

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sianta 150 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține dabigatran etexilat 172,95 mg (sub formă de dabigatran etexilat mesilat) echivalent cu dabigatran etexilat 150 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule de mărime 0 (aproximativ 21,7 mm), cu corp cu culoare alb până la aproape alb și capac de culoare albastră, conținând pelete de culoare alb-gălbui până la galben deschis.

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Există alte forme de dozare adecvate vârstei pentru tratamentul copiilor cu vârsta sub 8 ani.

Atunci când treceți de la o formă de prezentare la alta, este posibil să fie necesară modificarea dozei prescrise. Trebuie să se prescrie doza înscrisă în tabelul de dozare corespunzător formei de prezentare, în funcție de greutatea și vârsta copilului.

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 |
| <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 solicite imediat consultul medicului 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 75ani:

- 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, traumatisme, 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 până la următoarea doză planificată, 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 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):

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

- ClCr \geq 50 ml/minut, administrarea AVK trebuie începută cu 3 zile înainte de întreruperea tratamentului cu dabigatran etexilat
- ClCr \geq 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 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 (se caută semne de sângerare sau anemie). Ajustarea dozelor trebuie decisă de către medic, urmărindu-se evaluarea potențialului beneficiu și risc individual, pentru fiecare pacient în parte (vezi tabelul 2 de mai sus). Un test de coagulare (vezi pct. 4.4) poate fi util în identificarea pacienților cu risc crescut de sângerare cauzat de expunerea excesivă la dabigatran. Atunci când expunerea excesivă la dabigatran 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 semnificative clinic, tratamentul trebuie întrerupt.

La pacienții cu gastrită, esofagită sau reflux gastro-esofagian, trebuie avută în vedere reducerea dozei din cauza riscului major de sângerare gastro-intestinală (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 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: | o capsulă de 75 mg plus o capsulă de 110 mg |
| 150 mg: | o capsulă de 150 mg sau două capsule de 75 mg |

Evaluarea funcției renale înainte de începerea tratamentului și pe parcursul acestuia

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

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

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

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

Durata de utilizare

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

Doze omise

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

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

Înteruperea 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).

La pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 8 ani sau la pacienții care înghit cu dificultate sau nu știu să înghită capsulele, sunt disponibile pe piață alte forme farmaceutice adecvate vârstei, cum sunt:

- Dabigatran etexilat granule filmate, care pot fi utilizate la copii cu vârsta sub 12 ani imediat ce copilul poate înghiți alimente moi.
- Dabigatran etexilat pulbere și solvent pentru soluție orală trebuie utilizat numai la copiii cu vârsta sub 1 an.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Insuficiență renală severă (ClCr < 30 ml/minut) la pacienții adulți
- Valoare a 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 anticoagulate, de exemplu heparine nefracționate (HNF), heparine cu masă moleculară mică (enoxaparină, dalteparină, etc), derivați heparinici (fondaparinux 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 anticoagulante (vezi pct. 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Risc hemoragic

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

Pentru pacienții adulți aflați în situații în care viața pacientului este în pericol sau în cazul unor sângerări necontrolate, atunci când este necesară oprirea rapidă a efectului anticoagulant al dabigatranului, este disponibil agentul specific de neutralizare idarucizumab.

Eficacitatea și siguranța idarucizumabului nu au fost stabilite la pacienții copii și adolescenți. Hemodializa poate îndepărta dabigatranul. La pacienții adulți, alte opțiuni posibile sunt sângele integral proaspăt sau plasma congelată proaspătă, concentrat de factor de coagulare (activat sau neactivat), concentrat de factor VIIa recombinant sau concentrat trombocitar (vezi și pct. 4.9).

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

Factori de risc

Tabelul 4 prezintă concis 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 riscuri hemoragice deosebite | <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 hemoragic

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

Evaluarea raportului risc-beneficiu

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

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

Monitorizare clinică atentă

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

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

Întreruperea administrării de dabigatran etexilat

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

Atunci când apar sângerări severe, tratamentul trebuie întrerupt și căutată sursa sângerării și poate fi avută în vedere la pacienții adulți utilizarea agentului specific de neutralizare (idarucizumab).

Eficacitatea și siguranța idarucizumabului nu au fost stabilite la pacienții copii și adolescenți. Hemodializa poate îndepărta dabigatranul.

Utilizarea de inhibitori ai pompei de protoni

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

Parametrii de laborator privind coagularea

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

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

Tabelul 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.

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 elective

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 concis 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 (ClCr în ml/minut) | Timp de înjumătățire estimativ (ore) | Administrarea dabigatranului etexilat trebuie oprită înainte de intervenția chirurgicală elective | |
|-----------------------------------|--------------------------------------|---|-----------------------------|
| | | 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 (RFGe în ml/minut și 1,73 m ²) | Oprirea dabigatranului înainte de intervenția chirurgicală elective |
|---|---|
| > 80 | 24 ore înainte |
| 50 – 80 | 2 zile înainte |
| < 50 | Acești pacienți nu au fost studiați (vezi pct. 4.3). |

Anestezie rahidiană/anestezie epidurală/puncție lombară

Proceduri precum anestezia rahidiană pot necesita funcție hemostatică completă.

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

Faza postoperatorie

Tratamentul cu dabigatran etexilat trebuie reluat / început 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.

Insuficiență hepatică

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

Interacțiuni cu inductori ai gp-P

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

Pacienți cu sindrom antifosfolipidic

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 prezintă teste triplu pozitive (la anticoagulant lupic, anticorpi anticardiolipinici și anticorpi anti-beta 2-glicoproteina I), tratamentul cu AOAD poate fi asociat cu frecvențe mai mari ale evenimentelor trombotice recurente, comparativ cu terapia cu antagoniști ai vitaminei K.

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 \geq 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 (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 al 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 asocieră 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> | |
|--|---|
| <i>Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3)</i> | |
| Ketoconazol | Administrarea de ketoconazol crește valorile totale ale ASC _{0-∞} și C _{max} pentru dabigatran de 2,38 ori, respectiv de 2,35 ori după o doză orală unică de 400 mg și de 2,53 ori, respectiv de 2,49 ori după multiple administrări orale de 400 mg ketoconazol o dată pe zi. |
| Dronedaronă | Atunci când dabigatranul etexilat și dronedarona sunt administrate în același timp, valorile ASC _{0-∞} și C _{max} ale dabigatranului total cresc de aproximativ 2,4 ori, respectiv de 2,3 ori, după mai multe administrări de doze de dronedaronă 400 mg de două ori pe zi și de 2,1 ori, respectiv 1,9 ori după administrarea unei doze unice de 400 mg. |
| 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 1 000 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 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. |
| <u>Inductori ai gp-P</u> | |
| <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> |
| <u>Inhibitori de protează, de exemplu ritonavir</u> | |
| <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. |
| <u>Substratul gp-P</u> | |

| | |
|----------|---|
| Digoxină | Când dabigatranul etexilat a fost administrat concomitent cu digoxină, într-un studiu efectuat la 24 de subiecți sănătoși, nu s-au observat modificări în expunerea la digoxină și nici modificări relevante clinic în expunerea la dabigatran. |
|----------|---|

Medicamente anticoagulante și antiagregante plachetare

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

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

Tabelul 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 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 _{T,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 _{T,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

Inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei (ISRS) sau inhibitori selectivi de recaptare a serotonin-norepinefrinei (INRS)

| | |
|--|---|
| 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). |
| <u>Substanțe care influențează pH-ul gastric</u> | |
| Pantoprazol | Când Sianta 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 Sianta, iar acest tratament cu IPP nu a părut să reducă eficacitatea Sianta. |
| Ranitidină | Administrarea ranitidinei împreună cu dabigatran etexilat nu a avut niciun efect semnificativ clinic asupra procentului absorbției dabigatranului. |

Interacțiuni legate de profilul metabolic al dabigatranului etexilat și al dabigatranului

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

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei în perioada fertilă

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

Sarcina

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

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

Sianta 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 Sianta 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

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

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

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

În 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 electiv 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 11 prezintă reacțiile adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 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 |
| Reacție anafilactică | Rare | Rare |
| Angioedem | Rare | Rare |
| Urticarie | Rare | Rare |
| Bronhospasm | Cu frecvență necunoscută | Cu frecvență necunoscută |
| Tulburări ale sistemului nervos | | |
| Hemoragie intracraniană | Mai puțin frecvente | Rare |
| Tulburări vasculare | | |
| Hematom | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente |
| Hemoragie | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | | |
| Epistaxis | Frecvente | Frecvente |
| Hemoptizie | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente |
| Tulburări gastro-intestinale | | |
| Hemoragie gastro-intestinală | Frecvente | Frecvente |
| Durere abdominală | Frecvente | Mai puțin frecvente |
| Diaree | Frecvente | Mai puțin frecvente |
| Dispepsie | Frecvente | Frecvente |
| Greață | Frecvente | Mai puțin frecvente |
| Hemoragie rectală | Mai puțin frecvente | Frecvente |
| Hemoragie hemoroidală | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente |
| Ulcer gastro-intestinal, include ulcerul 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 | | |
| Hemoragie 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 urinare | | |
| Hemoragie genitourologică, inclusiv hematurie | Frecvente | Frecvente |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | | |

| | | |
|---|------|---------------------|
| Hemoragie la locul injectării | Rare | Rare |
| Hemoragie la locul inserției cateterului | Rare | Rare |
| Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate | | |
| Hemoragie traumatică | Rare | Mai puțin frecvente |
| Hemoragie 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 gastrointestinală, genito-urinară) mai frecvent în timpul tratamentului pe termen lung cu dabigatran etexilat comparativ cu tratamentul cu AVK. Astfel, în plus față de monitorizarea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului este utilă pentru detectarea sângerării oculte. Riscul de apariție a sângerărilor poate fi crescut la anumite grupuri de pacienți, de exemplu cei cu insuficiență renală moderată și/sau care urmează un tratament concomitent care influențează hemostaza sau cu inhibitori puternici ai gp-P (vezi pct. 4.4 Risc hemoragic). Complicațiile hemoragice se pot manifesta sub formă de slăbiciune, paloare, 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 hemoragiei. 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 (FANV) cu unul sau mai mulți factori de risc

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 gastrointestinale | 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 gastrointestinale 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 de sângerări majore atunci când li se administrează un medicament anticoagulant, riscul de sângerare suplimentar pentru dabigatran se datorează sângerărilor gastrointestinale, 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 RE-COVER și RE-COVER 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-COVERII 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 sau 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 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) |

*ÎR 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 pe zi | Placebo | Indicele de risc față 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) |

*ÎR nu poate fi estimat deoarece nu există niciun eveniment în cazul niciunui 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 (cu TEV/EP)

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 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 ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 16: Reacții adverse

| | Frecvență |
|--|---|
| ASO/termen preferat | tratamentul TEV și prevenirea TEV recurente la pacienții copii și adolescenți |
| Tulburări hematologice și limfatice | |
| Anemie | |
| 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 |
| Erupecie cutanată tranzitorie | Frecvente |
| Prurit | Mai puțin frecvente |
| Reacție anafilactică | Cu frecvență necunoscută |
| Angioedem | Cu frecvență necunoscută |
| Urticarie | Frecvente |
| Bronhospasm | Cu frecvență necunoscută |
| Tulburări ale sistemului nervos | |
| Hemoragie intracraniană | Cu frecvență necunoscută |
| Tulburări vasculare | |
| Hematom | Frecvente |
| Hemoragie | Cu frecvență necunoscută |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | |

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

Reacții de sângerare

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 - RO

e-mail: adr@anm.ro.
web-site: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

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

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

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

Abordarea terapeutică a complicațiilor de sângerare

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

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

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

În cazul unor sângerări majore, în funcție de disponibilitatea locală, trebuie luată în considerare efectuarea unei consultații de către un medic specialist hematolog cu expertiză în coagulare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Dabigatranul etexilat este un precursor cu moleculă mică care nu prezintă nicio activitate farmacologică. După administrarea orală, dabigatranul etexilat este absorbit rapid și transformat în dabigatran prin hidroliză catalizată de esterază în plasmă și în ficat. Dabigatranul este un inhibitor puternic, competitiv, direct reversibil al trombinei și este principiul activ principal în plasmă.

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

Efecte farmacodinamice

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

Există o corelație clară între concentrația plasmatică a dabigatranului și mărimea efectului anticoagulant, bazată pe studii de fază II. Dabigatranul prelungeste 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 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, 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 administrarea 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) (INR2-3) 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/zi | Warfarină |
|---|--|--|------------|
| 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 ori/zi | Dabigatran etexilat 150 mg de două ori/zi | Warfarină |
|---|--|--|------------|
| 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) | |
| Valoarea 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) | |
| p-value | 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 | Warfarină |
|----------------------|--|--|-----------|
| 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 (Î 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 (Î 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 de warfarină | Dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi față de warfarină |
|----------------------------|--|--|
| 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) |
| CrCL(ml/min) | | |
| 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 subgrupele 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 de warfarină | Dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi față de warfarină |
|----------------------------|--|--|
| 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) |
| CrCL(ml/min) | | |
| 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 5 897 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 4 859 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 gastrointestinale 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 37 500 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 [ÎÎ] de 95% de 0,67-0,96), sângerare intracraniană (indice de risc 0,34, ÎÎ 0,26-0,46), mortalitate (indice de risc 0,86, ÎÎ 0,77-0,96) și risc crescut de sângerare gastro-intestinală (indice de risc 1,28, ÎÎ 1,14-1,44) în comparație cu warfarina. Nu s-au constatat diferențe în ceea ce privește sângerarea majoră (indice de risc 0,97, ÎÎ 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 percutană (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 2 725 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 \geq 80 de ani în toate țările, \geq 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; ÎI95% 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; ÎI95% 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; ÎI95% 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; ÎI95% 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; ÎI95% 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; ÎI95% 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; ÎI95% 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 5 153 de pacienți au fost randomizați și 5 107 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 sau 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 |
| Decese asociate TEV | 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, 2 866 pacienți au fost randomizați și 2 856 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 posttratament pentru studiul RE-MEDY

| | Dabigatran etexilat 150 mg de două ori/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 18luni | 22 | 17 |
| Risc cumulativ la 18luni (%) | 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 [Î 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 |
| Interval de încredere 95% | 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 cu 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 medicamentul de referință cu dabigatran etexilat la toate subgrupele de copii și adolescenți în 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 subgrupelor: nu au existat diferențe

semnificative în ceea ce privește efectul de tratament între subgrupele de vârstă, sex, regiune și prezența anumitor factori de risc. Pentru cele 3 straturi de vârstă diferite, proporțiile de pacienți care au întrunit criteriul de evaluare final principal în grupurile cu dabigatran etexilat și, respectiv, cu standardul de îngrijire au fost 13/22 (59,1 %) și 7/13 (53,8 %) pentru pacienții cu vârsta de la naștere și < 2 ani, 21/43 (48,8 %) și 12/21 (57,1 %) pentru pacienții cu vârsta de 2 și < 12 ani și 47/112 (42,0 %) și 19/56 (33,9 %) pentru pacienții cu vârsta de 12 și < 18 ani.

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

Un studiu de fază III, deschis, multicentric, cu o cohortă prospectivă de siguranță cu un singur braț (1160.108) a fost desfășurat pentru a evalua siguranța dabigatranului etexilat în prevenirea TEV recurente la pacienții copii și adolescenți începând de la naștere și până la mai puțin de 18 ani. Pacienților care necesitau anticoagulare suplimentară din cauza prezenței unui factor de risc clinic după finalizarea tratamentului inițial pentru TEV confirmată (timp de cel puțin 3 luni) sau după finalizarea studiului DIVERSITY li s-a permis să intre în studiu.

Pacienții eligibili au primit doze ajustate în funcție de vârstă și greutate de formulă adecvată vârstei (capsule, granule drajefiate sau soluție orală) de dabigatran etexilat până la rezolvarea factorului de risc clinic sau timp de maximum 12 luni. Criteriile de evaluare finale principale ale studiului au inclus recurența TEV, evenimentele de sângerare majoră și minoră și mortalitatea (de orice cauză și asociată cu evenimentele trombotice sau tromboembolice) la 6 și 12 luni. Evenimentele rezultate au fost adjuocate de către un comitet independent de adjuocare în regim orb.

În ansamblu, 214 pacienți au fost înscriși în studiu; dintre aceștia, 162 pacienți în stratul de vârstă 1 (de la 12 la mai puțin de 18 ani), 43 pacienți în stratul de vârstă 2 (de la 2 la mai puțin de 12 ani) și 9 pacienți în stratul de vârstă 3 (de la naștere la mai puțin de 2 ani). În timpul perioadei de tratament, 3 pacienți (1,4 %) au avut un TEV recurent confirmat prin adjuocare în decursul primelor 12 luni după începerea tratamentului. Evenimentele de sângerare confirmate prin adjuocare în timpul perioadei de tratament au fost raportate la 48 pacienți (22,5 %) în timpul primelor 12 luni. Majoritatea evenimentelor de sângerare au fost minore. La 3 pacienți (1,4 %), un eveniment de sângerare majoră confirmat prin adjuocare a apărut în primele 12 luni. La 3 pacienți (1,4 %), un eveniment de SNMRC confirmat prin adjuocare a fost raportat în primele 12 luni. Nu au avut loc decese în timpul tratamentului. În timpul perioadei de tratament, 3 pacienți (1,4 %) au manifestat sindrom 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 Sianta la voluntari sănătoși, profilul farmacocinetic al dabigatranului în plasmă este caracterizat de o creștere rapidă a concentrațiilor plasmatică 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 plasmatică maxime. Concentrația plasmatică maximă este atinsă după 6 ore de la administrare, datorită unor factori cum sunt anestezia, pareza

gastro-intestinală și efectele chirurgicale independent de forma farmaceutică orală a medicamentului. Într-un studiu ulterior s-a demonstrat că absorbția lentă și întârziată este de obicei prezentă numai în ziua operației. În zilele următoare absorbția dabigatranului este rapidă, cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime la 2 ore de la administrarea medicamentului.

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

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

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

Distribuție

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

Metabolizare

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

Dabigatranul este supus conjugării formând acilglucuronocconjugați activi farmacologic. Există patru izomeri poziționali, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglucuronocconjugați, 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 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 100,4 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 1,8 ori și de 3,6 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 (clasificarea Child Pugh clasa 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 înainte 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 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 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

Acacia

Hipromeloză 2910

Dimeticonă 350

Talc

Hidroxiopropilceluloză

Capsula

Caragenan

Clorură de potasiu

Dioxid de titan (E 171)

Hipromeloză 2910

FD&C blue/Indigo carmin (E 132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din Al/OPA-Al-PVC cu doze unitare a 10 x 1 capsule.

Cutie cu 10, 30 sau 60 de capsule.

Ambalaj multiplu cu 3 cutii a câte 60 x 1 capsule (180 capsule). Fiecare cutie individuală a ambalajului multiplu conține 6 blistere din Al/OPA-Al-PVC cu doze unitare a 10 x 1 capsule.

Ambalaj multiplu cu 2 cutii a câte 50 x 1 capsule (100 capsule). Fiecare cutie individuală a ambalajului multiplu conține 5 blistere din Al/OPA-Al-PVC cu doze unitare a 10 x 1 capsule.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Atunci când se scot capsulele de Sianta din blister, vă rugăm să urmați următoarele instrucțiuni:

- Un blister individual trebuie desprins din blister card urmărind linia perforată.
- Trebuie desprinsă folia de pe spatele blisterului și astfel capsula poate fi scoasă.
- Capsulele nu trebuie împinse prin folia blisterului.
- Folia de pe spatele blisterului trebuie desprinsă numai când trebuie luată o capsulă.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38, 1106 Budapesta
Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15386/2024/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: martie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România www.anm.ro.