectele asupra fertilității la femele a fost observată o scădere a implantărilor și o creștere a pierderii preimplantare la doze de 70 mg/kg (reprezentând o expunere plasmatică de 5 ori mai mare decât expunerea la pacienți). Nu au fost observate alte efecte asupra fertilității la femele. Nu s-a observat niciun efect asupra fertilității la masculi. La doze maternotoxice (reprezentând o expunere plasmatică de 5-10 ori mai mare decât expunerea la pacienți) a fost observată o scădere a masei corporale fetale și a viabilității embriofetale precum și o creștere a malformațiilor fetale la șobolani și iepuri. În studiile pre- și post-natale a fost observată o creștere a mortalității fetale la doze care au fost toxice pentru femelele gestante (o doză corespunzătoare unui nivel de expunere plasmatică de 4 ori mai mare decât expunerea la pacienți).

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

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

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Dabigatran etexilat a fost evaluat în cadrul studiilor clinice, în ansamblu, la aproximativ 64000 pacienți; dintre aceștia, aproximativ 35000 pacienți au fost tratați cu dabigatran etexilat. În total, 22% dintre pacienții cu fibrilație atrială tratați pentru prevenția AVC și a emboliei sistemice (tratament de lungă durată de până la 3 ani), 14% dintre pacienții tratați pentru TVP/EP și 15% dintre pacienții tratați pentru prevenția TVP/EP au manifestat reacții adverse.

Cele mai frecvent raportate evenimente sunt sângerările, apărând la aproximativ 16,6% dintre pacienții cu fibrilație atrială tratați pe termen lung pentru prevenția AVC și a emboliei sistemice și la 14,4% dintre pacienții adulți tratați pentru TVP/EP. Mai mult, sângerările au apărut la 19,4% dintre pacienții din studiul RE-MEDY privind prevenția TVP/EP (pacienți adulți) și la 10,5% dintre pacienții din studiul RE-SONATE privind prevenția TVP/EP (pacienți adulți).

Deoarece grupurile de pacienți tratați pentru cele trei indicații nu sunt comparabile, iar evenimentele de sângerare sunt distribuite în câteva clase de aparate, sisteme și organe (ASO), descrierile sumare ale sângerărilor majore sau de orice fel sunt prezentate mai jos în tabelele 12-15, separat, în funcție de indicație.

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

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Tabelul 11 prezintă reacțiile adverse identificate în studii și din datele ulterioare punerii medicamentului pe piață în indicațiile prevenție a AVC tromboembolice și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială, tratament al TVP/EP și prevenție a TVP/EP. Acestea sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 11: Reacții adverse

	Frecvență	
ASO/termen preferat	Prevenția AVC și a emboliei sistemice la pacienți cu fibrilație atrială	Tratamentul TVP/EP și prevenția TVP/EP
Tulburări hematologice și limfatice		
Anemie	Frecvente	Mai puțin frecvente
Hemoglobină scăzută	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Trombocitopenie	Mai puțin frecvente	Rare
Valoare scăzută a hematocritului	Rare	Cu frecvență necunoscută
Neutropenie	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Agranulocitoză	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar		
Hipersensibilitate la medicament	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Erupție cutanată tranzitorie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Prurit	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente

Reacții anafilactice	Rare	Rare
Angioedem	Rare	Rare
Urticarie	Rare	Rare
Bronhospasm	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos		
Sângerare intracraniană	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări vasculare		
Hematom	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Sângerare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
Epistaxis	Frecvente	Frecvente
Hemoptizie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale		
Sângerare gastro-intestinală	Frecvente	Frecvente
Durere abdominală	Frecvente	Mai puțin frecvente
Diaree	Frecvente	Mai puțin frecvente
Dispepsie	Frecvente	Frecvente
Greață	Frecvente	Mai puțin frecvente
Sângerare rectală	Mai puțin frecvente	Frecvente
Sângerare hemoroidală	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Ulcer gastro-intestinal, inclusiv ulcer esofagian	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Gastro-esofagită	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Boală de reflux gastro-esofagian	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Vărsături	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Disfagie	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări hepatobiliare		
Funcție hepatică modificată / Valori anormale ale testelor funcției hepatice	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Valori crescute ale alanin-aminotransferazei	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Valori crescute ale aspartat-aminotransferazei	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Valori crescute ale enzimelor hepatice	Rare	Mai puțin frecvente
Hiperbilirubinemie	Rare	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
Sângerare cutanată	Frecvente	Frecvente
Alopecie	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
Hemartroză	Rare	Mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare		
Sângerare genito-urologică, inclusiv hematurie	Frecvente	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
Sângerare la locul injectării	Rare	Rare
Sângerare la locul inserției cateterului	Rare	Rare
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		
Sângerare traumatică	Rare	Mai puțin frecvente
Sângerare la locul inciziei	Rare	Rare

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții de sângerare

Având în vedere modul de acțiune farmacologică, utilizarea dabigatranului etexilat poate fi asociată cu

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

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

Prevenția AVC și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară cu unul sau mai mulți factori de risc (prevenția AVC în FA)

Tabelul 12 prezintă evenimente de sângerare împărțite în sângerări majore și orice tip de sângerări în studiul pivot care a evaluat prevenția AVC tromboembolic și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială.

Tabelul 12: Evenimente de sângerare raportate în studiul care a evaluat prevenția AVC tromboembolic și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială

	Dabigatran etexilat 110 mg de două ori/zi	Dabigatran etexilat 150 mg de două ori/zi	Warfarină
Subiecți randomizați	6015	6076	6022
Sângerări majore	347 (2,92%)	409 (3,40%)	426 (3,61%)
Sângerări intracraniene	27 (0,23%)	39 (0,32%)	91 (0,77%)
Sângerări gastro-intestinale	134 (1,13%)	192 (1,60%)	128 (1,09%)
Sângerări letale	26 (0,22%)	30 (0,25%)	42 (0,36%)
Sângerări minore	1566 (13,16%)	1787 (14,85%)	1931 (16,37%)
Orice tip de sângerare	1759 (14,78%)	1997 (16,60%)	2169 (18,39%)

Subiecții repartizați randomizat pentru a li se administra 110 mg dabigatran etexilat de două ori pe zi sau 150 mg de două ori pe zi au prezentat un risc semnificativ mai mic de sângerări care pun viața în pericol și sângerări intracraniene comparativ cu warfarina [$p < 0,05$]. Ambele concentrații de dabigatran etexilat au avut, de asemenea, o incidență a sângerărilor statistic semnificativ mai mică. Subiecții repartizați randomizat pentru a li se administra 110 mg dabigatran etexilat de două ori pe zi au prezentat un risc de sângerări majore semnificativ mai mic comparativ cu pacienții tratați cu warfarină (indice de risc 0,81 [$p = 0,0027$]). Subiecții repartizați randomizat pentru a li se administra 150 mg dabigatran etexilat de două ori pe zi au prezentat un risc semnificativ mai mare de sângerări gastro-intestinale majore comparativ cu cei tratați cu warfarină (indice de risc 1,48 [$p = 0,0005$]). Acest efect a fost observat în special la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani.

Beneficiul clinic al dabigatranului în ceea ce privește prevenția AVC și a emboliei sistemice și scăderea riscului de HIC comparativ cu warfarina este menținut fiecărei subgrupe de pacienți, de exemplu insuficiență renală, vârstă, utilizarea concomitentă de medicamente precum agenți antiplachetari sau inhibitori gp-P. În timp ce anumite subgrupe de pacienți prezintă risc crescut de sângerări majore atunci când li se administrează un medicament anticoagulant, riscul de sângerare suplimentar pentru dabigatran se datorează sângerărilor gastro-intestinale, care apar de obicei după

primele 3-6 luni de la inițierea tratamentului cu dabigatran etexilat.

Tratamentul TVP și al EP și prevenția recurenței TVP și EP la pacienți adulți (tratamentul TVP/EP)

Tabelul 13 prezintă evenimentele de sângerare raportate în analiza cumulată a studiilor de înregistrare pivot RECOVER și RECOVER II care au investigat tratamentul TVP și al EP. În studiile de înregistrare cumulate, criteriile finale primare de evaluare a siguranței reprezentate de sângerare majoră, sângerare majoră sau sângerare relevantă clinic și sângerare de orice tip au avut o incidență semnificativ mai mică decât pentru warfarină, la un nivel alfa nominal de 5%.

Tabelul 13: Evenimente de sângerare raportate în studiile RE-COVER și RE-COVER II care au investigat tratamentul TVP și al EP

	Dabigatran etexilat 150 mg de două ori/zi	Warfarină	Indicele de risc față de warfarină (interval de încredere 95%)
Pacienți incluși în analiza de siguranță	2456	2462	
Sângerări majore	24 (1,0%)	40 (1,6%)	0,60 (0,36; 0,99)
Sângerări intracraniene	2 (0,1%)	4 (0,2%)	0,50 (0,09; 2,74)
Sângerări gastro-intestinale majore	10 (0,4%)	12 (0,5%)	0,83 (0,36; 1,93)
Sângerări care pun în pericol viața	4 (0,2%)	6 (0,2%)	0,66 (0,19; 2,36)
Sângerări majore/sângerări relevante clinic	109 (4,4%)	189 (7,7%)	0,56 (0,45; 0,71)
Orice tip de sângerare	354 (14,4%)	503 (20,4%)	0,67 (0,59; 0,77)
Orice tip de sângerare gastro-intestinală	70 (2,9%)	55 (2,2%)	1,27 (0,90; 1,82)

În cazul ambelor tratamente, sângerările sunt înregistrate începând cu prima administrare de dabigatran etexilat sau warfarină după întreruperea tratamentului administrat parenteral (perioada în care s-a administrat numai tratament oral). Sunt incluse toate sângerările apărute pe durata tratamentului cu dabigatran etexilat. Sunt incluse toate sângerările apărute pe durata tratamentului cu warfarină, cu excepția celor survenite în perioada în care tratamentul cu warfarină și cel parenteral s-au suprapus.

Tabelul 14 prezintă evenimentele de sângerare survenite în studiul pivot RE-MEDY care a investigat prevenția TVP și a EP. Unele evenimente de sângerare (evenimente de sângerare majoră [ESM]/evenimente de sângerare relevantă clinic [ESRC], orice tip de sângerare) au fost semnificativ mai scăzute la nivel nominal alfa de 5% la pacienți care au fost tratați cu dabigatran etexilat comparativ cu cei care au fost tratați cu warfarină.

Tabelul 14: Evenimente de sângerare raportate în studiul RE-MEDY care a investigat prevenția TVP și a EP

	Dabigatran etexilat 150 mg de două ori pezi	Warfarină	Indicele de risc față de warfarină (interval de încredere 95%)
Pacienți tratați	1430	1426	
Sângerări majore	13 (0,9%)	25 (1,8%)	0,54 (0,25; 1,16)

Sângerare intracraniană	2 (0,1 %)	4 (0,3%)	Nu poate fi calculat*
Sângerare gastro-intestinală majoră	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Nu poate fi calculat*
Sângerare care pune în pericol viața	1 (0,1%)	3 (0,2%)	Nu poate fi calculat*
Sângerare majoră/sângerări relevante clinic	80 (5,6%)	145 (10,2%)	0,55 (0,41; 0,72)
Orice tip de sângerare	278 (19,4%)	373 (26,2%)	0,71 (0,61; 0,83)
Orice tip de sângerare gastro-intestinală	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87; 2,20)

*HR nu poate fi estimat deoarece nu există niciun eveniment în cazul niciuneia dintre cohorte/niciunui tratament.

Tabelul 15 prezintă evenimentele de sângerare survenite în studiul pivot RE-SONATE care a investigat prevenția TVP și a EP. Rata combinării ESM/ESRC și rata oricărui tip de sângerare a fost semnificativ mai scăzută la nivel nominal alfa de 5% la pacienți care au fost tratați cu placebo comparativ cu cei care au fost tratați cu dabigatran etexilat.

Tabelul 15: Evenimente de sângerare raportate în studiul RE-SONATE care a investigat prevenția TVP și a EP

	Dabigatran etexilat 150 mg de două ori pezi	Placebo	Indicele de riscață de placebo (interval de încredere 95%)
Pacienți tratați	684	659	
Sângerări majore	2 (0,3%)	0	Nu poate fi calculat*
Sângerare intracraniană	0	0	Nu poate fi calculat*
Sângerare gastro-intestinală majoră	2 (0,3%)	0	Nu poate fi calculat*
Sângerare care pune în pericol viața	0	0	Nu poate fi calculat*
Sângerare majoră/sângerări relevante clinic	36 (5,3%)	13 (2,0%)	2,69 (1,43; 5,07)
Orice tip de sângerare	72 (10,5%)	40 (6,1%)	1,77 (1,20; 2,61)
Orice tip de sângerare gastro-intestinală	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46; 12,27)

*HR nu poate fi estimat deoarece nu există niciun eveniment în cazul niciunuia dintre tratamente.

Agranulocitoză și neutropenie

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

Copii și adolescenți

Siguranța dabigatranului etexilat în tratamentul TEV și prevenirea TEV recurente la pacienții copii și adolescenți a fost studiată în cadrul a două studii de fază III (DIVERSITY și I 160.108). În total,

328 pacienți copii și adolescenți au fost tratați cu dabigatran etexilat. Pacienților li s-au administrat doze ajustate în funcție de vârstă și greutate dintr-o formulă de dabigatran etexilat adecvată vârstei.

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

În total, 26% din pacienții copii și adolescenți tratați cu dabigatran etexilat pentru TEV și pentru prevenirea TEV recurente au manifestat reacții adverse.

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Tabelul 16 prezintă reacțiile adverse identificate în cadrul studiilor privind tratamentul TEV și prevenirea TEV recurente la pacienții copii și adolescenți. Acestea sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 16: Reacții adverse

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

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

Reacții de sângerare

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

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

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

Anticoagularea excesivă poate necesita întreruperea tratamentului cu dabigatran etexilat. Deoarece dabigatranul este excretat predominant pe cale renală, trebuie menținută o diureză adecvată. Deoarece legarea de proteine este scăzută, dabigatranul poate fi dializat; există experiență clinică limitată din

studiile clinice care să demonstreze utilitatea acestei proceduri (vezi pct. 5.2).

Abordarea terapeutică a complicațiilor de sângerare

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

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

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice, inhibitori direcți de trombină, codul ATC: B01AE07.

Mecanism de acțiune

Dabigatranul etexilat este un precursor cu moleculă mică care nu prezintă nicio activitate farmacologică. După administrarea orală, dabigatranul etexilat este absorbit rapid și transformat în dabigatran prin hidroliză catalizată de esterază în plasmă și în ficat. Dabigatranul este un inhibitor puternic, competitiv, direct reversibil al trombinei și este principiul activ principal în plasmă. Deoarece trombina (proteaza serică) permite conversia fibrinogenului în fibrină în timpul cascadei coagulării, inhibarea acesteia previne dezvoltarea trombilor. Dabigatranul inhibă trombina liberă, trombina legată de fibrină și agregarea plachetară indusă de trombină.

Efecte farmacodinamice

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

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

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

exemplu TT, ECT sau aPTT.

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

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

În general, se poate presupune că aceste măsurători ale activității anticoagulante pot reflecta concentrațiile plasmatice de dabigatran și pot fi orientative pentru evaluarea riscului de sângerare, de exemplu depășirea percentilei 90 a concentrațiilor plasmatice minime de dabigatran sau un test de coagulare, cum este aPTT măsurat la nivel minim (pentru valori ale aPTT vezi pct. 4.4, tabelul 5) sunt considerate a fi asociate cu un risc crescut de sângerare.

Prevenția AVC și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu FANV cu unul sau mai mulți factori de risc (prevenția AVC în FA)

Media geometrică a concentrației plasmatice maxime a dabigatranului la starea de echilibru, măsurată la aproximativ 2 ore după administrarea a 150 mg dabigatran etexilat de două ori pe zi a fost de 175 ng/ml, cu limite cuprinse între 117-275 ng/ml (interval de percentile 25-75). Media geometrică a concentrației plasmatice minime de dabigatran, măsurată dimineața, la sfârșitul intervalului de dozare (adică la 12 ore după doza de seară de 150 mg dabigatran), a fost în medie de 91,0 ng/ml, cu limite cuprinse între 61,0-143 ng/ml (interval de percentile 25-75).

La pacienți cu FANV tratați pentru prevenirea AVC și emboliei sistemice cărora li s-a administrat dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi,

- percentila 90 a concentrațiilor plasmatice de dabigatran a fost de 200 ng/ml, măsurată la nivel minim (10-16 ore după administrarea dozei anterioare),
- un ECT la concentrații minime (10-16 ore după administrarea dozei anterioare), crescut de aproximativ 3 ori limita superioară a valorilor normale corespunde la prelungirea de 103 secunde a percentilei 90 a ECT,
- un raport aPTT mai mare de 2 ori limita superioară a valorilor normale (o prelungire a aPTT de aproximativ 80 de secunde), la concentrații minime (10-16 ore după administrarea dozei anterioare) reflectă percentila 90 a observațiilor.

Tratamentul TVP și al EP și prevenția recurenței TVP și a EP la pacienți adulți (TVP/EP)

La pacienții tratați pentru TVP și EP cu dabigatran etexilat în doză de 150 mg de două ori pe zi, media geometrică a concentrației minime de dabigatran, determinată în interval de 10--16 ore post-administrare, la finalul intervalului de dozare (adică la 12 ore după doza de dabigatran 150 mg administrată seara), a fost 59,7 ng/ml, limitele intervalului fiind 38,6-94,5 ng/ml (interval de percentile 25-75). Pentru tratamentul TVP și EP, cu dabigatran etexilat în doză de 150 mg de două ori pe zi,

- percentila 90 a concentrațiilor plasmatice de dabigatran determinate la momentul concentrației minime (10-16 ore după doza precedentă) a fost de aproximativ 146 ng/ml,
- ECT la momentul concentrației minime (10-16 ore după administrarea dozei anterioare), crescut de aproximativ 2,3 ori comparativ cu momentul inițial se corelează cu percentila 90 observată, indicând prelungirea de 74 de secunde a ECT,
- percentila 90 a aPTT la momentul concentrației minime (10-16 ore după doza precedentă) a fost de 62 de secunde, însemnând o diferență de 1,8 ori față de momentul inițial.

Nu sunt disponibile date farmacocinetice privind pacienții tratați cu dabigatran etexilat în doză de 150 mg de două ori pe zi pentru prevenția recurenței TVP și a EP.

Eficacitate și siguranță clinică

Origine etnică

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

Prevenția AVC și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu FANV cu unul sau mai mulți factori de risc

Dovezile clinice ale eficacității dabigatranului etexilat au fost obținute din studiul RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy), un studiu multicentric, internațional, pe grupuri paralele randomizate, cu două doze secretizate de dabigatran etexilat (110 mg și 150 mg de două ori pe zi) comparativ cu un administrare deschisă de warfarină la pacienți cu fibrilație atrială cu risc moderat până la crescut de AVC și embolie sistemică. Criteriul de evaluare final principal al acestui studiu a fost să se determine dacă dabigatranul etexilat a fost non-inferior warfarinei în reducerea incidenței criteriului de evaluare final compus reprezentat de AVC și embolia sistemică. De asemenea, a fost analizată superioritatea statistică.

În cadrul studiului RE-LY, un total de 18113 pacienți au fost repartizați randomizat pentru a li se administra dabigatran etexilat, având o vârstă medie de 71,5 ani și un scor mediu CHADS₂ de 2,1. Populația de pacienți a fost formată din 64% bărbați, 70% pacienți caucazieni și 16% pacienți asiatici. Pentru pacienții repartizați randomizat pentru a li se administra warfarină, procentul mediu al timpului de încadrare în limitele terapeutice (TTR) (INR 2-3) a fost de 64,4% (valoarea mediană a TTR 67%).

Studiul RE-LY a demonstrat că dabigatranul etexilat, în doză de 110 mg administrată de două ori pe zi este non-inferior warfarinei în prevenția AVC și a emboliei sistemice la pacienți cu fibrilație atrială, cu risc redus de HIC, de sângerări totale și de sângerări majore. Doza de 150 mg administrată de două ori pe zi reduce semnificativ riscul de AVC ischemic și hemoragic, deces de cauză vasculară, HIC și sângerări totale comparativ cu warfarina. Incidențele sângerărilor majore la administrarea acestei doze au fost comparabile cu warfarina. Incidențele infarctului miocardic au fost ușor crescute în cazul dabigatranului etexilat 110 mg administrat de două ori pe zi și 150 mg de două ori pe zi comparativ cu warfarina (indice de risc 1,29; p=0,0929 și, respectiv indice de risc 1,27; p=0,1240). Prin îmbunătățirea monitorizării INR beneficiile observate ale administrării dabigatranului etexilat comparativ cu warfarina s-au diminuat.

Tabelele 17-19 prezintă în detaliu rezultatele principale pentru populația totală:

Tabelul 17: Analiza primei apariții a AVC sau a emboliei sistemice (criteriu de evaluare final principal) pe parcursul desfășurării studiului RE-LY

	Dabigatran etexilat 110 mg de două ori/zi	Dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi	Warfarin ă
Pacienți randomizați	6015	6076	6022
AVC și/sau embolie sistemică			
Incidență (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Indicele de risc față de warfarină (ÎI 95%)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
Superioritatea valorii p	p=0,2721	p=0,0001	

% se referă la incidența anuală a evenimentului

Tabelul 18: Analiza primei apariții a accidentului vascular cerebral ischemic sau hemoragic pe parcursul desfășurării studiului RE-LY

	Dabigatran etexilat 110 mg de două	Dabigatran etexilat 150 mg de două	Warfarin ă
--	---	---	-----------------------

	ori/zi	ori/zi	
Pacienți randomizați	6015	6076	6022
AVC			
Incidență (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Indicele de risc față de warfarină (ÎI 95%)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
Valoare p	0,3553	0,0001	
Embolie sistemică			
Incidență (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Indicele de risc față de warfarină (ÎI 95%)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
Valoare p	0,3099	0,1582	
AVC ischemic			
Incidență (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Indicele de risc față de warfarină (ÎI 95%)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
Valoarea p	0,3138	0,0351	
AVC hemoragic			
Incidență (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Indicele de risc față de warfarină (ÎI 95%)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
Valoarea p	< 0,0001	<0,0001	

% se referă la incidența anuală a evenimentului

Tabelul 19: Analiza supraviețuirii cardiovasculare sau de orice cauză pe parcursul desfășurării studiului RE-LY

	Dabigatran etexilat 110 mg de două ori/zi	Dabigatran etexilat 150 mg de două ori/zi	Warfarin ă
Pacienți randomizați	6015	6076	6022
Mortalitate de cauze multiple			
Incidență (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Indicele de risc față de warfarină (ÎI 95%)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
Valoarea p	0,1308	0,0517	
Mortalitate de cauză vasculară			
Incidență (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Indicele de risc față de warfarină (ÎI 95%)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
Valoarea p	0,2081	0,0430	

% se referă la incidența anuală a evenimentului

Tabelele 20-21 prezintă rezultatele criteriului final principal de evaluare a eficacității și siguranței la subgrupele de pacienți relevante: Pentru criteriul de evaluare final principal, AVC și embolie sistemică, nicio subgrupă (adică vârstă, greutate, sex, funcție renală, grup etnic etc) nu a fost identificat a avea un raport de risc diferit comparativ cu warfarina.

Tabelul 20: Indicele de risc și Î 95% pentru accidentul vascular cerebral/embolia sistemică, pe subgrupe

Criteriu de evaluare final	Dabigatran etexilat 110 mg de două ori pe zi față dewarfarină	Dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi față dewarfarină
Vârsta (ani)		
<65	1,10 (0,64; 1,87)	0,51 (0,26; 0,98)
65 ≤ și <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)
ClCr(ml/minut)		
30 ≤ și <50	0,89 (0,61; 1,31)	0,48 (0,31; 0,76)
50 ≤ și <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)

Pentru criteriul final principal de evaluare a siguranței privind sângerărilor majore a existat o interacțiune între efectele tratamentului și vârstă. Riscul relativ de sângerare în cazul dabigatranului comparativ cu warfarina a crescut cu vârsta. Cel mai mare risc relativ a fost prezent la pacienții cu vârsta ≥75 ani. Administrarea concomitentă de medicamente antiplachetare AAS sau clopidogrel, atât cu dabigatran etexilat, cât și cu warfarină dublează ratele ESM. Nu au fost interacțiuni semnificative ale efectelor tratamentului cu subgrupurile cu funcție renală și scor CHADS₂.

Tabelul 21: Indicele de risc și Î 95% pentru sângerări majore pe subgrupe

Criteriu de evaluare final	Dabigatran etexilat 110 mg de două ori pe zi față dewarfarină	Dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi față dewarfarină
Vârsta (ani)		
<65	0,32 (0,18; 0,57)	0,35 (0,20; 0,61)
65 ≤ și <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)
ClCr (ml/minut)		
30 ≤ și <50	1,02 (0,79; 1,32)	0,94 (0,73; 1,22)
50 ≤ și <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)
Administrare AAS	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Administrare clopidogrel	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

RELY-ABLE (Extensie pe termen lung multi-centrică a tratamentului cu dabigatran la pacienți cu fibrilație atrială care au finalizat studiul RE-LY)

Extensia studiului RE-LY (RELY-ABLE) a adus informații suplimentare pentru o cohortă de pacienți care au continuat tratamentul cu aceeași doză de dabigatran care le-a fost administrată în studiul RE-LY. Pacienții au fost eligibili pentru studiul RELY-ABLE în situația în care nu au întrerupt permanent medicația de studiu la momentul vizitei finale a studiului RE-LY. Pacienții înrolați au continuat să primească aceeași doză de dabigatran etexilat dublu orb repartizată randomizat care le-a fost administrată în RE-LY pentru o perioadă de până la 43 de luni de monitorizare după RE-LY (media totală RE-LY + RELY-ABLE 4,5 ani). Au fost înrolați 5897 pacienți, reprezentând 49% din pacienții înrolați inițial cărora li s-a administrat randomizat dabigatran etexilat în studiul RE-LY și 86% din pacienții eligibili RELY-ABLE.

Pe parcursul perioadei adiționale de 2,5 ani de tratament în studiul RELY-ABLE, cu o expunere maximă de peste 6 ani (expunerea totală în studiile RE-LY și RELY-ABLE) profilul de siguranță pe termen lung al dabigatranului etexilat a fost confirmat pentru ambele doze testate de 110 mg de două ori pe zi și 150 mg două ori pe zi. Nu au fost evidențiate aspecte noi legate de siguranță.

Ratele de apariție a evenimentelor urmărite incluzând sângerări majore și alte tipuri de sângerări au fost consistente cu cele observate în studiul RE-LY.

Date din studiile non-intervenționale

Un studiu non-intervențional (GLORIA-AF) a colectat prospectiv (în faza a doua) date privind siguranța și eficacitatea la pacienți nou diagnosticați cu FANV care urmau tratament cu dabigatran etexilat, într-un context din viața reală. Studiul a inclus 4859 pacienți care urmau tratament cu dabigatran etexilat (55% tratați cu 150 mg de două ori pe zi, 43% tratați cu 110 mg de două ori pe zi, 2% tratați cu 75 mg de două ori pe zi). Pacienții au fost ținuți sub observație timp de 2 ani. Scorurile medii CHADS₂ și HAS-BLED au fost 1,9, respectiv 1,2. Timpul mediu de monitorizare în timpul tratamentului a fost 18,3 luni. Au survenit sângerări majore la 0,97 per 100 pacient-ani. Au fost raportate cazuri de sângerări cu potențial letal la 0,46 per 100 pacient-ani, sângerare intracraniană la 0,17 per 100 pacient-ani și sângerări gastro-intestinale la 0,60 per 100 pacient-ani. Accidentul vascular cerebral a survenit la 0,65 per 100 pacient-ani.

În plus, într-un studiu non-intervențional [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] realizat la peste 134 000 de pacienți vârstnici cu FANV din Statele Unite (care au contribuit cu peste 37500 pacient-ani de urmărire cu tratament), dabigatran etexilat (84% dintre pacienți tratați cu 150 mg de două ori pe zi, 16% pacienți tratați cu 75 mg de două ori pe zi) a fost asociat cu un risc redus de AVC ischemic (indice de risc 0,80, interval de încredere [ÎI] de 95% de 0,67-0,96), sângerare intracraniană (indice de risc 0,34, ÎI 0,26-0,46), mortalitate (indice de risc 0,86, ÎI 0,77-0,96) și risc crescut de sângerare gastro-intestinală (indice de risc 1,28, ÎI 1,14-1,44) în comparație cu warfarina. Nu s-au constatat diferențe în ceea ce privește sângerarea majoră (indice de risc 0,97, ÎI 0,88-1,07).

Aceste observații în contextul din viața reală sunt în concordanță cu profilul de siguranță și eficacitate stabilit pentru dabigatran etexilat în cadrul studiului RE-LY pentru această indicație.

Pacienți cărora li se efectuează ablație prin cateter pentru fibrilație atrială

Un studiu randomizat prospectiv, în regim deschis, multicentric, exploratoriu, de tip orb, cu evaluarea criteriului final adjudecat la nivel central (RE-CIRCUIT) a fost efectuat la 704 pacienți care urmau tratament stabil cu anticoagulante. Studiul a comparat administrarea neîntreruptă de dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi cu administrarea neîntreruptă de warfarină ajustată conform INR în ablația prin cateter a fibrilației atriale paroxistice sau persistente. Dintre cei 704 pacienți înrolați, la 317 pacienți s-a efectuat ablație pentru fibrilație atrială sub tratament neîntrerupt cu dabigatran, iar la 318 pacienți s-a efectuat ablație pentru fibrilație atrială sub tratament neîntrerupt cu warfarină. Înaintea ablației prin cateter tuturor pacienților li s-a efectuat o ecocardiografie transesofagiană (ETE). Rezultatul principal (sângerare majoră atribuibilă tratamentului conform criteriilor ISTH) a survenit la 5 (1,6%) pacienți din grupul cu dabigatran etexilat și la 22 (6,9%) pacienți din grupul cu warfarină (diferență de risc -5,3%; ÎI 95% -8,4; -2,2; P=0,0009). Nu a existat niciun eveniment de AVC/embolie sistemică/AIT (compus) în grupul cu dabigatran etexilat, apărând un eveniment (AIT) în grupul cu warfarină de la momentul ablației până la 8 săptămâni postablație. Acest studiu exploratoriu a arătat că dabigatranul etexilat a fost asociat cu o reducere semnificativă a ratei ESM comparativ cu warfarina ajustată conform INR în contextul ablației.

Pacienți cărora li s-a efectuat o intervenție coronariană percutanată (PCI) cu montare de stent

Un studiu prospectiv, randomizat, în regim deschis, cu criteriu de evaluare final în regim orb (PROBE) (de fază IIIb) pentru evaluarea terapiei duale cu dabigatran etexilat (110 mg sau 150 mg de două ori pe zi) plus clopidogrel sau ticagrelor (antagonist al P2Y₁₂) în comparație cu terapia triplă cu warfarină (ajustată la o valoare a INR de 2,0-3,0) plus clopidogrel sau ticagrelor și AAS, a fost realizat la 2725 de pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară cărora li se efectuase o PCI cu montare de stent (RE-DUAL PCI). Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie terapie duală cu dabigatran etexilat 110 mg de două ori pe zi, fie terapie duală cu dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi, fie terapie triplă cu warfarină. Pacienții vârstnici din afara Statelor Unite (cu vârsta ≥80 de ani în toate țările, ≥70 de ani în Japonia) au fost repartizați aleatoriu în grupul cu terapie duală cu dabigatran etexilat 110 mg sau în grupul cu terapie triplă cu warfarină. Criteriul de evaluare final primar a fost un criteriu de evaluare final combinat, reprezentat de sângerări majore conform criteriilor ISTH sau eveniment de sângerare non-major cu relevanță clinică.

Incidența criteriului de evaluare final primar a fost de 15,4% (151 de pacienți) în grupul cu terapie duală cu dabigatran etexilat 110 mg, față de 26,9% (264 de pacienți) în grupul cu terapie triplă cu warfarină (HR de 0,52; ÎI 95% de 0,42; 0,63; $P < 0,0001$ pentru non-inferioritate și $P < 0,0001$ pentru superioritate), respectiv de 20,2% (154 de pacienți) în grupul cu terapie duală cu dabigatran etexilat 150 mg, față de 25,7% (196 de pacienți) în grupul corespunzător cu terapie triplă cu warfarină (HR de 0,72; ÎI 95% de 0,58; 0,88; $P < 0,0001$ pentru non-inferioritate și $P = 0,002$ pentru superioritate). În cadrul analizei descriptive, numărul evenimentelor de sângerare majoră conform clasificării TIMI (tromboliza în infarctul miocardic) a fost mai mic în ambele grupuri cu terapie duală cu dabigatran etexilat decât în grupul cu terapie triplă cu warfarină: 14 evenimente (1,4%) în grupul cu terapie duală cu dabigatran etexilat 110 mg, în comparație cu 37 de evenimente (3,8%) în grupul cu terapie triplă cu warfarină (HR de 0,37; ÎI 95% de 0,20; 0,68; $P = 0,002$) și 16 evenimente (2,1%) în grupul cu terapie duală cu dabigatran etexilat 150 mg în comparație cu 30 de evenimente (3,9%) în grupul corespunzător cu terapie triplă cu warfarină (HR de 0,51; ÎI 95% de 0,28; 0,93; $P = 0,03$). În ambele grupuri cu terapie duală cu dabigatran etexilat s-au înregistrat rate mai mici de sângerare intracraniană decât în grupul corespunzător cu terapie triplă cu warfarină: 3 evenimente (0,3%) în grupul cu terapie duală cu dabigatran etexilat 110 mg, față de 10 evenimente (1,0%) în grupul cu terapie triplă cu warfarină (HR de 0,30; ÎI 95% de 0,08; 1,07; $P = 0,06$) și 1 eveniment (0,1%) în grupul cu terapie duală cu dabigatran etexilat 150 mg, față de 8 evenimente (1,0%) în grupul corespunzător cu terapie triplă cu warfarină (HR de 0,12; ÎI 95% de 0,02; 0,98; $P = 0,047$). Incidența criteriului de evaluare final compus reprezentat de deces, evenimente tromboembolice (infarct miocardic, AVC sau embolie sistemică) sau revascularizare neplanificată, în cele două grupuri cu terapie duală cu dabigatran etexilat combinate, a fost non-inferioară față de grupul cu terapie triplă cu warfarină (13,7%, respectiv 13,4%; HR de 1,04; ÎI 95% de 0,84; 1,29; $P = 0,0047$ pentru non-inferioritate). Nu au existat diferențe statistice în ceea ce privește componentele separate ale criteriilor de evaluare finale de eficacitate între niciunul dintre grupurile cu terapie duală cu dabigatran etexilat și grupul cu terapie triplă cu warfarină.

Acest studiu a demonstrat că terapia duală cu dabigatran etexilat și un antagonist al P2Y12 a redus semnificativ riscul de sângerare în comparație cu terapia triplă cu warfarină, prezentând non-inferioritate pentru criteriul compus reprezentat de evenimentele tromboembolice, la pacienți cu fibrilație atrială cărora li s-a efectuat o PCI cu montare de stent.

Tratamentul TVP și EP la pacienți adulți (tratamentul TVP/EP)

Eficacitatea și siguranța au fost investigate în două studii multi-centrice, randomizate, dublu-orb, cu grupuri paralele și design similar, RE-COVER și RE-COVER II. Acestea au comparat dabigatranul etexilat (150 mg administrate de două ori pe zi) cu warfarina (valoarea-țintă a INR 2,0-3,0) la pacienți cu TVP acut și/sau EP. Criteriul final primar al acestor studii a fost de a determina dacă dabigatranul etexilat este non-inferior warfarinei în ceea ce privește reducerea incidenței evenimentelor incluse în criteriul final primar, reprezentat de un criteriu final compus de TVP și/sau EP simptomatică recurentă și decesele asociate pe durata celor 6 luni ale tratamentului.

În studiile RE-COVER și RE-COVER II, per ansamblu, un număr total de 5153 de pacienți au fost randomizați și 5107 au fost tratați.

Durata tratamentului cu dabigatran în doză fixă a fost de 174,0 zile, fără a se efectua monitorizarea coagulării. Pentru pacienții randomizați pentru a li se administra warfarină intervalul median în care s-au situat între limitele intervalului terapeutic (INR între 2,0 și 3,0) a fost de 60,6%.

Studiile au demonstrat că tratamentul cu dabigatran etexilat în doză de 150 mg de două ori pe zi a fost non-inferior tratamentului cu warfarină (marjă de non-inferioritate: în studiul RE-COVER și RE-COVER II: 3,6 pentru diferența de risc și 2,75 pentru indicele de risc).

Tabelul 22: Analiza criteriilor finale primare și secundare de evaluare a eficacității (TEV este un criteriu compus din TVP și/sau EP) până la finalul perioadei post-tratament pentru studiile RE-COVER și RE-COVER II cumulate

	Dabigatran etexilat 150 mg de două ori/zi	Warfarină
Pacienți tratați	2553	2554
TEV simptomatic recurent și decese asociate TEV	68 (2,7%)	62 (2,4 %)
Indicele de risc față de warfarină (interval de încredere 95%)	1,09 (0,77; 1,54)	
Criterii finale secundare de evaluare a eficacității		
TEV simptomatic, recurent și decese de orice cauză	109 (4,3%)	104 (4,1%)
Interval de încredere 95%	3,52; 5,13	3,34; 4,91
TVP simptomatică	45 (1,8%)	39 (1,5%)
Interval de încredere 95%	1,29; 2,35	1,09; 2,08
EP simptomatică	27 (1,1%)	26 (1,0%)
Interval de încredere 95%	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Decese asociate TEV	4 (0,2%)	3 (0,1%)
Interval de încredere 95%	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Decese de orice cauză	51 (2,0%)	52 (2,0%)
Interval de încredere 95%	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Prevenția recurenței TVP și a EP la pacienți adulți (prevenția TVP/EP)

Două studii randomizate, cu grupuri paralele, dublu-orb au fost efectuate la pacienți tratați anterior cu terapie anticoagulantă. RE-MEDY, un studiu controlat cu warfarină, a înrolat pacienți deja tratați timp de 3-12 luni care au necesitat tratament anticoagulant ulterior, iar RE-SONATE, studiul controlat cu placebo, a înrolat pacienți tratați timp de 6-18 luni cu inhibitori ai vitaminei K.

Obiectivul studiului RE-MEDY a fost de a compara siguranța și eficacitatea tratamentului oral cu dabigatran etexilat (150 mg de două ori pe zi) cu cele ale warfarinei (valoarea-țintă a INR 2,0-3,0) ca tratament pe termen lung și de prevenție a TVP și/sau a EP simptomatică recurentă. În total, 2866 pacienți au fost randomizați și 2856 au primit tratament. Durata tratamentului cu dabigatran etexilat a variat între 6 și 36 de luni (mediana, 534,0 zile). Pentru pacienții randomizați pentru warfarină intervalul median în care s-au situat între limitele intervalului terapeutic (INR 2,0-3,0) a fost de 64,9%.

Studiul RE-MEDY a demonstrat că tratamentul cu dabigatran etexilat în doză de 150 mg de două ori pe zi a fost non-inferior tratamentului cu warfarină (marjă de non-inferioritate: 2,85 pentru indicele de risc și 2,8 pentru diferența de risc).

Tabelul 23: Analiza criteriilor finale principale și secundare de evaluare a eficacității (TEV este un criteriu compus reprezentat de TVP și/sau EP) până la finalul perioadei post- tratament pentru studiul RE-MEDY

	Dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi	Warfarină
Pacienți tratați	1430	1426
TEV simptomatic recurent și decese asociate TEV	26 (1,8%)	18 (1,3%)
Indicele de risc față de warfarină (interval de încredere 95%)	1,44 (0,78; 2,64)	
Marjă de non-inferioritate	2,85	
Pacienți care au prezentat evenimentul la 18 luni	22	17
Risc cumulat la 18 luni (%)	1,7	1,4
Diferența asociată riscului față de warfarină (%)	0,4	
Interval de încredere 95%		
Marjă de non-inferioritate	2,8	
Criterii finale secundare de evaluare a eficacității		
TEV simptomatic recurent și decese de orice cauză	42 (2,9%)	36 (2,5%)
Interval de încredere 95%	2,12; 3,95	1,77; 3,48
TVP simptomatică	17 (1,2%)	13 (0,9%)
Interval de încredere 95%	0,69; 1,90	0,49; 1,55
EP simptomatică	10 (0,7%)	5 (0,4%)
Interval de încredere 95%	0,34; 1,28	0,11; 0,82
Decese asociate TEV	1 (0,1%)	1 (0,1%)
Interval de încredere 95%	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Decese de orice cauză	17 (1,2%)	19 (1,3%)
Interval de încredere 95%	0,69; 1,90	0,80; 2,07

Obiectivul studiului RE-SONATE a fost de a evalua superioritatea dabigatranului etexilat comparativ cu placebo în ceea ce privește prevenția TVP și/sau EP simptomatică, recurentă la pacienți tratați timp de 6-18 luni cu AVK. Tratamentul a fost reprezentat de dabigatran etexilat în doză de 150 mg administrat de două ori pe zi timp de 6 luni fără a fi necesară monitorizarea.

Studiul RE-SONATE a demonstrat că dabigatranul etexilat a fost superior față de placebo în ceea ce privește prevenția TVP/EP simptomatice, recurente, inclusiv a deceselor de cauză necunoscută, cu o reducere a riscului între 5,6% și 0,4% (reducere relativă a riscului de 92% pe baza indicelui de risc) pe durata tratamentului ($p < 0,0001$). Toate analizele secundare și de sensibilitate ale criteriului final primar și ale tuturor criteriilor finale secundare au demonstrat superioritatea tratamentului cu dabigatran etexilat față de placebo.

Studiul a inclus monitorizarea observațională timp de 12 luni după încheierea tratamentului. După întreruperea medicației de studiu efectul a fost menținut până la încheierea urmăririi, indicând faptul că efectul inițial al tratamentului cu dabigatran etexilat a fost susținut. Nu s-a observat un efect de revenire la statusul inițial. La finalul urmăririi, incidența evenimentelor de tip TEV la pacienții tratați cu dabigatran etexilat a fost de 6,9% față de 10,7% în grupul placebo (indice de risc 0,61 [ÎI 95%, 0,42; 0,88], $p = 0,0082$).

Tabelul 24: Analiza criteriilor finale primare și secundare de evaluare a eficacității (TEV este un criteriu compus din TVP și/sau EP) până la finalul perioadei post-tratament pentru studiul RE-SONATE.

	Dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi	Placebo
Pacienți tratați	681	662
TEV simptomatic, recurent și decese asociate	3 (0,4%)	37 (5,6%)
Indicele de risc față de placebo (Interval de încredere 95%)	0,08 (0,02; 0,25)	
Valoarea p pentru superioritate	<0,0001	
Criterii finale secundare de evaluare a eficacității		
TEV simptomatic, recurent și decese de orice cauză	3 (0,4%)	37 (5,6%)
Interval de încredere 95%	0,09; 1,28	3,97; 7,62
TVP simptomatică	2 (0,3%)	23 (3,5%)
Interval de încredere 95%	0,04; 1,06	2,21; 5,17
EP simptomatică	1 (0,1%)	14 (2,1%)
Interval de încredere 95%	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Decese asociate TEV	0 (0)	0 (0)
Interval de încredere 95%	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Decese de cauză necunoscută	0 (0)	2 (0,3%)
Interval de încredere 95%	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Decese de orice cauză	0 (0)	2 (0,3%)
Interval de încredere 95%	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Studii clinice pentru prevenția tromboemboliei la pacienți cu proteză valvulară cardiacă mecanică

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

Copii și adolescenți

Prevenția AVC și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu FANV cu unul sau mai mulți factori de risc

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Dabigatran etexilat la toate subgrupele de copii și adolescenți în indicația de prevenire a accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice la pacienții cu FANV (vezi pct. 4.2

pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurente la pacienții copii și adolescenți

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

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

Dintre cei 267 pacienți randomizați, 81 pacienți (45,8%) din grupul cu dabigatran etexilat și 38 pacienți (42,2%) din grupul tratat cu standardul de îngrijire au întrunit criteriile pentru criteriul de evaluare final principal compus (rezolvarea completă a trombilor, fără TEV recurente și fără mortalitate asociată cu TEV). Diferența dintre ratele corespunzătoare a demonstrat non-inferioritatea dabigatranului etexilat față de standardul de îngrijire. S-au observat rezultate consecvente și la nivelul subgrupurilor: nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește efectul de tratament între subgrupele de vârstă, sex, regiune și prezența anumitor factori de risc. Pentru cele 3 straturi de vârstă diferite, proporțiile de pacienți care au întrunit criteriul de evaluare final principal în grupurile cu dabigatran etexilat și, respectiv, cu standardul de îngrijire au fost 13/22 (59,1%) și 7/13 (53,8%) pentru pacienții cu vârsta de la naștere și <2 ani, 21/43 (48,8%) și 12/21 (57,1%) pentru pacienții cu vârsta de 2 și <12 ani și 47/112 (42,0%) și 19/56 (33,9%) pentru pacienții cu vârsta de 12 și <18 ani.

Sângerările majore adjudecate au fost raportate la 4 pacienți (2,3%) din grupul cu dabigatran etexilat și la 2 pacienți (2,2%) din grupul cu standardul de îngrijire. Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește timpul până la primul eveniment de sângerare majoră. 38 pacienți (21,6%) din grupul cu dabigatran etexilat și 22 pacienți (24,4%) din grupul cu standardul de îngrijire au avut evenimente de sângerare adjudecate, majoritatea fiind clasificate drept minore. Criteriul final de evaluare combinat al evenimentelor de sângerare majoră (ESM) adjudecate sau sângerare non-majoră relevantă clinic (SNMRC) (în timpul tratamentului) a fost raportat la 6 (3,4%) pacienți din grupul cu dabigatran etexilat și la 3 (3,3%) pacienți din grupul cu standardul de îngrijire.

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

În ansamblu, 214 pacienți au fost înscrși în studiu; dintre aceștia, 162 pacienți în stratul de vârstă 1 (de la 12 la mai puțin de 18 ani), 43 pacienți în stratul de vârstă 2 (de la 2 la mai puțin de 12 ani) și 9 pacienți în stratul de vârstă 3 (de la naștere la mai puțin de 2 ani). În timpul perioadei de tratament,

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrare orală, dabigatranul etexilat este transformat rapid și complet în dabigatran, care este forma plasmatică activă. Scindarea precursorului dabigatran etexilat, prin hidroliză catalizată de esterază în principiul activ dabigatran, este reacția metabolică predominantă. Biodisponibilitatea absolută a dabigatranului după administrarea orală de Dabigatran etexilat a fost de 6,5%. După administrarea orală de Dabigatran etexilat la voluntari sănătoși, profilul farmacocinetic al dabigatranului în plasmă este caracterizat de o creștere rapidă a concentrațiilor plasmatice cu C_{max} atins în decurs de 0,5 și 2,0 ore de la administrare.

Absorbție

Un studiu care a evaluat absorbția postoperatorie a dabigatranului etexilat, la 1-3 ore după operație, a demonstrat o absorbție relativ lentă, față de cea observată în cazul voluntarilor sănătoși, prezentând un profil concentrație plasmatică – timp regulat, fără valori mari ale concentrațiilor plasmatice maxime. Concentrația plasmatică maximă este atinsă după 6 ore de la administrare, datorită unor factori cum sunt anestezia, pareza gastro-intestinală și efectele chirurgicale independente de forma farmaceutică orală a medicamentului. Într-un studiu ulterior s-a demonstrat că absorbția lentă și întârziată este de obicei prezentă numai în ziua operației. În zilele următoare absorbția dabigatranului este rapidă, cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime la 2 ore de la administrarea medicamentului.

Alimentele nu afectează biodisponibilitatea dabigatranului etexilat, dar întârzie timpul de atingere a concentrațiilor plasmatice maxime cu 2 ore. C_{max} și ASC au fost proporționale cu doza.

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

Distribuție

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

Metabolizare

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

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

Eliminare

Concentrațiile plasmatice ale dabigatranului prezintă o scădere biexponențială cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 11 ore la voluntarii sănătoși vârstnici. După administrarea de doze multiple a fost observat un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 12-14 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost independent de doză. Timpul de înjumătățire plasmatică este prelungit în caz de insuficiență renală, așa cum se observă în tabelul 25.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

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

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

Tabelul 25: Timpul de înjumătățire total al dabigatranului la subiecți sănătoși și la pacienți cu funcția renală afectată

Rata de filtrare glomerulară(ClCr) [ml/minut]	Media geometrică (gCV%; limite)timp de înjumătățire plasmatică [ore]
>80	13,4 (25,7%; 11,0-21,6)
>50-≤80	15,3 (42,7%; 11,7-34,1)
>30-≤50	18,4 (18,5 %; 13,3-23,0)
≤30	27,2(15,3%; 21,6-35,0)

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

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

Valoarea mediană a ClCr în studiul RE-LY a fost de 68,4 ml/minut. Aproape jumătate (45,8%) dintre pacienții incluși în studiul RE-LY au avut o valoare a ClCr >50-≤80 ml/minut. Pacienții cu insuficiență renală moderată (ClCr între 30-50 ml/minut) au avut, în medie, concentrații plasmatice înainte și, respectiv după administrarea dozei de dabigatran de 2,29 ori și 1,81 ori mai mari decât pacienții fără insuficiență renală (ClCr ≥80 ml/minut).

Valoarea mediană a ClCr în studiul RE-COVER a fost de 100,3 ml/minut. 21,7% dintre pacienți au

avut insuficiență renală ușoară ($\text{ClCr} > 50 < 80$ ml/minut) și 4,5% insuficiență renală moderată (ClCr între 30 și 50 ml/minut). Pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată au avut la starea de echilibru, în medie, concentrații plasmatice de dabigatran mai mari de 1,7 ori și de 3,4 ori înainte de administrarea dozei comparativ cu $\text{ClCr} > 80$ ml/minut. Valori similare ale ClCr au fost observate în studiul RE-COVER II.

ClCr median în studiile RE-MEDY și RE-SONATE au fost de 99,0 ml/minut și de 99,7 ml/minut. 22,9% și respectiv 22,5% dintre pacienți, au avut $\text{ClCr} > 50 < 80$ ml/minut, în timp ce 4,1% și respectiv 4,8% au avut un ClCr între 30 și 50 ml/minut în studiile REMEDY și RESONATE.

Pacienți vârstnici

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

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

Insuficiență hepatică

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

Greutate corporală

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

Sex

În cazul pacienților cu fibrilație atrială, femeile au avut concentrații plasmatice înaintea administrării următoarei doze și după administrarea dozei în medie cu 30% mai mari. Nu se impune ajustarea dozei (vezi pct. 4.2).

Origine etnică

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

Copii și adolescenți

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

Interacțiuni farmacocinetice

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

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

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Acid tartric
Hidroxiopropilceluloză
Talc
Hipromeloză

Învelișul capsulei

Indigotină (E132)
Clorură de potasiu
Caragenan
Dioxid de titan (E171)
Hipromeloză

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Blister

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister

Blister din OPA-Al-PVC/Al conținând 10, 30, 60 sau 180 capsule.

Cutii cu blistere perforate cu doze unitare, din OPA-Al-PVC/Al conținând 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 sau 180 x 1 capsule.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1769/016
EU/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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 februarie 2024

Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei de Dabigatran etexilat Teva capsule:

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, N° 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de
Henares, Guadalajara

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt stabilite în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și toate actualizările ulterioare publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum al riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP trebuie să pună la dispoziție un pachet educațional pentru fiecare indicație terapeutică destinat tuturor medicilor care se așteaptă să prescrie Dabigatran etexilat Teva. Acest pachet educațional are ca scop creșterea conștientizării riscului potențial de sângerare din timpul tratamentului cu Dabigatran etexilat Teva și asigurarea unor recomandări în ceea ce privește abordarea terapeutică a acestui risc.

DAPP trebuie să agreeze împreună cu Autoritatea națională competentă conținutul și formatul materialului educațional, împreună cu un plan de comunicare, înainte de distribuirea pachetului educațional. Pachetul educațional trebuie să fie disponibil pentru distribuție pentru toate indicațiile terapeutice înainte de lansare în Statul Membru.

Pachetul educațional pentru medici trebuie să conțină:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Ghidurile medicului prescriptor

- Carduri de atenționare a pacienților

Ghidul medicului prescriptor trebuie să cuprindă următoarele mesaje –cheie privind de siguranța administrării:

- Detalii ale grupelor de pacienți care pot prezenta risc de crescut de sângerare
- Informații despre medicamentele care sunt contraindicate sau care trebuie utilizate cu atenție din cauza unui risc crescut de sângerare și/sau de creștere a expunerii la dabigatran.
- Contraindicație la pacienții cu proteză valvulară cardiacă mecanică ce necesită tratament cu anticoagulante
- Tabelele privind dozele pentru diferitele forme de dozare (numai TEV la copii și adolescenți)
- Recomandări pentru evaluarea funcției renale
- Recomandări pentru reducerea dozelor la categoriile de populații cu risc (numai pentru indicațiile la adulți)
- Abordarea terapeutică a cazurilor de supradozaj
- Utilizarea testelor de coagulare și interpretarea lor
- Faptul că tuturor pacienților/îngrijitorilor trebuie să li se furnizeze un Card de atenționare al pacientului și că aceștia trebuie instruiți în legătură cu următoarele aspecte:
 - Semne sau simptome de sângerare și când este necesar să solicite atenția unui profesionist din domeniul sănătății
 - Importanța complianței la tratament
 - Necesitatea de a avea mereu asupra lor Cardul de atenționare al pacientului
 - Necesitatea informării profesioniștilor din domeniul sănătății cu privire la toate medicamentele pe care le utilizează pacientul în prezent
 - Necesitatea informării profesioniștilor din domeniul sănătății cu privire la faptul că utilizează Dabigatran etexilat Teva în cazul în care este necesară efectuarea unei intervenții chirurgicale sau a unei proceduri invazive.
- O instrucțiune despre cum se utilizează Dabigatran etexilat Teva.

DAPP trebuie să pună la dispoziția pacientului un card de atenționare al pacientului în fiecare ambalaj de medicament, al cărui text este inclus în Anexa III.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE (BLISTERE)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dabigatran etexilat Teva 75 mg capsule
Dabigatran etexilat Teva 110 mg capsule
Dabigatran etexilat Teva 150 mg capsule
dabigatran etexilat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 75 mg dabigatran etexilat (sub formă de mesilat).
Fiecare capsulă conține 110 mg dabigatran etexilat (sub formă de mesilat).
Fiecare capsulă conține 150 mg dabigatran etexilat (sub formă de mesilat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă
10 capsule
30 capsule
60 capsule
180 capsule
10 x 1 capsule
30 x 1 capsule
60 x 1 capsule
100 x 1 capsule
180 x 1 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se înghiți capsula întreagă, a nu se mesteca sau deschide capsula.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
Cardul de atenționare al pacientului în interiorul ambalajului.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A un se păstra la temperaturi peste 30 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ75 mg capsule

EU/1/23/1769/001 10 capsule
EU/1/23/1769/002 10 x 1 capsule (doză unitară)
EU/1/23/1769/003 30 capsule
EU/1/23/1769/004 30 x 1 capsule (doză unitară)
EU/1/23/1769/005 60 capsule
EU/1/23/1769/006 60 x 1 capsule (doză unitară)

110 mg capsule

EU/1/23/1769/007 10 capsule
EU/1/23/1769/008 10 x 1 capsule (doză unitară)
EU/1/23/1769/009 30 capsule
EU/1/23/1769/010 30 x 1 capsule (doză unitară)
EU/1/23/1769/011 60 capsule
EU/1/23/1769/012 60 x 1 capsule (doză unitară)
EU/1/23/1769/013 100 x 1 capsule (doză unitară)
EU/1/23/1769/014 180 capsule
EU/1/23/1769/015 180 x 1 capsule (doză unitară)

150 mg capsule

EU/1/23/1769/016 10 x 1 capsule (doză unitară)
EU/1/23/1769/017 30 capsule
EU/1/23/1769/018 30 x 1 capsule (doză unitară)
EU/1/23/1769/019 60 capsule
EU/1/23/1769/020 60 x 1 capsule (doză unitară)

EU/1/23/1769/021 100 x 1 capsule (doză unitară)
EU/1/23/1769/022 180 capsule
EU/1/23/1769/023 180 x 1 capsule (doză unitară)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Dabigatran etexilat Teva 75 mg capsule
Dabigatran etexilat Teva 110 mg capsule
Dabigatran etexilat Teva 150 mg capsule

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dabigatran etexilat Teva 75 mg capsule

Dabigatran etexilat Teva 110 mg capsule

Dabigatran etexilat Teva 150 mg capsule

dabigatran etexilat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TEVA GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Dabigatran etexilat Teva 75 mg capsule dabigatran etexilat

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Dabigatran etexilat Teva și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Dabigatran etexilat Teva
3. Cum să luați Dabigatran etexilat Teva
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Dabigatran etexilat Teva
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Dabigatran etexilat Teva și pentru ce se utilizează

Dabigatran etexilat Teva conține substanța activă dabigatran etexilat și aparține unui grup de medicamente numit anticoagulante. Acționează prin blocarea unei substanțe din corp care este implicată în formarea cheagurilor de sânge.

Dabigatran etexilat Teva este utilizat la adulți pentru:

- prevenirea formării cheagurilor de sânge în vene după intervenția chirurgicală de înlocuire a articulației genunchiului sau șoldului.

Dabigatran etexilat Teva este utilizat la copii pentru:

- tratarea cheagurilor de sânge și prevenirea reapariției cheagurilor de sânge.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Dabigatran etexilat Teva

Nu luați Dabigatran etexilat Teva

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la dabigatran etexilat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți insuficiență renală severă.
- dacă sângerați în acest moment.
- dacă suferiți de o afecțiune a unui organ, care crește riscul de apariție a unei sângeri grave (de exemplu ulcer la stomac, o leziune sau sângerare la nivelul creierului, o intervenție chirurgicală recentă la nivelul creierului sau al ochilor).
- dacă aveți predispoziție crescută pentru sângerare. Aceasta poate fi din naștere (congenitală), de cauză necunoscută (spontană) sau din cauza altor medicamente.
- dacă luați medicamente pentru prevenirea coagulării sângelui (de exemplu warfarină, rivaroxaban, apixaban sau heparină), cu excepția schimbării tratamentului anticoagulant, dacă aveți o linie venoasă sau arterială prin care se administrează heparină pentru a o menține funcțională sau în timp ce bătaile inimii dumneavoastră sunt readuse la normal printr-o procedură numită ablație prin cateter pentru fibrilația atrială.

- dacă aveți insuficiență hepatică severă sau o afecțiune a ficatului care poate cauza moartea.
- dacă luați ketoconazol sau itraconazol pe cale orală, medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice.
- dacă luați ciclosporină pe cale orală, un medicament care previne respingerea organelor după transplant.
- dacă luați dronedaronă, un medicament utilizat pentru a trata bătăile anormale ale inimii.
- dacă luați un medicament care conține o combinație de glecaprevir și pibrentasvir, un medicament antiviral utilizat pentru a trata hepatita C.
- dacă ați primit o valvă cardiacă artificială care necesită subțierea permanentă a sângelui.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Dabigatran etexilat Teva adresați-vă medicului dumneavoastră. Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă pe parcursul tratamentului cu acest medicament ați avut simptome sau dacă trebuie să vi se efectueze o operație.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut orice boală sau afecțiune, mai ales oricare dintre cele incluse în lista următoare:

- dacă aveți un risc crescut de sângerare, de exemplu:
 - dacă ați avut sângerări recente.
 - dacă ați suferit în ultima lună o înlăturare chirurgicală a unui fragment de țesut (biopsie).
 - dacă ați avut o rană gravă (de exemplu fractură osoasă, traumatism cranian sau orice rană care a necesitat intervenție chirurgicală).
 - dacă aveți vreo afecțiune inflamatorie a esofagului sau a stomacului.
 - dacă aveți probleme cu refluxul sucului gastric din stomac în esofag.
 - dacă utilizați medicamente care pot crește riscul sângerării. Vezi „Dabigatran etexilat Teva împreună cu alte medicamente” mai jos.
 - dacă luați medicamente antiinflamatoare cum sunt diclofenac, ibuprofen, piroxicam.
 - dacă aveți o infecție a inimii (endocardită bacteriană).
 - dacă știți că aveți o funcție redusă a rinichilor sau că sunteți deshidratat (simptomele includ senzația de sete și eliminarea unui volum redus de urină de culoare mai închisă (concentrată)/cu spumă).
 - dacă aveți vârsta peste 75 ani.
 - dacă sunteți un pacient adult și aveți o greutate corporală de 50 kg sau mai puțin.
 - numai în cazul utilizării la copii: în cazul în care copilul are o infecție la nivelul creierului sau al zonei din jurul acestuia.
- dacă ați făcut un infarct miocardic sau ați fost diagnosticat cu afecțiuni ce cresc riscul de a face un infarct miocardic.
- dacă aveți o afecțiune a ficatului care este asociată cu modificări ale testelor de sânge. Utilizarea acestui medicament nu este recomandată în acest caz.

Aveți grijă deosebită cu Dabigatran etexilat Teva

- dacă este necesar să vi se efectueze o intervenție chirurgicală:
În acest caz administrarea Dabigatran etexilat Teva va trebui oprită temporar din cauza unui risc crescut de sângerare pe parcursul sau imediat după intervenția chirurgicală. Este foarte important să luați Dabigatran etexilat Teva înainte și după intervenția chirurgicală exact la momentele la care vă spune medicul dumneavoastră.
- dacă o intervenție chirurgicală presupune introducerea unui cateter sau administrarea unei injecții la nivelul coloanei dumneavoastră vertebrale (de exemplu pentru anestezie epidurală sau rahidiană sau pentru reducerea durerii):

- este foarte important să luați Dabigatran etexilat Teva înainte și după intervenția chirurgicală exact la momentele la care vă spune medicul dumneavoastră.
 - spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă resimțiți amorțeală sau slăbiciune la nivelul picioarelor sau aveți probleme cu intestinul sau cu vezica urinară după terminarea anesteziei, deoarece este necesară asistență medicală de urgență.
- dacă ați căzut sau v-ați rănit în timpul tratamentului, în special dacă v-ați lovit la cap. Solicitați asistență medicală imediat. Medicul dumneavoastră poate fi nevoit să vă facă un control, deoarece puteți avea un risc crescut de sângerare.
 - dacă știți că aveți o boală numită sindrom antifosfolipidic (o afecțiune a sistemului imunitar care determină un risc mărit de cheaguri de sânge), spuneți-i medicului dumneavoastră, care va hotărî dacă poate fi necesară schimbarea tratamentului.

Dabigatran etexilat Teva împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. **Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră, înainte de a lua Dabigatran etexilat Teva, în special dacă luați unul dintre medicamentele enumerate mai jos:**

- medicamente care reduc coagularea sângelui (de exemplu warfarină, fenprocumonă, acenocumarol, heparină, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban, acid acetilsalicilic)
- medicamente pentru tratamentul infecțiilor fungice (de exemplu ketoconazol, itraconazol), cu excepția cazurilor în care acestea sunt aplicate numai la nivelul pielii
- medicamente pentru tratamentul bătailor anormale ale inimii (de exemplu amiodaronă, dronedaronă, chinidină, verapamil)
Dacă luați medicamente care conțin amiodaronă, chinidină sau verapamil, medicul dumneavoastră vă poate spune să utilizați o doză redusă de Dabigatran etexilat Teva, în funcție de afecțiune pentru care medicamentul v-a fost prescris. Vezi și pct. 3.
- medicamente care previn respingerea organelor după transplant (de exemplu tacrolimus, ciclosporină)
- un medicament care conține o combinație de glecaprevir și pibrentasvir (un medicament antiviral utilizat pentru a trata hepatita C)
- medicamente antiinflamatoare și analgezice (de exemplu acid acetilsalicilic, ibuprofen, diclofenac)
- sunătoare, un medicament pe bază de plante pentru tratamentul depresiei
- medicamente antidepresive numite inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei sau inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei și norepinefrinei
- rifampicină sau claritromicină (două antibiotice)
- medicamente antivirale pentru tratamentul SIDA (de exemplu ritonavir)
- anumite medicamente pentru tratamentul epilepsiei (de exemplu carbamazepină, fenitoină)

Sarcina și alăptarea

Efectele Dabigatran etexilat Teva asupra sarcinii și asupra fătului nu sunt cunoscute. Nu trebuie să utilizați acest medicament în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul vă spune că îl puteți utiliza în siguranță. Dacă sunteți femeie și aveți vârsta la care puteți rămâne gravidă, trebuie să evitați să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Dabigatran etexilat Teva.

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Dabigatran etexilat Teva.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dabigatran etexilat Teva nu are efecte cunoscute asupra conducerii vehiculelor și a folosirii utilajelor.

3. Cum să luați Dabigatran etexilat Teva

Dabigatran etexilat Teva capsule poate fi utilizat la adulți și copii cu vârsta de 8 ani și peste, care pot înghiți capsulele întregi.

- Alte forme farmaceutice pot fi mai adecvate pentru administrarea la această populație, cum ar fi granulele drajefiate, care pot fi utilizate la copii cu vârsta sub 12 ani, de îndată ce copilul este capabil să înghită alimente moi.

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Luați Dabigatran etexilat Teva așa cum vi s-a recomandat pentru următoarele indicații:

Prevenția formării de cheaguri de sânge după intervenția chirurgicală de înlocuire a articulației genunchiului sau șoldului

Doza recomandată de Dabigatran etexilat Teva este **220 mg o dată pe zi** (prin administrarea a 2 capsule de 110 mg).

Dacă **funcția rinichilor dumneavoastră este redusă** la mai mult de jumătate sau dacă aveți **75 de ani sau mai mult**, doza recomandată este de **150 mg o dată pe zi** (prin administrarea a 2 capsule de 75 mg).

Dacă luați medicamente care conțin **amiodaronă, chinidină sau verapamil**, doza recomandată este de **150 mg o dată pe zi** (prin administrarea a 2 capsule de 75 mg).

Dacă luați **medicamente care conțin verapamil și funcția rinichilor dumneavoastră este redusă** cu mai mult de jumătate trebuie să vi se administreze o doză redusă de **75 mg** Dabigatran etexilat Teva, deoarece poate crește riscul de apariție a sângerărilor.

În cazul ambelor tipuri de intervenții chirurgicale tratamentul nu trebuie început dacă sunt sângerări la locul operației. Dacă tratamentul nu poate fi început decât a doua zi după intervenția chirurgicală, tratamentul trebuie început cu 2 capsule, o dată pe zi.

După intervenția chirurgicală de înlocuire a articulației genunchiului

Trebuie să începeți tratamentul cu Dabigatran etexilat Teva la 1-4 ore de la terminarea intervenției chirurgicale, luând osingură capsulă. După aceea, trebuie să luați două capsule o dată pe zi, timp de 10 zile.

După intervenția chirurgicală de înlocuire a articulației șoldului

Trebuie să începeți tratamentul cu Dabigatran etexilat Teva la 1-4 ore de la terminarea intervenției chirurgicale, luând osingură capsulă. După aceea, trebuie să luați două capsule o dată pe zi, timp de 28-35 zile.

Tratamentul cheagurilor de sânge și prevenirea reapariției cheagurilor de sânge la copii

Dabigatran etexilat Teva trebuie luat de două ori pe zi, o doză dimineața și o doză seara, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Intervalul dintre doze trebuie să fie, pe cât posibil, 12 ore.

Doza recomandată depinde de greutate și de vârstă. Medicul dumneavoastră va stabili doza corectă. Medicul dumneavoastră poate ajusta doza pe măsură ce tratamentul avansează. Continuați să utilizați toate celelalte medicamente, mai puțin dacă medicul dumneavoastră vă spune să încetați să utilizați vreunul dintre ele.

Tabelul 1 prezintă dozele unice și totale zilnice de Dabigatran etexilat Teva în miligrame (mg). Dozele depind de greutatea în kilograme (kg) și vârsta în ani a pacientului.

Tabelul 1: Tabel de administrare pentru Dabigatran etexilat Teva capsule

Combinatii de greutate/vârstă		Doza unică în mg	Doza totală zilnică în mg
Greutatea în kg	Vârsta în ani		
între 11 și sub 13 kg	între 8 și sub 9 ani	75	150
între 13 și sub 16 kg	între 8 și sub 11 ani	110	220
între 16 și sub 21 kg	între 8 și sub 14 ani	110	220
între 21 și sub 26 kg	între 8 și sub 16 ani	150	300
între 26 și sub 31 kg	între 8 și sub 18 ani	150	300
între 31 și sub 41 kg	între 8 și sub 18 ani	185	370
între 41 și sub 51 kg	între 8 și sub 18 ani	220	440
între 51 și sub 61 kg	între 8 și sub 18 ani	260	520
între 61 și sub 71 kg	între 8 și sub 18 ani	300	600
între 71 și sub 81 kg	între 8 și sub 18 ani	300	600
81 kg sau mai mult	între 10 și sub 18 ani	300	600

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

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

Cum să luați Dabigatran etexilat Teva

Dabigatran etexilat Teva poate fi administrat cu sau fără alimente. Capsula trebuie înghițită întreagă, cu un pahar cu apă, pentru a asigura transferul către stomac. Nu spargeți, nu mestecați sau goliți de granule capsulele, deoarece acest lucru poate crește riscul de sângerare.

Înlocuirea tratamentului anticoagulant

Nu schimbați tratamentul cu anticoagulante fără îndrumări specifice din partea medicului dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Dabigatran etexilat Teva decât trebuie

O cantitate prea mare din acest medicament crește riscul de sângerare. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă ați luat prea multe capsule. Sunt disponibile opțiuni specifice de tratament.

Dacă uitați să luați Dabigatran etexilat Teva

Prevenția formării de cheaguri de sânge după intervenția chirurgicală de înlocuire a articulației genunchiului sau șoldului

Continuați cu restul dozelor zilnice de Dabigatran etexilat Teva în același moment al zilei următoare.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Tratamentul cheagurilor de sânge și prevenirea reapariției cheagurilor de sânge la copii

O doză uitată poate fi luată cu până la 6 ore înainte de următoarea doză.

O doză uitată nu mai trebuie luată dacă au rămas mai puțin de 6 ore până la ora de administrare a dozei următoare.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Dacă încetați să luați Dabigatran etexilat Teva

Luați Dabigatran etexilat Teva exact așa cum vi s-a prescris. Nu încetați să luați acest medicament fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră, deoarece riscul de apariție a unui cheag de sânge poate fi crescut dacă opriți tratamentul prea devreme. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă prezentați indigestie după ce ați luat Dabigatran etexilat Teva.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dabigatran etexilat Teva acționează asupra procesului de coagulare a sângelui, de aceea multe reacții adverse se referă la semne precum vânătăi sau sângerări. Pot să apară sângerări majore sau severe, acestea fiind cele mai grave reacții adverse, și, indiferent de locul sângerării, pot avea ca rezultat invaliditate, evenimente care pun viața în pericol sau chiar deces. În unele cazuri aceste sângerări pot să nu fie evidente.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați sângerări care nu se opresc de la sine sau dacă aveți simptome de sângerare excesivă (slăbiciune foarte puternică, oboseală, paloare, amețeli, dureri de cap sau transpirații inexplicabile). Medicul dumneavoastră poate decide să vă țină sub observație atentă sau să vă schimbe medicamentul.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți reacții alergice grave care pot provoca dificultăți în respirație sau amețeli.

Reacțiile adverse posibile sunt enumerate mai jos, grupate în funcție de frecvența apariției.

Prevenția formării de cheaguri de sânge după intervenția chirurgicală de înlocuire a articulației genunchiului sau șoldului

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 utilizatori):

- scădere a cantității de hemoglobină (substanța din globulele roșii) din sânge
- valori anormale ale testelor de laborator pentru evaluarea funcției ficatului

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 utilizatori):

- sângerarea poate apărea la nivelul nasului, în stomac sau intestine, la nivelul penisului/vaginului sau tractului urinar (inclusiv sânge în urină, care colorează urina în roz sau roșu), la nivelul hemoroizilor, din rect, sub piele, în interiorul unei articulații, din cauza sau după o leziune sau după o intervenție chirurgicală
- formare de hematom sau vânătăie care apare după o intervenție chirurgicală
- sânge detectat în materiile fecale prin analiza de laborator
- scădere a numărului de globule roșii din sânge
- scădere a proporției globulelor sangvine
- reacții alergice
- vărsături
- frecvente scaune diareice sau mișcări peristaltice intestinale
- greață (senzație de rău)
- secreție la nivelul răni (scurgere de lichid dintr-o incizie chirurgicală)
- creșterea enzimelor ficatului
- colorarea în galben a pielii sau a albului ochilor din cauza unor probleme ale ficatului sau sângelui

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 utilizatori):

- sângerare
- sângerarea poate apărea în creier, dintr-o incizie chirurgicală, la locul unei injecții sau la locul

- de intrare a unui cateter într-o venă
- secreție de culoarea sângelui la locul de intrare a unui cateter într-o venă
- tuse cu sânge sau spută care conține sânge
- scădere a numărului de trombocite din sânge
- scădere a numărului de globule roșii din sânge după o intervenție chirurgicală
- reacție alergică gravă care produce îngreunarea respirației sau amețeli
- reacție alergică gravă care produce umflarea feței sau a gâtului
- erupție trecătoare pe piele cu aspect de umflături reliefate, de culoare roșu închis, însoțită de mâncărime, cauzată de o reacție alergică
- modificare instantanee a pielii care îi afectează culoarea și aspectul
- mâncărimi
- ulcer la nivelul stomacului sau al intestinelor (inclusiv ulcer la nivelul esofagului)
- inflamații ale esofagului și stomacului
- reflux al sucului gastric din stomac în esofag
- durere de burtă sau de stomac
- indigestie
- dificultate la înghițire
- rană care supurează
- rană care supurează după o intervenție chirurgicală

Cu frecvență necunoscută (frecvență care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- dificultate în respirație sau respirație șuierătoare
- scăderi ale numărului de globule albe din sânge (care ajută la combaterea infecțiilor) sau chiar absența acestora
- căderea părului

Tratamentul cheagurilor de sânge și prevenirea reapariției cheagurilor de sânge la copii

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 utilizatori):

- scădere a numărului de globule roșii din sânge
- scădere a numărului de trombocite din sânge
- erupție trecătoare pe piele cu aspect de umflături reliefate, de culoare roșu închis, însoțită de mâncărime, cauzată de o reacție alergică
- modificare instantanee a pielii care îi afectează culoarea și aspectul
- formare de hematom
- sângerare nazală
- reflux al sucului gastric din stomac în esofag
- vărsături
- greață (senzație de rău)
- frecvente scaune diareice sau mișcări peristaltice intestinale
- indigestie
- căderea părului
- creșterea enzimelor ficatului

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 utilizatori):

- scădere a numărului de globule albe din sânge (care ajută la combaterea infecțiilor)
- sângerarea poate apărea în stomac sau intestine, din creier, din rect, la nivelul penisului/vaginului sau al tractului urinar (inclusiv sânge în urină care colorează urina în roz sau roșu) sau sub piele
- scădere a cantității de hemoglobină (substanța din globulele roșii) din sânge
- scădere a proporției globulelor sangvine
- mâncărimi
- tuse cu sânge sau spută care conține sânge
- durere de burtă sau de stomac
- inflamații ale esofagului și stomacului
- reacții alergice
- dificultate la înghițire

- colorarea în galben a pielii sau a albului ochilor din cauza unor probleme ale ficatului sau sângelui

Cu frecvență necunoscută (frecvență care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- lipsa globulelor albe din sânge (care ajută la combaterea infecțiilor)
- reacție alergică gravă care produce îngreunarea respirației sau amețeli
- reacție alergică gravă care produce umflarea feței sau a gâtului
- dificultate în respirație sau respirație șuierătoare
- sângerare
- sângerarea poate apărea în interiorul unei articulații sau dintr-o leziune, dintr-o incizie chirurgicală sau la locul unei injecții sau la locul de intrare al unui cateter într-o venă
- sângerarea poate apărea la nivelul hemoroizilor
- ulcer la nivelul stomacului sau al intestinelor (inclusiv ulcer la nivelul esofagului)
- valori anormale ale testelor de laborator pentru evaluarea funcției ficatului

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Dabigatran etexilat Teva

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Pentru ambalajele cu blistere: A nu se păstra la temperaturi peste 30° C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Dabigatran etexilat Teva

- Substanța activă este dabigatran etexilat. Fiecare capsulă conține 75 mg dabigatran etexilat (sub formă de mesilat).
- Celelalte componente sunt acid tartric, hidroxipropilceluloză, talc și hipromeloză.
- Capsula conține clorură de potasiu, caragenan, dioxid de titan (E171) și hipromeloză.

Cum arată Dabigatran etexilat Teva și conținutul ambalajului

Dabigatran etexilat Teva 75 mg sunt capsule (aproximativ 18 mm) cu capac alb opac și corp alb opac, umplute cu pelete de culoare galben deschis spre gălbui.

Dabigatran etexilat Teva este disponibil în cutii care conțin 10, 30 sau 60 capsule în blistere din aluminiu-aluminiu.

Dabigatran etexilat Teva este disponibil în cutii conținând 10 x 1, 30 x 1 sau 60 x 1 capsule în blistere din aluminiu, perforate, cu doze unitare.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Germania

Fabricantul

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, N° 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
Spania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A. /AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 2 489 95 85

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Tél: +49 731 402 02

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: (+36) 1 288 6400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 (0) 207 540 7117

Deutschland

ratiopharm GmbH
+49 (0) 731 402 02

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel.: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Hellas A.E.
Τηλ: +30 211 880 5000

Österreich

Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel.: + 34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 (0) 207 540 7117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: + 354 550 3300

Italia

Teva Italia S.r.l
Tel.: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 211 880 5000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666
LVRA@teva.lt

Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o
Telephone: +421257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 (0)42 12 11 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 (0) 207 540 7117

Acest prospect a fost aprobat în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

Prospect: Informații pentru pacient

Dabigatran etexilat Teva 110 mg capsule dabigatran etexilat

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Dabigatran etexilat Teva și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Dabigatran etexilat Teva
3. Cum să luați Dabigatran etexilat Teva
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Dabigatran etexilat Teva
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Dabigatran etexilat Teva și pentru ce se utilizează

Dabigatran etexilat Teva conține substanța activă dabigatran etexilat și aparține unui grup de medicamente numit anticoagulante. Acționează prin blocarea unei substanțe din corp care este implicată în formarea cheagurilor de sânge.

Dabigatran etexilat Teva este utilizat la adulți pentru:

- prevenirea formării cheagurilor de sânge în vene după intervenția chirurgicală de înlocuire a articulației genunchiului sau șoldului.
- prevenirea apariției cheagurilor de sânge la nivelul creierului (accident vascular cerebral) și al altor vase de sânge din corp, dacă aveți o formă de ritm neregulat al inimii, numit fibrilație atrială non-valvulară și cel puțin un factor de risc suplimentar.
- tratamentul cheagurilor de sânge formate în venele de la nivelul picioarelor și plămânilor și pentru prevenirea reapariției acestor cheaguri de sânge în venele de la nivelul picioarelor și plămânilor.

Dabigatran etexilat Teva este utilizat la copii pentru:

- tratarea cheagurilor de sânge și prevenirea reapariției cheagurilor de sânge.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Dabigatran etexilat Teva

Nu luați Dabigatran etexilat Teva

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la dabigatran etexilat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți insuficiență renală severă.
- dacă sângerați în acest moment.

- dacă suferiți de o afecțiune a unui organ, care crește riscul de apariție a unei sângerări grave (de exemplu ulcer la stomac, o leziune sau sângerare la nivelul creierului, o intervenție chirurgicală recentă la nivelul creierului sau al ochilor).
- dacă aveți predispoziție crescută pentru sângerare. Aceasta poate fi din naștere (congenitală), de cauză necunoscută (spontană) sau din cauza altor medicamente.
- dacă luați medicamente pentru prevenirea coagulării sângelui (de exemplu warfarină, rivaroxaban, apixaban sau heparină), cu excepția schimbării tratamentului anticoagulant, dacă aveți o linie venoasă sau arterială prin care se administrează heparină pentru a o menține funcțională sau în timp ce bătăile inimii dumneavoastră sunt readuse la normal printr-o procedură numită ablație prin cateter pentru fibrilația atrială.
- dacă aveți insuficiență hepatică severă sau o afecțiune a ficatului care poate cauza moartea.
- dacă luați ketoconazol sau itraconazol pe cale orală, medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice.
- dacă luați ciclosporină pe cale orală, un medicament care previne respingerea organelor după transplant.
- dacă luați dronedaronă, un medicament utilizat pentru a trata bătăile anormale ale inimii.
- dacă luați un medicament care conține o combinație de glecaprevir și pibrentasvir, un medicament antiviral utilizat pentru a trata hepatita C.
- dacă ați primit o valvă cardiacă artificială care necesită subțierea permanentă a sângelui.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Dabigatran etexilat Teva adresați-vă medicului dumneavoastră. Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă pe parcursul tratamentului cu acest medicament ați avut simptome sau dacă trebuie să vi se efectueze o operație.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut orice boală sau afecțiune, mai ales oricare dintre cele incluse în lista următoare:

- dacă aveți un risc crescut de sângerare, de exemplu:
 - dacă ați avut sângerări recente.
 - dacă ați suferit în ultima lună o înlăturare chirurgicală a unui fragment de țesut (biopsie).
 - dacă ați avut o rană gravă (de exemplu fractură osoasă, traumatism cranian sau orice rană care a necesitat intervenție chirurgicală).
 - dacă aveți vreo afecțiune inflamatorie a esofagului sau a stomacului.
 - dacă aveți probleme cu refluxul sucului gastric din stomac în esofag.
 - dacă utilizați medicamente care pot crește riscul sângerării. Vezi „Dabigatran etexilat Teva împreună cu alte medicamente” mai jos.
 - dacă luați medicamente antiinflamatoare cum sunt diclofenac, ibuprofen, piroxicam.
 - dacă aveți o infecție a inimii (endocardită bacteriană).
 - dacă știți că aveți o funcție redusă a rinichilor sau că sunteți deshidratat (simptomele includ senzația de sete și eliminarea unui volum redus de urină de culoare mai închisă (concentrată)/cu spumă).
 - dacă aveți vârsta peste 75 ani.
 - dacă sunteți un pacient adult și aveți o greutate corporală de 50 kg sau mai puțin.
 - numai în cazul utilizării la copii: în cazul în care copilul are o infecție la nivelul creierului sau al zonei din jurul acestuia.
- dacă ați făcut un infarct miocardic sau ați fost diagnosticat cu afecțiuni ce cresc riscul de a face un infarct miocardic.
- dacă aveți o afecțiune a ficatului care este asociată cu modificări ale testelor de sânge. Utilizarea acestui medicament nu este recomandată în acest caz.

Aveți grijă deosebită cu Dabigatran etexilat Teva

- dacă este necesar să vi se efectueze o intervenție chirurgicală:
În acest caz administrarea Dabigatran etexilat Teva va trebui oprită temporar din cauza unui risc crescut de sângerare pe parcursul sau imediat după intervenția chirurgicală. Este foarte important să luați Dabigatran etexilat Teva înainte și după intervenția chirurgicală exact la momentele la care vă spune medicul dumneavoastră.
- dacă o intervenție chirurgicală presupune introducerea unui cateter sau administrarea unei injecții la nivelul coloanei dumneavoastră vertebrale (de exemplu pentru anestezie epidurală sau rahidiană sau pentru reducerea durerii):
 - este foarte important să luați Dabigatran etexilat Teva înainte și după intervenția chirurgicală exact la momentele la care vă spune medicul dumneavoastră.
 - spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă resimțiți amorțeală sau slăbiciune la nivelul picioarelor sau aveți probleme cu intestinul sau cu vezica urinară după terminarea anesteziei, deoarece este necesară asistență medicală de urgență.
- dacă ați căzut sau v-ați rănit în timpul tratamentului, în special dacă v-ați lovit la cap. Solicitați asistență medicală imediat. Medicul dumneavoastră poate fi nevoit să vă facă un control, deoarece puteți avea un risc crescut de sângerare.
- dacă știți că aveți o boală numită sindrom antifosfolipidic (o afecțiune a sistemului imunitar care determină un risc mărit de cheaguri de sânge), spuneți-i medicului dumneavoastră, care va hotărî dacă poate fi necesară schimbarea tratamentului.

Dabigatran etexilat Teva împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. **Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră, înainte de a lua Dabigatran etexilat Teva, în special dacă luați unul dintre medicamentele enumerate mai jos:**

- medicamente care reduc coagularea sângelui (de exemplu warfarină, fenprocumonă, acenocumarol, heparină, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban, acid acetilsalicilic)
- medicamente pentru tratamentul infecțiilor fungice (de exemplu ketoconazol, itraconazol), cu excepția cazurilor în care acestea sunt aplicate numai la nivelul pielii
- medicamente pentru tratamentul bătailor anormale ale inimii (de exemplu amiodaronă, dronedaronă, chinidină, verapamil)
Dacă luați medicamente care conțin amiodaronă, chinidină sau verapamil, medicul dumneavoastră vă poate spune să utilizați o doză redusă de Dabigatran etexilat Teva, în funcție de afecțiune pentru care medicamentul v-a fost prescris. Vezi pct. 3.
- medicamente care previn respingerea organelor după transplant (de exemplu tacrolimus, ciclosporină)
- un medicament care conține o combinație de glecaprevir și pibrentasvir (un medicament antiviral utilizat pentru a trata hepatita C)
- medicamente antiinflamatoare și analgezice (de exemplu acid acetilsalicilic, ibuprofen, diclofenac)
- sunătoare, un medicament pe bază de plante pentru tratamentul depresiei
- medicamente antidepresive numite inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei sau inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei și norepinefrinei
- rifampicină sau claritromicină (două antibiotice)
- medicamente antivirale pentru tratamentul SIDA (de exemplu ritonavir)
- anumite medicamente pentru tratamentul epilepsiei (de exemplu carbamazepină, fenitoină)

Sarcina și alăptarea

Efectele Dabigatran etexilat Teva asupra sarcinii și asupra fătului nu sunt cunoscute. Nu trebuie să utilizați acest medicament în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul vă spune că îl puteți utiliza în siguranță. Dacă sunteți femeie și aveți vârsta la care puteți rămâne gravidă, trebuie

să evitați să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Dabigatran etexilat Teva.
Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Dabigatran etexilat Teva.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dabigatran etexilat Teva nu are efecte cunoscute asupra conducerii vehiculelor și a folosirii utilajelor.

3. Cum să luați Dabigatran etexilat Teva

Dabigatran etexilat Teva capsule poate fi utilizat la adulți și copii cu vârsta de 8 ani și peste, care pot înghiți capsulele întregi.

- Alte forme farmaceutice pot fi mai adecvate pentru administrarea la această populație, cum ar fi granulele drajefiate, care pot fi utilizate la copiii cu vârsta sub 12 ani, de îndată ce copilul este capabil să înghită alimente moi.

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Luați Dabigatran etexilat Teva așa cum vi s-a recomandat pentru următoarele indicații:

Prevenția formării de cheaguri de sânge după intervenția chirurgicală de înlocuire a articulației genunchiului sau șoldului

Doza recomandată de Dabigatran etexilat Teva este **220 mg o dată pe zi** (prin administrarea a 2 capsule de 110 mg).

Dacă **funcția rinichilor dumneavoastră este redusă** la mai mult de jumătate sau dacă aveți **75 de ani sau mai mult**, doza recomandată este de **150 mg o dată pe zi** (prin administrarea a 2 capsule de 75 mg).

Dacă luați medicamente care conțin **amiodaronă, chinidină sau verapamil**, doza recomandată este de **150 mg o dată pe zi** (prin administrarea a 2 capsule de 75 mg).

Dacă luați **medicamente care conțin verapamil și funcția rinichilor dumneavoastră este redusă** cu mai mult de jumătate trebuie să vi se administreze o doză redusă de **75 mg** Dabigatran etexilat Teva, deoarece poate crește riscul de apariție a sângerărilor.

În cazul ambelor tipuri de intervenții chirurgicale tratamentul nu trebuie început dacă sunt sângerări la locul operației. Dacă tratamentul nu poate fi început decât a doua zi după intervenția chirurgicală, tratamentul trebuie început cu 2 capsule, o dată pe zi.

După intervenția chirurgicală de înlocuire a articulației genunchiului

Trebuie să începeți tratamentul cu Dabigatran etexilat Teva la 1-4 ore de la terminarea intervenției chirurgicale, luând osingură capsulă. După aceea, trebuie să luați două capsule o dată pe zi, timp de 10 zile.

După intervenția chirurgicală de înlocuire a articulației șoldului

Trebuie să începeți tratamentul cu Dabigatran etexilat Teva la 1-4 ore de la terminarea intervenției chirurgicale, luând osingură capsulă. După aceea, trebuie să luați două capsule o dată pe zi, timp de 28-35 zile.

Prevenția infundării vaselor de sânge de la nivelul creierului sau din corp prin formarea de cheaguri de sânge după ritmuri anormale de bătaie ale inimii și tratamentul cheagurilor de sânge formate în venele de la nivelul picioarelor și plămânilor, inclusiv prevenția reapariției acestor cheaguri de sânge în venele de la nivelul picioarelor și plămânilor

Doza recomandată de Dabigatran etexilat Teva este de 300 mg prin administrarea **unei capsule de 150 mg de două ori pe zi**.

Dacă aveți vârsta de **80 de ani sau mai mult**, doza recomandată este de 220 mg prin administrarea **unei capsule de 110 mg de două ori pe zi**.

Dacă luați **medicamente care conțin verapamil**, trebuie să luați o doză mai mică de Dabigatran etexilat Teva, de 220 mg, prin administrarea **unei capsule de 110 mg de două ori pe zi**, deoarece riscul de sângerare poate fi crescut.

Dacă aveți un **risc potențial mai mare de sângerare**, medicul dumneavoastră poate decide să vă prescrie o doză de 220 mg prin administrarea **unei capsule de 110 mg de două ori pe zi**.
Puteți continua să luați acest medicament dacă este necesar ca bătăile inimii dumneavoastră să fie readuse la normal printr-o procedură numită cardioversie. Luați Dabigatran etexilat Teva așa cum v-a spus medicul dumneavoastră.

Dacă un dispozitiv medical (stent) a fost plasat într-un vas de sânge pentru a-l menține deschis, printr-o procedură numită intervenție coronariană percutanată cu montare de stent, puteți fi tratat cu Dabigatran etexilat Teva după ce medicul dumneavoastră decide că s-a obținut controlul normal al coagulării sângelui. Luați Dabigatran etexilat Teva așa cum v-a spus medicul dumneavoastră.

Tratamentul cheagurilor de sânge și prevenirea reapariției cheagurilor de sânge la copii

Dabigatran etexilat Teva trebuie luat de două ori pe zi, o doză dimineața și o doză seara, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Intervalul dintre doze trebuie să fie, pe cât posibil, 12 ore.

Doza recomandată depinde de greutate și de vârstă. Medicul dumneavoastră va stabili doza corectă. Medicul dumneavoastră poate ajusta doza pe măsură ce tratamentul avansează. Continuați să utilizați toate celelalte medicamente, mai puțin dacă medicul dumneavoastră vă spune să încetați să utilizați vreunul dintre ele.

Tabelul 1 prezintă dozele unice și totale zilnice de Dabigatran etexilat Teva în miligrame (mg). Dozele depind de greutatea în kilograme (kg) și vârsta în ani a pacientului.

Tabelul 1: Tabel de administrare pentru Dabigatran etexilat Teva capsule

Combinatii de greutate/vârstă		Doza unică în mg	Doza totală zilnică în mg
Greutatea în kg	Vârsta în ani		
între 11 și sub 13 kg	între 8 și sub 9 ani	75	150
între 13 și sub 16 kg	între 8 și sub 11 ani	110	220
între 16 și sub 21 kg	între 8 și sub 14 ani	110	220
între 21 și sub 26 kg	între 8 și sub 16 ani	150	300
între 26 și sub 31 kg	între 8 și sub 18 ani	150	300
între 31 și sub 41 kg	între 8 și sub 18 ani	185	370
între 41 și sub 51 kg	între 8 și sub 18 ani	220	440
între 51 și sub 61 kg	între 8 și sub 18 ani	260	520
între 61 și sub 71 kg	între 8 și sub 18 ani	300	600
între 71 și sub 81 kg	între 8 și sub 18 ani	300	600
81 kg sau mai mult	între 10 și sub 18 ani	300	600

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

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

Cum să luați Dabigatran etexilat Teva

Dabigatran etexilat Teva poate fi administrat cu sau fără alimente. Capsula trebuie înghițită întreagă, cu un pahar cu apă, pentru a asigura transferul către stomac. Nu spargeți, nu mestecați sau goliți de granule capsulele, deoarece acest lucru poate crește riscul de sângerare.

Înlocuirea tratamentului anticoagulant

Nu schimbați tratamentul cu anticoagulante fără îndrumări specifice din partea medicului dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Dabigatran etexilat Teva decât trebuie

O cantitate prea mare din acest medicament crește riscul de sângerare. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă ați luat prea multe capsule. Sunt disponibile opțiuni specifice de tratament.

Dacă uitați să luați Dabigatran etexilat Teva

Prevenția formării de cheaguri de sânge după intervenția chirurgicală de înlocuire a articulației genunchiului sau șoldului

Continuați cu restul dozelor zilnice de Dabigatran etexilat Teva în același moment al zilei următoare. Nu luați o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Utilizarea la adulți: Prevenția înfundării vaselor de sânge de la nivelul creierului sau din corp prin formarea de cheaguri de sânge după ritmuri anormale de bătaie ale inimii și tratamentul cheagurilor de sânge formate în venele de la nivelul picioarelor și plămânilor, inclusiv prevenția reparației acestor cheaguri de sânge în venele de la nivelul picioarelor și plămânilor

Utilizarea la copii: Tratamentul cheagurilor de sânge și prevenirea reparației cheagurilor de sânge

O doză uitată poate fi luată cu până la 6 ore înainte de următoarea doză.

O doză uitată nu mai trebuie luată dacă au rămas mai puțin de 6 ore până la ora de administrare a dozei următoare. Nu luați o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Dacă încetați să luați Dabigatran etexilat Teva

Luați Dabigatran etexilat Teva exact așa cum vi s-a prescris. Nu încetați să luați acest medicament fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră, deoarece riscul de apariție a unui cheag de sânge poate fi crescut dacă opriți tratamentul prea devreme. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă prezentați indigestie după ce ați luat Dabigatran etexilat Teva.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dabigatran etexilat Teva acționează asupra procesului de coagulare a sângelui, de aceea multe reacții adverse se referă la semne precum vânătăi sau sângerări. Pot să apară sângerări majore sau severe, acestea fiind cele mai grave reacții adverse, și, indiferent de locul sângerării, pot avea ca rezultat invaliditate, evenimente care pun viața în pericol sau chiar deces. În unele cazuri aceste sângerări pot să nu fie evidente.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați sângerări care nu se opresc de la sine sau dacă aveți simptome de sângerare excesivă (slăbiciune foarte puternică, oboseală, paloare, amețeli,

dureri de cap sau transpirații inexplicabile). Medicul dumneavoastră poate decide să vă țină sub observație atentă sau să vă schimbe medicamentul.
Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți reacții alergice grave care pot provoca dificultăți în respirație sau amețeli.
Reacțiile adverse posibile sunt enumerate mai jos, grupate în funcție de frecvența apariției.

Prevenția formării de cheaguri de sânge după intervenția chirurgicală de înlocuire a articulației genunchiului sau șoldului

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 utilizatori):

- scădere a cantității de hemoglobină (substanța din globulele roșii) din sânge
- valori anormale ale testelor de laborator pentru evaluarea funcției ficatului

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 utilizatori):

- sângerarea poate apărea la nivelul nasului, în stomac sau intestine, la nivelul penisului/vaginului sau tractului urinar (inclusiv sânge în urină care colorează urina în roz sau roșu), la nivelul hemoroizilor, din rect, sub piele, în interiorul unei articulații, din cauza sau după o leziune sau după o intervenție chirurgicală
- formare de hematom sau vânătăie care apare după o intervenție chirurgicală
- sânge detectat în materiile fecale prin analiza de laborator
- scădere a numărului de globule roșii din sânge
- scădere a proporției globulelor sangvine
- reacții alergice
- vărsături
- frecvente scaune diareice sau mișcări peristaltice intestinale
- greață (senzație de rău)
- secreție la nivelul răni (scurgere de lichid dintr-o incizie chirurgicală)
- creșterea enzimelor ficatului
- colorarea în galben a pielii sau a albului ochilor din cauza unor probleme ale ficatului sau sângelui

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 utilizatori):

- sângerare
- sângerarea poate apărea în creier, dintr-o incizie chirurgicală, la locul unei injecții sau la locul de intrare a unui cateter într-o venă
- secreție de culoarea sângelui la locul de intrare a unui cateter într-o venă
- tuse cu sânge sau spută care conține sânge
- scădere a numărului de trombocite din sânge
- scădere a numărului de globule roșii din sânge după o intervenție chirurgicală
- reacție alergică gravă care produce îngreunarea respirației sau amețeli
- reacție alergică gravă care produce umflarea feței sau a gâtului
- erupție trecătoare pe piele cu aspect de umflături reliefate, de culoare roșu închis, însoțită de mâncărime, cauzată de o reacție alergică
- modificare instantanee a pielii care îi afectează culoarea și aspectul
- mâncărimi
- ulcer la nivelul stomacului sau al intestinelor (inclusiv ulcer la nivelul esofagului)
- inflamații ale esofagului și stomacului
- reflux al sucului gastric din stomac în esofag
- durere de burtă sau de stomac
- indigestie
- dificultate la înghițire
- rană care supurează
- rană care supurează după o intervenție chirurgicală

Cu frecvență necunoscută (frecvență care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- dificultate în respirație sau respirație șuierătoare
- scăderi ale numărului de globule albe din sânge (care ajută la combaterea infecțiilor) sau chiar absența acestora
- căderea părului

Prevenția înfundării vaselor de sânge de la nivelul creierului sau din corp prin cheaguri de sânge formate în urma unor ritmuri anormale de bătaie ale inimii

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 utilizatori):

- sângerarea poate apărea la nivelul nasului, în stomac sau intestine, la nivelul penisului/vaginului sau tractului urinar (inclusiv sânge în urină care colorează urina în roz sau roșu) sau sub piele
- scădere a numărului de globule roșii din sânge
- durere de burtă sau de stomac
- indigestie
- frecvente scaune diareice sau mișcări peristaltice intestinale
- stare de rău

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 utilizatori):

- sângerări
- sângerarea poate apărea la nivelul hemoroizilor, din rect sau la nivelul creierului
- formare de hematom
- tuse cu sânge sau spută care conține sânge
- scădere a numărului de trombocite din sânge
- scădere a cantității de hemoglobină (substanța din globulele roșii) din sânge
- reacții alergice
- modificare instantanee a pielii care îi afectează culoarea și aspectul
- mâncărimi
- ulcer la nivelul stomacului sau al intestinelor (inclusiv ulcer la nivelul esofagului)
- inflamații ale esofagului și stomacului
- reflux al sucului gastric din stomac în esofag
- vărsături
- dificultate la înghițire
- valori anormale ale testelor de laborator pentru evaluarea funcției ficatului

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 utilizatori):

- sângerarea poate apărea în interiorul unei articulații, dintr-o incizie chirurgicală, dintr-o leziune sau la locul unei injecții sau la locul de intrare al unui cateter într-o venă
- reacție alergică gravă care produce îngreunarea respirației sau amețeli
- reacție alergică gravă care produce umflarea feței sau a gâtului
- erupție trecătoare pe piele cu aspect de umflături reliefate, de culoare roșu închis, însoțită de mâncărime, cauzată de o reacție alergică
- scădere a proporției globulelor sangvine
- creșterea enzimelor ficatului
- colorarea în galben a pielii sau a albului ochilor din cauza unor probleme ale ficatului sau sângelui

Cu frecvență necunoscută (frecvență care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- dificultate în respirație sau respirație șuierătoare
- scăderi ale numărului de globule albe din sânge (care ajută la combaterea infecțiilor) sau chiar absența acestora
- căderea părului

Într-un studiu clinic, numărul atacurilor de cord apărute după administrarea Dabigatran etexilat Teva a fost numeric mai mare decât la administrarea de warfarină. Incidența totală a fost însă mică.

Tratamentul cheagurilor de sânge formate în venele de la nivelul picioarelor și plămânilor, inclusiv prevenția reapariției acestor cheaguri de sânge în venele de la nivelul picioarelor și/sau plămânilor

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 utilizatori):

- sângerarea poate apărea la nivelul nasului, în stomac sau intestine, din rect, la nivelul penisului/vaginului sau al tractului urinar (inclusiv sânge în urină care colorează urina în roz sau roșu) sau sub piele
- indigestie

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 utilizatori):

- sângerări
- sângerarea poate apărea la nivelul unei articulații sau al unei leziuni
- sângerarea poate apărea la nivelul hemoroizilor
- scădere a numărului de globule roșii din sânge
- formare de hematom
- tuse cu sânge sau spută care conține sânge
- reacții alergice
- modificare instantanee a pielii care îi afectează culoarea și aspectul
- mâncărimi
- ulcer la nivelul stomacului sau al intestinelor (inclusiv ulcer la nivelul esofagului)
- inflamații ale esofagului și stomacului
- reflux al sucului gastric din stomac în esofag
- greață (senzație de rău)
- vărsături
- durere de burtă sau de stomac
- frecvente scaune diareice sau mișcări peristaltice intestinale
- valori anormale ale testelor de laborator pentru evaluarea funcției ficatului
- creșterea enzimelor ficatului

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 utilizatori):

- sângerarea poate apărea de la nivelul unei incizii chirurgicale sau al locului administrării unei injecții sau al locului de introducere a unui cateter într-o venă sau la nivelul creierului
- scădere a numărului de trombocite din sânge
- reacție alergică gravă care produce îngreunarea respirației sau amețeli
- reacție alergică gravă care produce umflarea feței sau a gâtului
- erupție trecătoare pe piele cu aspect de umflături reliefate, de culoare roșu închis, însoțită de mâncărime, cauzată de o reacție alergică
- dificultate la înghițire

Cu frecvență necunoscută (frecvență care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- dificultate în respirație sau respirație șuierătoare
- scădere a cantității de hemoglobină (substanța din globulele roșii) din sânge
- scădere a proporției globulelor sangvine
- scăderi ale numărului de globule albe din sânge (care ajută la combaterea infecțiilor) sau chiar absența acestora
- colorarea în galben a pielii sau a albului ochilor din cauza unor probleme ale ficatului sau sângelui
- căderea părului

În programul de studiu, numărul atacurilor de cord apărute după administrarea Dabigatran etexilat Teva a fost numeric mai mare decât la administrarea de warfarină. Incidența totală a fost însă mică. Nu a fost observat un dezechilibru al ratei atacurilor de cord la pacienții tratați cu dabigatran față de pacienții tratați cu placebo.

Tratamentul cheagurilor de sânge și prevenirea reapariției cheagurilor de sânge la copii

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 utilizatori):

- scădere a numărului de globule roșii din sânge
- scădere a numărului de trombocite din sânge
- erupție trecătoare pe piele cu aspect de umflături reliefate, de culoare roșu închis, însoțită de mâncărime, cauzată de o reacție alergică
- modificare instantanee a pielii care îi afectează culoarea și aspectul
- formare de hematom
- sângerare nazală
- reflux al sucului gastric din stomac în esofag
- vărsături

- greață (senzație de rău)
- frecvente scaune diareice sau mișcări peristaltice intestinale
- indigestie
- căderea părului
- creșterea enzimelor ficatului

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 utilizatori):

- scădere a numărului de globule albe din sânge (care ajută la combaterea infecțiilor)
- sângerarea poate apărea în stomac sau intestine, din creier, din rect, la nivelul penisului/vaginului sau al tractului urinar (inclusiv sânge în urină care colorează urina în roz sau roșu) sau sub piele
- scădere a cantității de hemoglobină (substanța din globulele roșii) din sânge
- scădere a proporției globulelor sangvine
- mâncărimi
- tuse cu sânge sau spută care conține sânge
- durere de burtă sau de stomac
- inflamații ale esofagului și stomacului
- reacții alergice
- dificultate la înghițire
- colorarea în galben a pielii sau a albului ochilor din cauza unor probleme ale ficatului sau sângelui

Cu frecvență necunoscută (frecvență care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- lipsa globulelor albe din sânge (care ajută la combaterea infecțiilor)
- reacție alergică gravă care produce îngreunarea respirației sau amețeli
- reacție alergică gravă care produce umflarea feței sau a gâtului
- dificultate în respirație sau respirație șuierătoare
- sângerare
- sângerarea poate apărea în interiorul unei articulații sau dintr-o leziune, dintr-o incizie chirurgicală sau la locul unei injecții sau la locul de intrare al unui cateter într-o venă
- sângerarea poate apărea la nivelul hemoroizilor
- ulcer la nivelul stomacului sau al intestinelor (inclusiv ulcer la nivelul esofagului)
- valori anormale ale testelor de laborator pentru evaluarea funcției ficatului

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Dabigatran etexilat Teva

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Pentru ambalajele cu blistere: A nu se păstra la temperaturi peste 30° C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Dabigatran etexilat Teva

- Substanța activă este dabigatran. Fiecare capsulă conține 110 mg dabigatran etexilat (sub formă de mesilat).
- Celelalte componente sunt acid tartric, hidroxipropilceluloză, talc și hipromeloză.
- Capsula conține carmin de indigo (E132), clorură de potasiu, caragenan, dioxid de titan (E171) și hipromeloză.

Cum arată Dabigatran etexilat Teva și conținutul ambalajului

Dabigatran etexilat Teva 110 mg sunt capsule (aproximativ 19 mm) cu un capac opac albastru deschis și corp opac albastru deschis, umplut cu pelete alb-gălbui.

Dabigatran etexilat Teva este disponibil în cutii care conțin 10, 30, 60 sau 180 capsule în blistere din aluminiu-aluminiu.

Dabigatran etexilat Teva este disponibil în cutii conținând 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 sau 180 x 1 capsule în blistere din aluminiu, perforate, cu doze unitare.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Germania

Fabricantul

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, N° 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
Spania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A. /AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 2 489 95 85

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Tél: +49 731 402 02

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: (+36) 1 288 6400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 (0) 207 540 7117

Deutschland

ratiopharm GmbH

Nederland

Teva Nederland B.V.

+49 (0) 731 402 02

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel.: +372 6610801

Ελλάδα

Teva Hellas A.E.
Τηλ: +30 211 880 5000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel.: + 34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 (0) 207 540 7117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: + 354 550 3300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel.: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 211 880 5000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666
LVRA@teva.lt

Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o
Telephone: +421257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 (0)42 12 11 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 (0) 207 540 7117

Acest prospect a fost aprobat în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

Prospect: Informații pentru pacient

Dabigatran etexilat Teva 150 mg capsule dabigatran etexilat

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Dabigatran etexilat Teva și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Dabigatran etexilat Teva
3. Cum să luați Dabigatran etexilat Teva
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Dabigatran etexilat Teva
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Dabigatran etexilat Teva și pentru ce se utilizează

Dabigatran etexilat Teva conține substanța activă dabigatran etexilat și aparține unui grup de medicamente numit anticoagulante. Acționează prin blocarea unei substanțe din corp care este implicată în formarea cheagurilor de sânge.

Dabigatran etexilat Teva este utilizat la adulți pentru:

- prevenirea apariției cheagurilor de sânge la nivelul creierului (accident vascular cerebral) și al altor vase de sânge din corp, dacă aveți o formă de ritm neregulat al inimii, numit fibrilație atrială non-valvulară și cel puțin un factor de risc suplimentar.
- tratamentul cheagurilor de sânge formate în venele de la nivelul picioarelor și plămânilor și pentru prevenirea reapariției acestor cheaguri de sânge în venele de la nivelul picioarelor și plămânilor.

Dabigatran etexilat Teva este utilizat la copii pentru:

- tratarea cheagurilor de sânge și prevenirea reapariției cheagurilor de sânge.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Dabigatran etexilat Teva

Nu luați Dabigatran etexilat Teva

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la dabigatran etexilat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți insuficiență renală severă.
- dacă sângerați în acest moment.
- dacă suferiți de o afecțiune a unui organ, care crește riscul de apariție a unei sângerări grave (de exemplu ulcer la stomac, o leziune sau sângerare la nivelul creierului, o intervenție chirurgicală recentă la nivelul creierului sau al ochilor).
- dacă aveți predispoziție crescută pentru sângerare. Aceasta poate fi din naștere (congenitală), de

- cauză necunoscută (spontană) sau din cauza altor medicamente.
- dacă luați medicamente pentru prevenirea coagulării sângelui (de exemplu warfarină, rivaroxaban, apixaban sau heparină), cu excepția schimbării tratamentului anticoagulant, dacă aveți o linie venoasă sau arterială prin care se administrează heparină pentru a o menține funcțională sau în timp ce bătaile inimii dumneavoastră sunt readuse la normal printr-o procedură numită ablație prin cateter pentru fibrilația atrială.
- dacă aveți insuficiență hepatică severă sau o afecțiune a ficatului care poate cauza moartea.
- dacă luați ketoconazol sau itraconazol pe cale orală, medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice.
- dacă luați ciclosporină pe cale orală, un medicament care previne respingerea organelor după transplant.
- dacă luați dronedaronă, un medicament utilizat pentru a trata bătaile anormale ale inimii.
- dacă luați un medicament care conține o combinație de glecaprevir și pibrentasvir, un medicament antiviral utilizat pentru a trata hepatita C.
- dacă ați primit o valvă cardiacă artificială care necesită subțierea permanentă a sângelui.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Dabigatran etexilat Teva adresați-vă medicului dumneavoastră. Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă pe parcursul tratamentului cu acest medicament ați avut simptome sau dacă trebuie să vi se efectueze o operație.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut orice boală sau afecțiune, mai ales oricare dintre cele incluse în lista următoare:

- dacă aveți un risc crescut de sângerare, de exemplu:
 - dacă ați avut sângerări recente.
 - dacă ați suferit în ultima lună o înlăturare chirurgicală a unui fragment de țesut (biopsie).
 - dacă ați avut o rană gravă (de exemplu fractură osoasă, traumatism cranian sau orice rană care a necesitat intervenție chirurgicală).
 - dacă aveți vreo afecțiune inflamatorie a esofagului sau a stomacului.
 - dacă aveți probleme cu refluxul sucului gastric din stomac în esofag.
 - dacă utilizați medicamente care pot crește riscul sângerării. Vezi „Dabigatran etexilat Teva împreună cu alte medicamente” mai jos.
 - dacă luați medicamente antiinflamatoare cum sunt diclofenac, ibuprofen, piroxicam.
 - dacă aveți o infecție a inimii (endocardită bacteriană).
 - dacă știți că aveți o funcție redusă a rinichilor sau că sunteți deshidratat (simptomele includ senzația de sete și eliminarea unui volum redus de urină de culoare mai închisă (concentrată)/cu spumă).
 - dacă aveți vârsta peste 75 ani.
 - dacă sunteți un pacient adult și aveți o greutate corporală de 50 kg sau mai puțin.
 - numai în cazul utilizării la copii: în cazul în care copilul are o infecție la nivelul creierului sau al zonei din jurul acestuia.
- dacă ați făcut un infarct miocardic sau ați fost diagnosticat cu afecțiuni ce cresc riscul de a face un infarct miocardic.
- dacă aveți o afecțiune a ficatului care este asociată cu modificări ale testelor de sânge. Utilizarea acestui medicament nu este recomandată în acest caz.

Aveți grijă deosebită cu Dabigatran etexilat Teva

- dacă este necesar să vi se efectueze o intervenție chirurgicală:
În acest caz administrarea Dabigatran etexilat Teva va trebui oprită temporar din cauza unui risc crescut de sângerare pe parcursul sau imediat după intervenția chirurgicală. Este foarte important să luați Dabigatran etexilat Teva înainte și după intervenția chirurgicală exact la momentele la care vă spune medicul dumneavoastră.

- dacă o intervenție chirurgicală presupune introducerea unui cateter sau administrarea unei injecții la nivelul coloanei dumneavoastră vertebrale (de exemplu pentru anestezie epidurală sau rahidiană sau pentru reducerea durerii):
 - este foarte important să luați Dabigatran etexilat Teva înainte și după intervenția chirurgicală exact la momentele la care vă spune medicul dumneavoastră.
 - spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă resimțiți amorțeală sau slăbiciune la nivelul picioarelor sau aveți probleme cu intestinul sau cu vezica urinară după terminarea anesteziei, deoarece este necesară asistență medicală de urgență.
- dacă ați căzut sau v-ați rănit în timpul tratamentului, în special dacă v-ați lovit la cap. Solicitați asistență medicală imediat. Medicul dumneavoastră poate fi nevoit să vă facă un control, deoarece puteți avea un risc crescut de sângerare.
- dacă știți că aveți o boală numită sindrom antifosfolipidic (o afecțiune a sistemului imunitar care determină un risc mărit de cheaguri de sânge), spuneți-i medicului dumneavoastră, care va hotărî dacă poate fi necesară schimbarea tratamentului.

Dabigatran etexilat Teva împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. **Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră, înainte de a lua Dabigatran etexilat Teva, în special dacă luați unul dintre medicamentele enumerate mai jos:**

- medicamente care reduc coagularea sângelui (de exemplu warfarină, fenprocumonă, acenocumarol, heparină, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban, acid acetilsalicilic)
- medicamente pentru tratamentul infecțiilor fungice (de exemplu ketoconazol, itraconazol), cu excepția cazurilor în care acestea sunt aplicate numai la nivelul pielii
- medicamente pentru tratamentul bățăilor anormale ale inimii (de exemplu amiodaronă, dronedaronă, chinidină, verapamil)
Dacă luați medicamente care conțin verapamil, medicul dumneavoastră vă poate spune să utilizați o doză redusă de Dabigatran etexilat Teva, în funcție de afecțiunea pentru care medicamentul v-a fost prescris. Vezi pct. 3.
- medicamente care previn respingerea organelor după transplant (de exemplu tacrolimus, ciclosporină)
- un medicament care conține o combinație de glecaprevir și pibrentasvir (un medicament antiviral utilizat pentru a trata hepatita C)
- medicamente antiinflamatoare și analgezice (de exemplu acid acetilsalicilic, ibuprofen, diclofenac)
- sunătoare, un medicament pe bază de plante pentru tratamentul depresiei
- medicamente antidepresive numite inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei sau inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei și norepinefrinei
- rifampicină sau claritromicină (două antibiotice)
- medicamente antivirale pentru tratamentul SIDA (de exemplu ritonavir)
- anumite medicamente pentru tratamentul epilepsiei (de exemplu carbamazepină, fenitoină)

Sarcina și alăptarea

Efectele Dabigatran etexilat Teva asupra sarcinii și asupra fătului nu sunt cunoscute. Nu trebuie să utilizați acest medicament în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul vă spune că îl puteți utiliza în siguranță. Dacă sunteți femeie și aveți vârsta la care puteți rămâne gravidă, trebuie să evitați să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Pr Dabigatran etexilat Teva adaxa.

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Dabigatran etexilat Teva.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dabigatran etexilat Teva nu are efecte cunoscute asupra conducerii vehiculelor și a folosirii utilajelor.

3. Cum să luați Dabigatran etexilat Teva

Dabigatran etexilat Teva capsule poate fi utilizat la adulți și copii cu vârsta de 8 ani și peste, care pot înghiți capsulele întregi.

- Alte forme farmaceutice pot fi mai adecvate pentru administrarea la această populație, cum ar fi granulele drajefiate, care pot fi utilizate la copiii cu vârsta sub 12 ani, de îndată ce copilul este capabil să înghită alimente moi.

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Luați Dabigatran etexilat Teva așa cum vi s-a recomandat pentru următoarele indicații:

Prevenția infundării vaselor de sânge de la nivelul creierului sau din corp prin formarea de cheaguri de sânge după ritmuri anormale de bătaie ale inimii și tratamentul cheagurilor de sânge formate în venele de la nivelul picioarelor și plămânilor, inclusiv prevenția reapariției acestor cheaguri de sânge în venele de la nivelul picioarelor și plămânilor

Doza recomandată de Dabigatran etexilat Teva este de 300 mg prin administrarea **unei capsule de 150 mg de două ori pe zi**.

Dacă aveți vârsta de **80 de ani sau mai mult**, doza recomandată este de 220 mg prin administrarea **unei capsule de 110 mg de două ori pe zi**.

Dacă luați **medicamente care conțin verapamil**, trebuie să luați o doză mai mică de Dabigatran etexilat Teva, de 220 mg, prin administrarea **unei capsule de 110 mg de două ori pe zi**, deoarece riscul de sângerare poate fi crescut.

Dacă aveți un **risc potențial mai mare de sângerare**, medicul dumneavoastră poate decide să vă prescrie o doză de 220 mg prin administrarea **unei capsule de 110 mg de două ori pe zi**.

Puteți continua să luați acest medicament dacă este necesar ca bătăile inimii dumneavoastră să fie readuse la normal printr-o procedură numită cardioversie sau printr-o procedură numită ablație prin cateter pentru fibrilația atrială. Luați Dabigatran etexilat Teva așa cum v-a spus medicul dumneavoastră.

Dacă un dispozitiv medical (stent) a fost plasat într-un vas de sânge pentru a-l menține deschis, printr-o procedură numită intervenție coronariană percutanată cu montare de stent, puteți fi tratat cu Dabigatran etexilat Teva după ce medicul dumneavoastră decide că s-a obținut controlul normal al coagulării sângelui. Luați Dabigatran etexilat Teva așa cum v-a spus medicul dumneavoastră.

Tratamentul cheagurilor de sânge și prevenirea reapariției cheagurilor de sânge la copii

Dabigatran etexilat Teva trebuie luat de două ori pe zi, o doză dimineața și o doză seara, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Intervalul dintre doze trebuie să fie, pe cât posibil, 12 ore.

Doza recomandată depinde de greutate și de vârstă. Medicul dumneavoastră va stabili doza corectă. Medicul dumneavoastră poate ajusta doza pe măsură ce tratamentul avansează. Continuați să utilizați toate celelalte medicamente, mai puțin dacă medicul dumneavoastră vă spune să încetați să utilizați vreunul dintre ele.

Tabelul 1 prezintă dozele unice și totale zilnice de Dabigatran etexilat Teva în miligrame (mg). Dozele depind de greutatea în kilograme (kg) și vârsta în ani a pacientului.

Tabelul 1: Tabel de administrare pentru Dabigatran etexilat Teva capsule

Combinații de greutate/vârstă		Doza unică în mg	Doza totală zilnică în mg
Greutatea în kg	Vârsta în ani		
între 11 și sub 13 kg	între 8 și sub 9 ani	75	150

între 13 și sub 16 kg	între 8 și sub 11 ani	110	220
între 16 și sub 21 kg	între 8 și sub 14 ani	110	220
între 21 și sub 26 kg	între 8 și sub 16 ani	150	300
între 26 și sub 31 kg	între 8 și sub 18 ani	150	300
între 31 și sub 41 kg	între 8 și sub 18 ani	185	370
între 41 și sub 51 kg	între 8 și sub 18 ani	220	440
între 51 și sub 61 kg	între 8 și sub 18 ani	260	520
între 61 și sub 71 kg	între 8 și sub 18 ani	300	600
între 71 și sub 81 kg	între 8 și sub 18 ani	300	600
81 kg sau mai mult	între 10 și sub 18 ani	300	600

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

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

Cum să luați Dabigatran etexilat Teva

Dabigatran etexilat Teva poate fi administrat cu sau fără alimente. Capsula trebuie înghițită întreagă, cu un pahar cu apă, pentru a asigura transferul către stomac. Nu spargeți, nu mestecați sau goliți de granule capsulele, deoarece acest lucru poate crește riscul de sângerare.

Înlocuirea tratamentului anticoagulant

Nu schimbați tratamentul cu anticoagulante fără îndrumări specifice din partea medicului dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Dabigatran etexilat Teva decât trebuie

O cantitate prea mare din acest medicament crește riscul de sângerare. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă ați luat prea multe capsule. Sunt disponibile opțiuni specifice de tratament.

Dacă uitați să luați Dabigatran etexilat Teva

O doză uitată poate fi luată cu până la 6 ore înainte de următoarea doză.

O doză uitată nu mai trebuie luată dacă au rămas mai puțin de 6 ore până la ora de administrare a dozei următoare. Nu luați o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Dacă încetați să luați Dabigatran etexilat Teva

Luați Dabigatran etexilat Teva exact așa cum vi s-a prescris. Nu încetați să luați acest medicament fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră, deoarece riscul de apariție a unui cheag de sânge poate fi crescut dacă opriți tratamentul prea devreme. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă prezentați indigestie după ce ați luat Dabigatran etexilat Teva.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dabigatran etexilat Teva acționează asupra procesului de coagulare a sângelui, de aceea multe reacții

adverse se referă la semne precum vânătăi sau sângerări. Pot să apară sângerări majore sau severe, acestea fiind cele mai grave reacții adverse, și, indiferent de locul sângerării, pot avea ca rezultat invaliditate, evenimente care pun viața în pericol sau chiar deces. În unele cazuri aceste sângerări pot să nu fie evidente.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați sângerări care nu se opresc de la sine sau dacă aveți simptome de sângerare excesivă (slăbiciune foarte puternică, oboseală, paloare, amețeli, dureri de cap sau transpirații inexplicabile). Medicul dumneavoastră poate decide să vă țină sub observație atentă sau să vă schimbe medicamentul.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți reacții alergice grave care pot provoca dificultăți în respirație sau amețeli.

Reacțiile adverse posibile sunt enumerate mai jos, grupate în funcție de frecvența apariției.

Prevenția înfundării vaselor de sânge de la nivelul creierului sau din corp prin cheaguri de sânge formate în urma unor ritmuri anormale de bătaie ale inimii

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 utilizatori):

- sângerarea poate apărea la nivelul nasului, în stomac sau intestine, la nivelul penisului/vaginului sau tractului urinar (inclusiv sânge în urină care colorează urina în roz sau roșu) sau sub piele
- scădere a numărului de globule roșii din sânge
- durere de burtă sau de stomac
- indigestie
- frecvente scaune diareice sau mișcări peristaltice intestinale
- stare de rău

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 utilizatori):

- sângerări
- sângerarea poate apărea la nivelul hemoroizilor, din rect sau la nivelul creierului
- formare de hematom
- tuse cu sânge sau spută care conține sânge
- scădere a numărului de trombocite din sânge
- scădere a cantității de hemoglobină (substanța din globulele roșii) din sânge
- reacții alergice
- modificare instantanee a pielii care îi afectează culoarea și aspectul
- mâncărimi
- ulcer la nivelul stomacului sau al intestinelor (inclusiv ulcer la nivelul esofagului)
- inflamații ale esofagului și stomacului
- reflux al sucului gastric din stomac în esofag
- vărsături
- dificultate la înghițire
- valori anormale ale testelor de laborator pentru evaluarea funcției ficatului

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 utilizatori):

- sângerarea poate apărea în interiorul unei articulații, dintr-o incizie chirurgicală, dintr-o leziune sau la locul unei injecții sau la locul de intrare al unui cateter într-o venă
- reacție alergică gravă care produce îngreunarea respirației sau amețeli
- reacție alergică gravă care produce umflarea feței sau a gâtului
- erupție trecătoare pe piele cu aspect de umflături reliefate, de culoare roșu închis, însoțită de mâncărime, cauzată de o reacție alergică
- scădere a proporției globulelor sangvine
- creșterea enzimelor ficatului
- colorarea în galben a pielii sau a albului ochilor din cauza unor probleme ale ficatului sau sângelui

Cu frecvență necunoscută (frecvență care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- dificultate în respirație sau respirație șuierătoare
- scăderi ale numărului de globule albe din sânge (care ajută la combaterea infecțiilor) sau chiar

- absența acestora
- căderea părului

Într-un studiu clinic, numărul atacurilor de cord apărute după administrarea Dabigatran etexilat Teva a fost numeric mai mare decât la administrarea de warfarină. Incidența totală a fost însă mică.

Tratamentul cheagurilor de sânge formate în venele de la nivelul picioarelor și plămânilor, inclusiv prevenția reapariției acestor cheaguri de sânge în venele de la nivelul picioarelor și/sau plămânilor

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 utilizatori):

- sângerarea poate apărea la nivelul nasului, în stomac sau intestine, din rect, la nivelul penisului/vaginului sau al tractului urinar (inclusiv sânge în urină care colorează urina în roz sau roșu) sau sub piele
- indigestie

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 utilizatori):

- sângerări
- sângerarea poate apărea la nivelul unei articulații sau al unei leziuni
- sângerarea poate apărea la nivelul hemoroizilor
- scădere a numărului de globule roșii din sânge
- formare de hematom
- tuse cu sânge sau spută care conține sânge
- reacții alergice
- modificare instantanee a pielii care îi afectează culoarea și aspectul
- mâncărimi
- ulcer la nivelul stomacului sau al intestinelor (inclusiv ulcer la nivelul esofagului)
- inflamații ale esofagului și stomacului
- reflux al sucului gastric din stomac în esofag
- greață (senzație de rău)
- vărsături
- durere de burtă sau de stomac
- frecvente scaune diareice sau mișcări peristaltice intestinale
- valori anormale ale testelor de laborator pentru evaluarea funcției ficatului
- creșterea enzimelor ficatului

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 utilizatori):

- sângerarea poate apărea de la nivelul unei incizii chirurgicale sau al locului administrării unei injecții sau al locului de introducere a unui cateter într-o venă sau la nivelul creierului
- scădere a numărului de trombocite din sânge
- reacție alergică gravă care produce îngreunarea respirației sau amețeli
- reacție alergică gravă care produce umflarea feței sau a gâtului
- erupție trecătoare pe piele cu aspect de umflături reliefate, de culoare roșu închis, însoțită de mâncărime, cauzată de o reacție alergică
- dificultate la înghițire

Cu frecvență necunoscută (frecvență care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- dificultate în respirație sau respirație șuierătoare
- scădere a cantității de hemoglobină (substanța din globulele roșii) din sânge
- scădere a proporției globulelor sangvine
- scăderi ale numărului de globule albe din sânge (care ajută la combaterea infecțiilor) sau chiar absența acestora
- colorarea în galben a pielii sau a albului ochilor din cauza unor probleme ale ficatului sau sângelui
- căderea părului

În programul de studiu, numărul atacurilor de cord apărute după administrarea Dabigatran etexilat Teva a fost numeric mai mare decât la administrarea de warfarină. Incidența totală a fost însă mică. Nu a fost observat un dezechilibru al ratei atacurilor de cord la pacienții tratați cu dabigatran față de pacienții tratați cu placebo.

Tratamentul cheagurilor de sânge și prevenirea reapariției cheagurilor de sânge la copii

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 utilizatori):

- scădere a numărului de globule roșii din sânge
- scădere a numărului de trombocite din sânge
- erupție trecătoare pe piele cu aspect de umflături reliefate, de culoare roșu închis, însoțită de mâncărime, cauzată de o reacție alergică
- modificare instantanee a pielii care îi afectează culoarea și aspectul
- formare de hematom
- sângerare nazală
- reflux al sucului gastric din stomac în esofag
- vărsături
- greață (senzație de rău)
- frecvente scaune diareice sau mișcări peristaltice intestinale
- indigestie
- căderea părului
- creșterea enzimelor ficatului

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 utilizatori):

- scădere a numărului de globule albe din sânge (care ajută la combaterea infecțiilor)
- sângerarea poate apărea în stomac sau intestine, din creier, din rect, la nivelul penisului/vaginului sau al tractului urinar (inclusiv sânge în urină care colorează urina în roz sau roșu) sau sub piele
- scădere a cantității de hemoglobină (substanța din globulele roșii) din sânge
- scădere a proporției globulelor sangvine
- mâncărimi
- tuse cu sânge sau spută care conține sânge
- durere de burtă sau de stomac
- inflamații ale esofagului și stomacului
- reacții alergice
- dificultate la înghițire
- colorarea în galben a pielii sau a albului ochilor din cauza unor probleme ale ficatului sau sângelui

Cu frecvență necunoscută (frecvență care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- lipsa globulelor albe din sânge (care ajută la combaterea infecțiilor)
- reacție alergică gravă care produce îngreunarea respirației sau amețeli
- reacție alergică gravă care produce umflarea feței sau a gâtului
- dificultate în respirație sau respirație șuierătoare
- sângerare
- sângerarea poate apărea în interiorul unei articulații sau dintr-o leziune, dintr-o incizie chirurgicală sau la locul unei injecții sau la locul de intrare al unui cateter într-o venă
- sângerarea poate apărea la nivelul hemoroizilor
- ulcer la nivelul stomacului sau al intestinelor (inclusiv ulcer la nivelul esofagului)
- valori anormale ale testelor de laborator pentru evaluarea funcției ficatului

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul intermediului **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Dabigatran etexilat Teva

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după

„EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Pentru ambalajele cu blistere: A nu se păstra la temperaturi peste 30° C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Dabigatran etexilat Teva

- Substanța activă este dabigatran. Fiecare capsulă conține 150 mg dabigatran etexilat (sub formă de mesilat).
- Celelalte componente sunt acid tartric, hidroxipropilceluloză, talc și hipromeloză.
- Capsula conține carmin de indigo (E132), clorură de potasiu, caragenan, dioxid de titan (E171) și hipromeloză.

Cum arată Dabigatran etexilat Teva și conținutul ambalajului

Dabigatran etexilat Teva 150 mg sunt capsule (aproximativ 22 mm) cu capac opac de culoare albastru deschis și corp opac de culoare albă, umplute cu pelete de culoare alb-gălbuie.

Dabigatran etexilat Teva este disponibil în cutii conținând 30, 60 sau 180 capsule în blistere din aluminiu-aluminiu.

Dabigatran etexilat Teva este disponibil în cutii conținând 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 sau 180 x 1 capsule în blistere din aluminiu, perforate, cu doze unitare.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Germania

Fabricantul

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, N° 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
Spania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A. /AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 2 489 95 85

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Tél: +49 731 402 02

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

ratiopharm GmbH
+49 (0) 731 402 02

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel.: +372 6610801

Ελλάδα

Teva Hellas A.E.
Τηλ: +30 211 880 5000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel.: + 34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 (0) 207 540 7117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: + 354 550 3300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel.: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 211 880 5000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666
LVRA@teva.lt

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: (+36) 1 288 6400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 (0) 207 540 7117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Telephone: +421257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 (0)42 12 11 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 (0) 207 540 7117

Acest prospect a fost aprobat în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

CARD DE ATENȚIONARE PENTRU PACIENT

Dabigatran etexilat Teva 75 mg capsule

Dabigatran etexilat Teva 110 mg capsule

Dabigatran etexilat Teva 150 mg capsule

- Acest card trebuie să fie asupra dumneavoastră/îngrijitorului tot timpul
- Asigurați-vă că utilizați ultima versiune

Stimate pacient/îngrijitor al unui pacient copil sau adolescent,

Medicul dumneavoastră/copilului dumneavoastră v-a inițiat tratamentul cu Dabigatran etexilat Teva. Pentru a utiliza Dabigatran etexilat Teva în condiții de siguranță, vă rugăm să luați în considerare informațiile importante din prospect.

Deoarece cardul de atenționare pentru pacient conține informații importante despre tratamentul dumneavoastră/copilului dumneavoastră, acest card trebuie să fie permanent asupra dumneavoastră/copilului dumneavoastră pentru a informa profesioniștii în domeniul sănătății despre faptul că dumneavoastră luați/copilul dumneavoastră ia Dabigatran etexilat Teva.

Informații pentru pacienți/îngrijitori ai pacienților copii și adolescenți

Despre tratamentul dumneavoastră/copilului dumneavoastră

- Dabigatran etexilat Teva subțiază sângele. Acesta este utilizat pentru tratarea cheagurilor de sânge existente sau pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge periculoase.
- Urmați cu strictețe recomandările medicului dumneavoastră/copilului dumneavoastră în timp ce luați Dabigatran etexilat Teva. Nu omiteți nicio doză și nu întrerupeți tratamentul cu Dabigatran etexilat Teva înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră/copilului dumneavoastră.
- Informați-l pe medicul dumneavoastră/copilului dumneavoastră despre toate medicamentele pe care le luați/copilul dumneavoastră le ia în acest moment.
- Informați-l pe medicul dumneavoastră/copilului dumneavoastră despre administrarea de Dabigatran etexilat Teva înaintea oricărei intervenții chirurgicale sau proceduri invazive.
- Dabigatran etexilat Teva capsule poate fi administrat cu sau fără alimente. Capsula trebuie înghițită întreagă, cu un pahar cu apă. Capsula nu trebuie spartă sau mestecată și granulele nu trebuie golate din capsulă.

Când să solicitați un consult medical

- Administrarea Dabigatran etexilat Teva poate crește riscul de sângerare. Discutați imediat cu medicul dumneavoastră/copilului dumneavoastră dacă dumneavoastră manifestați/copilul dumneavoastră manifestă semne și simptome de sângerare, cum ar fi: umflare, senzație de disconfort, durere neobișnuită sau durere de cap, amețală, paloare, slăbiciune, vânătăi neobișnuite, sângerări nazale, sângerarea gingiilor, sângerări neobișnuit de prelungite din tăieturi, flux menstrual anormal sau sângerare vaginală, prezența sângelui în urină, care poate avea culoarea roz sau maro, scaune de culoare roșie/neagră, tuse cu sânge, vărsături cu sânge sau care conțin particule asemănătoare cafelei măcinate.
- În caz de căzătură sau lovitură, în special dacă are loc la nivelul capului, adresați-vă urgent unui medic.
- Nu întrerupeți tratamentul cu Dabigatran etexilat Teva înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră/copilului dumneavoastră dacă dumneavoastră prezentați/copilul dumneavoastră prezintă arsuri la stomac, greață, vărsături, disconfort la nivelul stomacului, balonare sau durere în partea superioară a abdomenului.

Dabigatran etexilat Teva Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății

- Dabigatran etexilat Teva este un anticoagulant oral (inhibitor direct al trombinei).
- Poate fi necesar ca tratamentul cu Dabigatran etexilat Teva să fie întrerupt înaintea unei intervenții chirurgicale sau al altei proceduri invazive.
- În cazul unor evenimente de sângerare majoră, tratamentul cu Dabigatran etexilat Teva trebuie întrerupt imediat.
- Un agent specific de neutralizare (idarucizumab) este disponibil pentru pacienții adulți.
- Eficacitatea și siguranța agentului specific de neutralizare idarucizumab nu au fost stabilite la pacienții copii și adolescenți. Pentru detalii și mai multe recomandări privind antagonizarea efectului coagulant al Dabigatran etexilat Teva, vă rugăm să consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru Dabigatran etexilat Teva și idarucizumab.
- Dabigatran etexilat Teva este eliminat în principal pe cale renală; trebuie menținută o diureză adecvată. Dabigatran etexilat Teva poate fi dializat.

Vă rugăm să completați această secțiune sau rugați medicul dumneavoastră/copilului dumneavoastră să facă acest lucru.

Informații despre pacient

Numele pacientului

Data nașterii

Indicație de anticoagulare

Doza de Dabigatran etexilat Teva