

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Wasedoc 150 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule de mărimea '0el', cu dimensiune aproximativă 23,4 mm, cu capac și corp opace, de culoare roz, inscripționate cu „DA150” cu cerneală neagră, conținând pelete de culoare albă până la aproape albă și un granulat de culoare galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Profilaxia accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV), cu unul sau mai mulți factori de risc, cum ar fi antecedente de accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT); vârsta ≥ 75 de ani; insuficiență cardiacă (Clasa NYHA \geq II); diabet zaharat; hipertensiune arterială.

Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și emboliei pulmonare (EP) și profilaxia TVP și EP la adulți.

Tratamentul evenimentelor trombotice venoase (TEV) și profilaxia TEV recurente la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 8 ani și sub 18 ani.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

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

Profilaxia accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice la pacienții adulți cu FANV cu unul sau mai mulți factori de risc (SPAF)

Tratamentul TVP și EP și profilaxia TVP și EP recurente la adulți (TVP/EP)

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

Tabelul 1: Recomandări privind dozele pentru SPAF, TVP și EP

	Recomandare privind dozele
Profilaxia accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice la pacienții adulți cu FANV cu unul sau mai mulți factori de risc (SPAF)	dabigatran etexilat 300 mg, prin administrarea unei capsule a 150 mg de două ori pe zi
Tratamentul TVP și EP și profilaxia TVP și EP recurente la adulți (TVP/EP)	dabigatran etexilat 300 mg, prin administrarea unei capsule a 150 mg de două ori pe zi, după tratament cu anticoagulant parenteral timp de cel puțin 5 zile
<i>Se recomandă reducerea dozei</i>	
Pacienți cu vârsta ≥ 80 de ani	doză zilnică de dabigatran etexilat 220 mg, prin administrarea unei capsule a 110 mg de două ori pe zi
Pacienții cărora li se administrează concomitent verapamil	
<i>A se avea în vedere reducerea dozei</i>	
Pacienți cu vârsta cuprinsă între 75 și 80 de ani	doza zilnică de dabigatran etexilat 300 mg sau 220 mg trebuie selectată pe baza unei evaluări individuale a riscului trombotic și a riscului de sângerare
Pacienți cu insuficiență renală moderată (ClCr 30-50 ml/minut)	
Pacienți cu gastrită, esofagită sau reflux gastroesofagian	
Alți pacienți aflați la risc crescut de sângerare	

Pentru TVP/EP, recomandarea de utilizare a dabigatran etexilat 220 mg, prin administrarea unei capsule a 110 mg de două ori pe zi, se bazează pe analize farmacocinetice și farmacodinamice și nu a fost studiată în acest context clinic. Vezi mai jos și pct. 4.4, 4.5, 5.1 și 5.2.

În caz de intoleranță la dabigatran etexilat, pacienții trebuie instruiți să se adreseze imediat medicului curant, pentru a efectua conversia la o opțiune de tratament alternativă acceptabilă pentru profilaxia accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice asociate cu fibrilația atrială sau pentru 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 de ani), deoarece insuficiența renală poate fi frecventă la această grupă de vârstă:

- Funcția renală trebuie evaluată prin calcularea clearance-ului creatininei (ClCr) înainte de inițierea tratamentului cu 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 în timpul tratamentului (de exemplu hipovolemie, deshidratare și în cazul administrării concomitente a anumitor medicamente).

Cerințe suplimentare la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată și la pacienții cu vârsta mai mare de 75 de ani:

- Funcția renală trebuie evaluată în timpul tratamentului cu dabigatran etexilat cel puțin o dată pe an sau mai frecvent, la nevoie, în anumite situații clinice unde se suspicionează faptul că funcția renală ar putea scădea sau s-ar putea deteriora (de exemplu hipovolemie, deshidratare și în cazul administrării concomitente cu anumite medicamente).

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

Durata utilizării

Durata utilizării dabigatranului etexilat în indicațiile SPAF, TVP și EP este prezentată în tabelul 2.

Tabelul 2: Durata utilizării pentru SPAF, TVP/EP

Indicație	Durata utilizării
SPAF	Terapia trebuie continuată 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 idiopatic.

Doză omisă

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

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

Întreruperea administrării de dabigatran etexilat

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

Modificarea tratamentului

De la tratamentul cu dabigatran etexilat la un anticoagulant parenteral:

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

De la anticoagulante parenterale la dabigatran etexilat:

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

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

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

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

Deoarece dabigatran 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 dabigatran 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 (SPAF)

Pacienții pot rămâne în tratament cu dabigatran etexilat pe parcursul efectuării procedurii de cardioversie.

Ablația prin cateter pentru fibrilație atrială (SPAF)

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

Intervenție coronariană percutanată (PCI) cu montare de stent (SPAF)

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 dozelor la această grupă de pacienți, vezi tabelul 1 de mai sus.

Pacienți cu risc de sângerare

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

La subiecții cu gastrită, esofagită sau reflux gastro-esofagian, poate fi avută în vedere reducerea dozei, pe seama riscului crescut de apariție a sângerărilor gastro-intestinale majore (vezi tabelul 1 de mai sus și pct. 4.4).

Insuficiență renală

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

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

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

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

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

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 dozei (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Dabigatranul etexilat nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți pentru indicația de profilaxie a AVC și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV.

Tratamentul TEV și profilaxia TEV recurente la copii și adolescenți

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

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

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

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

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

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

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

300 mg: două capsule de 150 mg sau patru capsule de 75 mg

260 mg: o capsulă de 110 mg plus o capsulă de 150 mg sau una de 110 mg plus două capsule de 75 mg

220 mg: sub formă de 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 (metoda utilizată pentru evaluarea creatininei care trebuie verificată cu laboratorul local).

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

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

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

Durata utilizării

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

Doză omisă

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

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

Întreruperea administrării de dabigatran etexilat

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

Modificarea tratamentului

De la tratamentul cu dabigatran etexilat la un anticoagulant parenteral:

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

De la anticoagulante parenterale la dabigatran etexilat:

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

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

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

Deoarece dabigatranul etexilat poate afecta valoarea raportului internațional normalizat (INR), teste de 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 pentru administrare orală.

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

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

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Risc de sângerare

Dabigatranul etexilat trebuie utilizat cu precauție în afecțiunile cu risc crescut de sângerare sau la administrarea concomitentă de medicamente care afectează hemostaza prin inhibarea agregării plachetare. Sângerarea poate apărea în timpul tratamentului, cu orice localizare. Simptome cum sunt scăderea inexplicabilă a valorilor hemoglobinei și/sau hematocritului sau a tensiunii arteriale impun căutarea unei surse de sângerare.

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

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

Factori de risc

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

Tabelul 4: Factori care pot crește riscul de sângerare.

	Factor de risc
Factori farmacodinamici și farmacocinetici	Vârsta ≥ 75 de ani
Factori care cresc concentrațiile plasmatice de dabigatran	<u>Majori:</u> <ul style="list-style-type: none">• Insuficiență renală moderată la pacienți adulți (ClCr 30-50 ml/minut)• Inhibitori puternici ai gp-P (vezi pct. 4.3 și 4.5)• Administrare concomitentă a unui inhibitor gp-P slab până la moderat (de exemplu amiodaronă, verapamil, chinidină și ticagrelor; vezi pct. 4.5) <u>Minori:</u> <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
Boli / proceduri cu riscuri de sângerare speciale	<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 gastroesofagian

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

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

Precauții și abordarea terapeutică a riscului de sângerare

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

Evaluarea raportului beneficiu/risc

Prezența leziunilor, afecțiunilor, procedurilor și/sau tratamentului farmacologic (cum este administrarea de medicamente AINS, ISRS și INRS, vezi pct. 4.5) care determină o creștere semnificativă a riscului

de sângerare majoră necesită o evaluare atentă a raportului beneficiu/risc. Dabigatranul etexilat trebuie administrat numai dacă beneficiul depășește riscul de sângerare.

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

Monitorizarea clinică atentă

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

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

Întreruperea administrării de dabigatran etexilat

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

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

Utilizarea de inhibitori ai pompei de protoni

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

Parametrii de laborator privind coagularea

Cu toate că, în general, administrarea acestui medicament nu necesită monitorizarea de rutină a efectului anticoagulant, măsurarea efectului de anticoagulare legat de administrarea de dabigatran poate fi utilă pentru depistarea expunerii excesive la dabigatran în prezența factorilor de risc adiționali.

Teste ca timpul de trombină diluată (dTT), timpul de coagulare ecarin (ECT) și testul timpului de tromboplastină parțial activată (aPTT) pot furniza informații utile, dar rezultatele trebuie interpretate cu precauție din cauza variabilității între teste (vezi pct. 5.1).

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

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

Tabelul 5: Valorile de bază ale rezultatelor testelor de coagulare momentul concentrației minime pentru pacienții adulți care pot fi asociate cu un risc crescut de sângerare.

Test (valoare de bază)	Indicație
	SPAF și TVP/EP
dTT [ng/ml]	>200
ECT [x ori limita superioară a valorilor normale]	>3
aPTT [x ori limita superioară a valorilor normale]	>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, un ECT sau un aPTT care nu depășesc limita superioară a valorilor normale (LSVN) conform intervalului de referință local.

Intervenții chirurgicale și proceduri

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

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

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

Intervenții chirurgicale sau proceduri de urgență

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

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

Intervenții chirurgicale/proceduri subacute

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

Intervenții chirurgicale elective

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

Tabelul 6 prezintă sumar regulile care trebuie aplicate la oprirea tratamentului 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.

Funcția renală (CrCl)	Timp de înjumătățire	Administrarea dabigatranului etexilat trebuie încetată înaintea intervenției chirurgicale elective
--------------------------	-------------------------	--

în ml/minut)	plasmatică estimat (ore)	Risc crescut de sângerare sau intervenție chirurgicală majoră	Risc standard
≥80	~13	2 zile anterior	24 de ore anterior
≥50-<80	~15	2-3 zile anterior	1-2 zile anterior
≥30-<50	~18	4 zile anterior	2-3 zile anterior (>48 de ore)

Regulile care trebuie aplicate la oprirea tratamentului înainte de efectuarea unor proceduri invazive sau chirurgicale la copii și adolescenți sunt prezentate sumar în tabelul 7.

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

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

Anestezie rahidiană/anestezie epidurală/puncție lombară

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

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

Faza postoperatorie

Administrarea tratamentului cu dabigatran etexilat trebuie reluată / inițiată după o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală imediat ce permite situația clinică și este restabilită hemostaza adecvată.

Pacienții cu risc de sângerare sau pacienții cu risc de supraexpunere, în special cei cu funcție renală redusă (vezi și tabelul 4), trebuie tratați cu prudență (vezi pct. 4.4 și 5.1).

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

Datele privind siguranța și eficacitatea dabigatranului etexilat sunt limitate la acești pacienți și, prin 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 care se așteaptă a avea un impact asupra supraviețuirii, administrarea este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Interacțiunea cu inhibitorii gp-P

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

Pacienți cu sindrom antifosfolipidic

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

Infarct miocardic (IM)

În studiul de fază III RE-LY (SPAF, vezi pct. 5.1) incidența totală a IM a fost de 0,82, 0,81 și 0,64% / an pentru dabigatran etexilat 110 mg administrat de două ori pe zi, dabigatran etexilat 150 mg administrat de două ori pe zi și, respectiv warfarină, o creștere a riscului relativ pentru dabigatran de 29% și 27% comparativ cu warfarina. Indiferent de tratament, cel mai mare risc absolut pentru IM a fost observat la următoarele subgrupe de pacienți, cu risc relativ similar: pacienți cu IM în antecedente, pacienți cu vârsta ≥ 65 de 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 pacienții cărora li se administrează concomitent AAS și clopidogrel sau clopidogrel în monoterapie.

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

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

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

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

Copii și adolescenți

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

Sodiu

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni privind transportorul

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

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

Tabelul 8: Interacțiuni privind transportorul

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

Chinidină	Chinidina a fost administrată în doze de 200 mg la interval de două ore, până la o doză totală de 1000 mg. Dabigatranul etexilat a fost administrat de două ori pe zi timp de 3 zile consecutiv, în cea de-a treia zi cu sau fără chinidină. La administrarea concomitentă a chinidinei, parametrii $ASC_{\tau,ss}$ și $C_{max,ss}$ au crescut în medie de 1,53 ori și respectiv 1,56 ori (vezi pct. 4.2 și 4.4).
Claritromicină	La administrarea concomitentă de claritromicină (500 mg de două ori pe zi) și dabigatran etexilat la voluntari sănătoși, a fost observată o creștere a ASC de aproximativ 1,19 ori și a C_{max} de aproximativ 1,15 ori.
Ticagrelor	<p>La administrarea concomitentă a unei doze unice de dabigatran etexilat 75 mg cu o doză de încărcare de ticagrelor 180 mg, ASC și C_{max} ale dabigatranului au crescut de 1,73 ori și respectiv 1,95 ori. După administrarea de doze multiple de ticagrelor 90 mg de două ori pe zi, expunerea la dabigatran a crescut de 1,56 ori și respectiv de 1,46 ori pentru C_{max} și ASC.</p> <p>Administrarea concomitentă a unei doze de încărcare de ticagrelor 180 mg și a unei doze de dabigatran etexilat 110 mg (la starea de echilibru) a crescut $ASC_{\tau,ss}$ și $C_{max,ss}$ ale dabigatranului de 1,49 ori și respectiv 1,65 ori comparativ cu administrarea dabigatranului etexilat în monoterapie. La administrarea unei doze de încărcare de ticagrelor 180 mg după 2 ore de la administrarea unei doze de dabigatran etexilat 110 mg (la starea de echilibru), creșterea $ASC_{\tau,ss}$ și $C_{max,ss}$ ale dabigatranului a fost redusă la 1,27 ori și respectiv 1,23 ori comparativ cu administrarea dabigatranului etexilat în monoterapie. Această administrare eșalonată este administrarea recomandată pentru inițierea ticagrelorului cu o doză de încărcare.</p> <p>Administrarea concomitentă de ticagrelor 90 mg de două ori pe zi (doza de întreținere) cu dabigatran etexilat 110 mg a crescut $ASC_{\tau,ss}$ și $C_{max,ss}$ ajustate ale dabigatranului de 1,26 ori și respectiv 1,29 ori, comparativ cu dabigatranul etexilat administrat în monoterapie.</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 Wasedoc cu posaconazol trebuie făcută cu prudență.
<i>Inductori ai gp-P</i>	
<i>Utilizarea concomitentă trebuie evitată.</i>	
De exemplu rifampicină, sunătoare (Hypericum perforatum), carbamazepină sau fenitoină	<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 la acesta cu 65,5% și respectiv 67%. Efectul inductor a fost scăzut, rezultând o expunere la dabigatran apropiată referinței în ziua 7 după încetarea tratamentului cu rifampicină. Nu s-a observat nicio creștere ulterioară a biodisponibilității în următoarele 7 zile.</p>
<i>Inhibitori de protează, de exemplu ritonavir</i>	
<i>Utilizarea concomitentă nu este recomandată</i>	
De exemplu ritonavir și asocierile sale cu alți inhibitori de proteaze	Acestea influențează gp-P (fie sub formă de inhibitori, fie de inductori). Acestea nu au fost studiate și, prin urmare, nu se recomandă administrarea lor concomitentă cu Wasedoc.

<i>Substrat al gp-P</i>	
Digoxină	Atunci când Wasedoc a fost administrat concomitent cu digoxină într-un studiu efectuat la 24 de subiecți sănătoși, nu s-au observat modificări ale expunerii la digoxină și nici modificări relevante clinic ale expunerii la dabigatran.

Medicamente anticoagulante și antiagregante plachetare

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

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

HNF pot fi administrate în dozele necesare pentru menținerea unui cateter venos central sau arterial funcțional sau în timpul ablației prin cateter pentru fibrilație atrială (vezi pct. 4.3).

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

	legate de tratamentul cu dabigatran nu au fost modificate semnificativ de tratamentul prealabil cu enoxaparină.
--	---

Alte interacțiuni

Tabelul 10: Alte interacțiuni

<i>Inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei (ISRS) sau inhibitori selectivi de recaptare a serotonin-norepinefrinei (INRS)</i>	
<i>ISRS, INRS</i>	ISRS și INRS au crescut riscul de apariție a sângerărilor în studiul RE-LY la toate grupurile de tratament.
<i>Substanțe care influențează pH-ul gastric</i>	
Pantoprazol	Atunci când Wasedoc 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 Wasedoc în studiile clinice, iar acest tratament cu IPP nu a părut să reducă eficacitatea Wasedoc.
Ranitidină	Ranitidina administrată în asociere cu dabigatran etexilat nu a avut niciun efect clinic relevant asupra procentului absorbției dabigatranului.

Interacțiuni legate de profilul metabolic al dabigatranului etexilat și al dabigatranului

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

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

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

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Wasedoc la femeile gravide sunt limitate.

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

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date la om.

În studiile efectuate la animale, a fost observat un efect asupra fertilității la femele, reprezentat de o scădere a implantărilor și o creștere a pierderii preimplantare la doze de 70 mg/kg (reprezentând o expunere plasmatică de 5 ori mai mare decât expunerea la pacienți). Nu au fost observate alte efecte asupra fertilității la femele. Nu s-a înregistrat niciun efect asupra fertilității la masculi. La doze

maternotoxice (reprezentând o expunere plasmatică de 5-10 ori mai mare decât expunerea la pacienți) a fost observată o scădere a greutateii corporale fetale și a viabilității embriofetale, precum și o creștere a malformațiilor fetale la șobolan și iepure. În studiul pre- și post-natal a fost observată o creștere a mortalității fetale la doze care au fost toxice pentru femelele gestante (o doză corespunzătoare unei valori de expunere plasmatică de 4 ori mai mare decât expunerea la pacienți).

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

În total, 22% dintre pacienții cu fibrilație atrială tratați pentru profilaxia 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 profilaxia TVP/EP au manifestat reacții adverse.

Evenimentele raportate cel mai frecvent sunt sângerările, apărând la aproximativ 16,6% dintre pacienții cu fibrilație atrială tratați pe termen lung pentru profilaxia 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 profilaxia TVP/EP (pacienți adulți) și la 10,5% dintre pacienții din studiul RE-SONATE privind profilaxia 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 și de orice tip sunt prezentate în tabelele 12-15 de mai jos, defalcate în funcție de indicație.

Deși cu frecvență scăzută în studiile clinice, pot să apară sângerări majore sau severe și, indiferent de locul sângerării, pot avea ca rezultat invaliditate, rezultate cu risc letal sau chiar letale.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 11 prezintă reacțiile adverse identificate în studiile clinice și din datele după punerea pe piață în indicațiile profilaxie a AVC trombotice și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială, tratament al TVP/EP și profilaxie a TVP/EP. Acestea sunt prezentate conform clasificării pe aparate, sisteme și organe (ASO) și pe categorii de frecvențe, definite conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 11: Reacții adverse

	Frecvență	
	Profilaxia AVC și emboliei sistemice la pacienți cu fibrilație atrială	Tratamentul TVP/EP și profilaxia TVP/EP
ASO / Termen preferat.		
Tulburări hematologice și limfatice		
Anemie	Frecvente	Mai puțin frecvente

Valori scăzute ale hemoglobinei	Mai puțin frecvente	Frecvență necunoscută
Trombocitopenie	Mai puțin frecvente	Rare
Valori scăzute ale hematocritului	Rare	Frecvență necunoscută
Neutropenie	Frecvență necunoscută	Frecvență necunoscută
Agranulocitoză	Frecvență necunoscută	Frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar		
Hipersensibilitate la medicament	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Erupecie 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	Frecvență necunoscută	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, inclusiv ulcer esofagian	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Gastroesofagită	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 anormală / Valori anormale ale testelor	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	Frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
Hemoragie cutanată	Frecvente	Frecvente
Alopecie	Frecvență necunoscută	Frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
Hemartroză	Rare	Mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare		
Hemoragie genitourologică, inclusiv hematurie	Frecvente	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
Hemoragie la locul injecției	Rare	Rare

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

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

Profilaxia accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară, cu unul sau mai mulți factori de risc (SPAF)

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

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

	Dabigatran etexilat 110 mg de două ori pe zi	Dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi	Warfarină
Subiecți randomizați	6015	6076	6022
Sângerare majoră	347 (2,92%)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Sângerare intracraniană	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
Sângerare GI	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Sângerare letală	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Sângerare minoră	1566 (13,16 %)	1787 (14,85 %)	1931 (16,37 %)
Orice tip de sângerare	1759 (14,78 %)	1997 (16,60 %)	2169 (18,39 %)

Subiecții randomizați pentru a li se administra dabigatran etexilat 110 mg de două ori pe zi sau 150 mg de două ori pe zi au prezentat un risc semnificativ mai mic de sângerări cu risc letal 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 randomizați pentru a li se administra dabigatran etexilat 110 mg de două ori pe zi au prezentat un risc de sângerări majore

semnificativ mai mic comparativ cu pacienții tratați cu warfarină (raport de risc 0,81 [p=0,0027]). Subiecții repartizați randomizat pentru a li se administra dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi au prezentat un risc semnificativ mai mare de sângerări gastro-intestinale majore comparativ cu cei tratați cu warfarină (raport de risc 1,48 [p=0,0005]. Acest efect a fost observat în principal la pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani.

Beneficiul clinic al dabigatranului în ceea ce privește profilaxia AVC și a emboliei sistemice și scăderea riscului de HIC comparativ cu warfarina este menținut în cadrul fiecărei subgrupe de pacienți, de exemplu insuficiența renală, vârstă, utilizarea concomitentă de medicamente precum antiagregantele plachetare sau inhibitorii gp-P. În timp ce anumite subgrupe de pacienți prezintă risc crescut de sângerări majore atunci când li se administrează un anticoagulant, riscul de sângerare suplimentar pentru dabigatran se datorează sângerărilor gastro-intestinale, care apar de obicei după primele 3-6 luni de la inițierea tratamentului cu dabigatran etexilat.

Tratamentul TVP și EP și profilaxia TVP și EP recurente la 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 cumulate, criteriile finale principale de evaluare a siguranței reprezentate de sângerare majoră, sângerare majoră sau relevantă clinic și sângerare de orice tip au avut o incidență semnificativ mai mică decât pentru warfarină, la un nivel alfa nominal de 5%.

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

	Dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi	Warfarină	Raportul de risc comparativ cu warfarină (interval de încredere 95%)
Pacienți incluși în analiza de siguranță	2456	2462	
Evenimente de sângerare	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36, 0,99)
Sângerare intracraniană	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09, 2,74)
Sângerare GI majoră	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36, 1,93)
Sângerare cu risc letal	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19, 2,36)
Evenimente de sângerare majoră/relevantă 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 sângerare GI	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90, 1,82)

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

Tabelul 14 prezintă evenimentele de sângerare survenite în studiul pivot RE-MEDY, care a investigat profilaxia 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 nivelul nominal alfa de 5% la pacienții 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 profilaxia TVP și a EP

	Dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi	Warfarină	Raportul de risc comparativ cu warfarină (interval de încredere 95%)
Pacienți tratați	1430	1426	
Evenimente de sângerare	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 GI majoră	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Nu poate fi calculat*
Sângerare cu risc vital	1 (0,1 %)	3 (0,2%)	Nu poate fi calculat*
Evenimente de sângerare majoră/relevantă 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 sângerare GI	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87, 2,20)

*RR nu poate fi estimat deoarece nu există niciun eveniment în cazul niciunei cohorte/niciunui tratament

Tabelul 15 prezintă evenimentele de sângerare survenite în studiul pivot RE-SONATE, care a investigat profilaxia TVP și a EP. Rata combinației de ESM/ESRC și rata oricărui tip de sângerare a fost semnificativ mai scăzută la nivelul nominal alfa de 5% la pacienții 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 profilaxia TVP și a EP

	Dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi	Placebo	Raportul de risc comparativ cu placebo (interval de încredere 95%)
Pacienți tratați	684	659	
Evenimente de sângerare majoră	2 (0,3%)	0	Nu poate fi calculat*
Sângerare intracraniană	0	0	Nu poate fi calculat*
Sângerare GI majoră	2 (0,3%)	0	Nu poate fi calculat*
Sângerare cu risc letal	0	0	Nu poate fi calculat*
Evenimente de sângerare majoră/relevantă 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 sângerare GI	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46, 12,27)

*RR nu poate fi estimat deoarece nu există niciun eveniment în cazul niciunui tratament

Agranulocitoză și neutropenie

Agranulocitoza și neutropenia au fost raportate foarte rar în cadrul utilizării dabigatranului etexilat după punerea pe piață. Întrucât reacțiile adverse au fost raportate în contextul farmacovigilenței după punerea pe piață, de de la o populație de dimensiuni neclare, nu este posibilă stabilirea cu precizie a frecvenței. Incidența de raportare s-a estimat a fi de 7 evenimente la 1 milion de pacient-ani pentru agranulocitoză și de 5 evenimente la 1 milion de pacient-ani pentru neutropenie.

Copii și adolescenți

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

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

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

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 16 prezintă reacțiile adverse identificate în cadrul studiilor privind tratamentul TEV și profilaxia TEV recurente la copii și adolescenți. Acestea sunt prezentate conform clasificării pe aparate, sisteme și organe (ASO) și pe categorii de frecvențe, definite conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 16: Reacții adverse

	Frecvență
ASO / Termen preferat.	Tratamentul TEV și profilaxia TEV recurente la copii și adolescenți
Tulburări hematologice și limfatice	
Anemie	Frecvente
Valori scăzute ale hemoglobinei	Mai puțin frecvente
Trombocitopenie	Frecvente
Valori scăzute ale hematocritului	Mai puțin frecvente
Neutropenie	Mai puțin frecvente
Agranulocitoză	Frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	
Hipersensibilitate la medicament	Mai puțin frecvente
Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente
Prurit	Mai puțin frecvente
Reacție anafilactică	Frecvență necunoscută
Angioedem	Frecvență necunoscută
Urticarie	Frecvente
Bronhospasm	Frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	
Hemoragie intracraniană	Frecvență necunoscută
Tulburări vasculare	
Hematom	Frecvente
Hemoragie	Frecvență necunoscută
Hemoragie la nivelul plăgii	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Epistaxis	Frecvente
Hemoptizie	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	
Hemoragie gastro-intestinală	Mai puțin frecvente

Durere abdominală	Mai puțin frecvente
Diaree	Frecvente
Dispepsie	Frecvente
Greață	Frecvente
Hemoragie rectală	Mai puțin frecvente
Hemoragie hemoroidală	Frecvență necunoscută
Ulcer gastro-intestinal, inclusiv ulcer esofagian	Frecvență necunoscută
Gastroesofagită	Frecvență necunoscută
Boală de reflux gastro-esofagian	Frecvente
Vărsături	Frecvente
Disfagie	Mai puțin frecvente
Tulburări hepatobiliare	
Funcție hepatică anormală / Valori anormale ale testelor funcției hepatice	Frecvență necunoscută
Valori crescute ale alanin-aminotransferazei	Mai puțin frecvente
Valori crescute ale aspartat-aminotransferazei	Mai puțin frecvente
Valori crescute ale enzimelor hepatice	Frecvente
Hiperbilirubinemie	Mai puțin frecvente
Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Hemoragie cutanată	Mai puțin frecvente
Alopecie	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Hemartroză	Frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Hemoragie genitourologică, inclusiv hematurie	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Hemoragie la locul injecției	Frecvență necunoscută
Hemoragie la locul cateterului	Frecvență necunoscută
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Hemoragie traumatică	Mai puțin frecvente
Hemoragie la locul inciziei	Frecvență necunoscută

Reacții de sângerare

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

4.9 Supradozaj

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

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

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

Abordarea terapeutică a complicațiilor de sângerare

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

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

Trebuie luate în considerare concentrate de factori de coagulare (activate sau neactivate) sau factor VIIa recombinant. Există unele dovezi experimentale care susțin rolul acestor medicamente în neutralizarea efectului anticoagulant al dabigatranului, însă datele privind utilitatea în practica clinică, precum și cele privind riscul posibil de reapariție a tromboemboliei sunt foarte limitate. Testele de coagulare pot deveni nefiabile după administrarea concentratelor de factori de coagulare sugerate. Trebuie procedat cu prudență în interpretarea acestor teste. Trebuie luată în considerare, de asemenea, administrarea de concentrate plachetare în cazul prezenței trombocitopeniei sau a utilizării medicamentelor antiagregante antiplachetare cu durată lungă de acțiune. Toate tratamentele simptomatice trebuie administrate la recomandarea medicului.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

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

coagulării, inhibarea acesteia previne dezvoltarea trombilor. Dabigatranul inhibă trombina liberă, trombina legată de fibrină și agregarea plachetară indusă de trombină.

Efecte farmacodinamice

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

Există o corelație clară între concentrația plasmatică a dabigatranului și amploarea efectului anticoagulant, bazată pe studiile 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 cuantificării, trebuie avut în vedere un test suplimentar de coagulare, de exemplu TT, ECT sau aPTT.

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

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

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

Profilaxia accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice la pacienții adulți cu FANV cu unul sau mai mulți factori de risc (SPAF)

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

La pacienți cu FANV tratați pentru profilaxia 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, măsurată la momentul concentrației minime (10-16 ore după administrarea dozei anterioare), a fost de 200 ng/ml,
- un ECT la momentul concentrației minime (10-16 ore după administrarea dozei anterioare), crescut de aproximativ 3 ori limita superioară a valorilor normale, corespunde percentilei 90 observate, indicând o prelungire a ECT de 103 secunde,
- un raport aPTT mai mare de 2 ori limita superioară a valorilor normale (o prelungire a aPTT de aproximativ 80 de secunde), la momentul concentrației minime (10-16 ore după administrarea dozei anterioare) reflectă percentila 90 a observațiilor.

Tratamentul TVP și EP și profilaxia TVP și EP recurente la adulți (TVP/EP)

La pacienții tratați pentru TVP și EP cu dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi, media geometrică

a concentrației minime de dabigatran, determinată în interval de 10-16 ore după administrare, la finalul intervalului de dozare (adică la 12 ore după doza de seară de dabigatran 150 mg), a fost de 59,7 ng/ml, cu limite cuprinse între 38,6-94,5 ng/ml (intervalul percentilelor 25-75). Pentru tratamentul TVP și EP, cu dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi,

- percentila 90 a concentrațiilor plasmatice de dabigatran, măsurată la momentul concentrației minime (10-16 ore după administrarea dozei anterioare), a fost de 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, corespunde percentilei 90 observate, indicând o prelungire a ECT de 74 de secunde,
- 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 la pacienții tratați cu dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi pentru profilaxia recurenței TVP și a EP.

Eficacitate și siguranță clinică

Origine etnică

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

Profilaxia accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice la pacienții 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, cu grupuri paralele randomizate, cu două doze în regim orb de dabigatran etexilat (110 mg și 150 mg de două ori pe zi) comparativ cu un administrarea de warfarină în regim deschis la pacienți cu fibrilație atrială cu risc moderat până la crescut de AVC și embolie sistemică. Obiectivul principal al acestui studiu a fost să se determine dacă dabigatranul etexilat este non-inferior warfarinei în reducerea incidenței criteriului de evaluare final compus reprezentat de AVC și embolia sistemică. Superioritatea statistică a fost, de asemenea, analizată.

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

Studiul RE-LY a demonstrat că dabigatranul etexilat, în doză de 110 mg administrată de două ori pe zi, este non-inferior warfarinei în profilaxia AVC și a emboliei sistemice la subiecții 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 (raport de risc 1,29; p=0,0929 și, respectiv, raport 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 generală:

Tabelul 17: Analiza primei apariții a AVC sau a emboliei sistemice (criteriul de evaluare final principal) pe parcursul studiului RE-LY.

	Dabigatran etexilat 110 mg de două ori pe zi	Dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi	Warfarină
Subiecți randomizați	6015	6076	6022
Accident vascular cerebral și/sau embolie			
Incidență (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Raportul de risc warfarină (Î 95%)	0,89 (0,73, 1,09)	0,65 (0,52, 0,81)	
Valoarea p pentru	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 studiului RE-LY.

	Dabigatran etexilat 110 mg de două ori pe zi	Dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi	Warfarină
Subiecți randomizați	6015	6076	6022
Accident vascular cerebral			
Incidență (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Raportul de risc comparativ cu	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)
Raportul de risc comparativ cu	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
Valoarea p	0,3099	0,1582	
Atac cerebral ischemic			
Incidență (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Raportul de risc comparativ cu	1,13 (0,89, 1,42)	0,76 (0,59, 0,98)	
Valoarea p	0,3138	0,0351	
Atac cerebral hemoragic			
Incidență (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Raportul de risc comparativ cu	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 studiului RE-LY.

	Dabigatran etexilat 110 mg de două ori pe zi	Dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi	Warfarină
Subiecți randomizați	6015	6076	6022
Mortalitate de orice cauză			
Incidență (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)

Raportul de risc comparativ cu	0,91 (0,80, 1,03)	0,88 (0,77, 1,00)	
Valoarea p	0,1308	0,0517	
Mortalitate de cauză			
Incidență (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Raportul de risc comparativ cu	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 criteriilor de evaluare finale principale privind eficacitatea și siguranța la subpopulațiile relevante:

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

Tabelul 20: Raportul de risc și ÎI 95% pentru accidentul vascular cerebral/embolia sistemică, pe subgrupe

Criteriu de evaluare final	Dabigatran etexilat 110 mg de două ori pe zi	Dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi
Vârsta (ani)		
<65	1,10 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
65 ≤ și <75	0,86 (0,62, 1,19)	0,67 (0,47, 0,95)
≥75	0,88 (0,66, 1,17)	0,68 (0,50, 0,92)
≥80	0,68 (0,44, 1,05)	0,67 (0,44, 1,02)
ClCr (ml/minut)		
30 ≤ și <50	0,89 (0,61, 1,31)	0,48 (0,31, 0,76)
50 ≤ și <80	0,91 (0,68, 1,20)	0,65 (0,47, 0,88)
≥80	0,81 (0,51, 1,28)	0,69 (0,43, 1,12)

Pentru criteriul final principal de evaluare a siguranței privind sângerările majore, a existat o interacțiune între efectul 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 de ani. Administrarea concomitentă a medicamentelor antiplachetare AAS sau clopidogrel, atât cu dabigatran etexilat, cât și cu warfarină, dublează incidențele ESM. Nu au existat interacțiuni semnificative ale efectelor tratamentului cu subgrupele de funcție renală și scor CHADS2.

Tabelul 21: Raportul de risc și ÎI 95% pentru sângerări majore pe subgrupe

Criteriu de evaluare final	Dabigatran etexilat 110 mg de două ori pe zi	Dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi
Vârsta (ani)		
<65	0,32 (0,18, 0,57)	0,35 (0,20, 0,61)
65 ≤ și <75	0,71 (0,56, 0,89)	0,82 (0,66, 1,03)
≥75	1,01 (0,84, 1,23)	1,19 (0,99, 1,43)
≥80	1,14 (0,86, 1,51)	1,35 (1,03, 1,76)
ClCr (ml/minut)		
30 ≤ și <50	1,02 (0,79, 1,32)	0,94 (0,73, 1,22)
50 ≤ și <80	0,75 (0,61, 0,92)	0,90 (0,74, 1,09)
≥80	0,59 (0,43, 0,82)	0,87 (0,65, 1,17)
Administrare de AAS	0,84 (0,69, 1,03)	0,97 (0,79, 1,18)
Administrare de clopidogrel	0,89 (0,55, 1,45)	0,92 (0,57, 1,48)

RELY-ABLE (Extensie pe termen lung multicentrică 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 privind siguranța la o cohortă de pacienți care au continuat tratamentul cu aceeași doză de dabigatran etexilat care le-a fost administrată în studiul RE-LY. Pacienții au fost eligibili pentru studiul RELY-ABLE în situația în care nu au oprit definitiv administrarea medicației de studiu la momentul vizitei finale a studiului RE-LY. Pacienții înrolați au continuat să primească aceeași doză de dabigatran etexilat în regim dublu-orb care le-a fost repartizată randomizat în studiul RE-LY pentru o perioadă de până la 43 de luni de monitorizare după RE-LY (media perioadei de urmărire totale din RE-LY + RELY-ABLE: 4,5 ani). Au fost înrolați 5897 de pacienți, reprezentând 49% din pacienții cărora inițial li s-a repartizat randomizat dabigatran etexilat în studiul RE-LY și 86% din pacienții eligibili pentru studiul 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 evenimente de sângerare, au fost concordante 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 în contextul vieții reale. Studiul a inclus 4859 de 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 urmăriți timp de 2 ani. Scorurile medii CHADS₂ și HAS-BLED au fost de 1,9, respectiv 1,2. Timpul mediu de monitorizare în timpul tratamentului a fost de 18,3 luni. Au survenit sângerări majore la 0,97 per 100 pacient-ani. Au fost raportate cazuri de sângerări cu risc letal la 0,46 per 100 pacient-ani, sângerare intracraniană la 0,17 per 100 pacient-ani și sângerări gastro-intestinale la 0,60 per 100 pacient-ani. Accidentul vascular cerebral a survenit la 0,65 per 100 pacient-ani.

În plus, într-un studiu non-intervențional [Graham DJ et al., *Circulation*. 2015;131:157-164], realizat la peste 134000 de pacienți vârstnici cu FANV din Statele Unite (care au contribuit cu peste 37500 pacient-ani de urmărire sub tratament), dabigatranul etexilat (84% dintre pacienții tratați cu 150 mg de două ori pe zi, 16% dintre pacienții tratați cu 75 mg de două ori pe zi) a fost asociat cu un risc redus de AVC ischemic (raport de risc 0,80, interval de încredere [ÎI] de 95% de 0,67-0,96), sângerare intracraniană (raport de risc 0,34, ÎI 0,26-0,46), mortalitate (raport de risc 0,86, ÎI 0,77-0,96) și risc crescut de sângerare gastro-intestinală (raport de risc 1,28, ÎI 1,14-1,44) în comparație cu warfarina. Nu s-au constatat diferențe în ceea ce privește sângerarea majoră (raport de risc 0,97, ÎI 0,88-1,07).

Aceste observații în contextul vieții reale 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 prospectiv randomizat, în regim deschis, multicentric, exploratoriu, cu evaluarea criteriului final adjudecat în regim orb 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 adjudecată 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 (compus) de AVC/embolie sistemică/AIT în grupul cu dabigatran etexilat, apărând un eveniment (AIT) în grupul cu warfarină de la momentul ablației până la 8 săptămâni postablație.

Acest studiu exploratoriu a arătat că dabigatranul etexilat a fost asociat cu o reducere semnificativă a ratei ESM comparativ cu warfarina ajustată conform INR în contextul ablației.

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

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

Incidența criteriului de evaluare final principal 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 (RR de 0,52; ÎI 95% de 0,42, 0,63; P<0,0001 pentru non-inferioritate și P<0,0001 pentru superioritate), respectiv de 20,2% (154 de pacienți) în grupul cu terapie duală cu dabigatran etexilat 150 mg, față de 25,7% (196 de pacienți) în grupul corespunzător cu terapie triplă cu warfarină (RR de 0,72; ÎI 95% de 0,58, 0,88; P<0,0001 pentru non-inferioritate și P=0,002 pentru superioritate). În cadrul analizei descriptive, numărul evenimentelor de sângerare majoră conform clasificării TIMI (tromboliza în infarctul miocardic) a fost mai mic în ambele grupuri cu terapie duală cu dabigatran etexilat decât în grupul cu terapie triplă cu warfarină: 14 evenimente (1,4%) în grupul cu terapie duală cu dabigatran etexilat 110 mg, în comparație cu 37 de evenimente (3,8%) în grupul cu terapie triplă cu warfarină (RR de 0,37; ÎI 95% de 0,20, 0,68; P=0,002) și 16 evenimente (2,1%) în grupul cu terapie duală cu dabigatran etexilat 150 mg în comparație cu 30 de evenimente (3,9%) în grupul corespunzător cu terapie triplă cu warfarină (RR de 0,51; ÎI 95% de 0,28, 0,93; P=0,03). În ambele grupuri cu terapie duală cu dabigatran etexilat s-au înregistrat rate mai mici de sângerare intracraniană decât în grupul corespunzător cu terapie triplă cu warfarină: 3 evenimente (0,3%) în grupul cu terapie duală cu dabigatran etexilat 110 mg, în comparație cu 10 evenimente (1,0%) în grupul cu terapie triplă cu warfarină (RR de 0,30; ÎI 95% de 0,08, 1,07; P=0,06) și 1 eveniment (0,1%) în grupul cu terapie duală cu dabigatran etexilat 150 mg, în comparație cu 8 evenimente (1,0%) în grupul corespunzător cu terapie triplă cu warfarină (RR de 0,12; ÎI 95% de 0,02, 0,98; P=0,047). Incidența criteriului de evaluare final compus reprezentat de deces, evenimente tromboembolice (infarct miocardic, AVC sau embolie sistemică) sau revascularizare neplanificată, în cele două grupuri cu terapie duală cu dabigatran etexilat combinate, a fost non-inferioară față de grupul cu terapie triplă cu warfarină (13,7%, respectiv 13,4%; RR de 1,04; ÎI 95%: 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 pacienții cu fibrilație atrială cărora li s-a efectuat o PCI cu montare de stent.

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

Eficacitatea și siguranța au fost investigate în două studii multicentrice, 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 și/sau EP acute. Obiectivul principal 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 de evaluare final principal, reprezentat de un criteriu final compus din TVP și/sau EP simptomatică recurentă și decesele asociate în timpul perioadei de tratament cu durata de 6 luni.

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

Durata tratamentului cu dabigatran în doză fixă a fost de 174,0 zile, fără a se efectua monitorizarea coagulării.

Pentru pacienții randomizați pentru a li se administra warfarina procentul median al timpului de încadrare în limitele terapeutice (INR între 2,0 și 3,0) a fost de 60,6%.

Studiile au demonstrat că tratamentul cu dabigatran etexilat 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 raportul de risc).

Tabelul 22: Analiza criteriilor finale principale 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 pe zi	Warfarină
Pacienți tratați	2553	2554
TEV simptomatică recurentă și decese asociate TEV	68 (2,7%)	62 (2,4 %)
Raportul de risc comparativ cu warfarină (interval de încredere 95%)	1,09 (0,77, 1,54)	
Criterii de evaluare secundare de eficacitate		
TEV simptomatică recurentă 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
PE simptomatică	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
Interval de încredere 95%	0,70, 1,54	0,67, 1,49
Decese asociate TEV	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
Interval de încredere 95%	0,04, 0,40	0,02, 0,34
Decese de orice cauză	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
Interval de încredere 95%	1,49, 2,62	1,52, 2,66

Profilaxia TVP și EP la adulți (profilaxia TVP/EP)

Două studii randomizate, cu grupuri paralele, dublu-orb au fost efectuate la pacienți tratați anterior cu terapie anticoagulantă. RE-MEDY, studiul 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) în tratamentul pe termen lung și profilaxia TVP și/sau EP simptomatică recurentă. În total, 2866 de pacienți au fost randomizați și 2856 de pacienți 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,

procentul median al timpului de încadrare în limitele terapeutice (INR 2,0-3,0) a fost de 64,9%.

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

Tabelul 23: Analiza criteriilor finale principale și secundare de evaluare a eficacității (TEV este un criteriu compus reprezentat de TVP și/sau EP) până la finalul perioadei post-tratament pentru studiul RE-MEDY

	Dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi	Warfarină
Pacienți tratați	1430	1426
TEV simptomatică recurentă și decese asociate TEV	26 (1,8%)	18 (1,3 %)
Raportul de risc comparativ cu warfarină (interval de încredere 95%)	1,44 (0,78, 2,64)	
Marjă de non-inferioritate	2,85	
Pacienți cu eveniment la 18 luni	22	17
Risc cumulativ la 18 luni (%)	1,7	1,4
Diferență de risc comparativ cu warfarină (%)	0,4	
Interval de încredere 95%		
Marjă de non-inferioritate	2,8	
Criterii de evaluare secundare de eficacitate		
TEV simptomatică recurentă 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
PE 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 profilaxia TVP și/sau EP simptomatice, recurente la pacienți care efectuaseră deja tratament timp de 6-18 luni cu AVK. Tratamentul a fost reprezentat de dabigatran etexilat 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 profilaxia TVP/EP simptomatice, recurente, inclusiv a deceselor de cauză necunoscută, cu o reducere a riscului de la 5,6% la 0,4% (reducere a riscului relativ de 92% pe baza raportului de risc) în timpul perioadei de tratament ($p < 0,0001$). Toate analizele secundare și de sensibilitate ale criteriului de evaluare final principal și ale tuturor criteriilor de evaluare finale secundare au demonstrat superioritatea tratamentului cu dabigatran etexilat față de placebo.

Studiul a inclus urmărirea observațională timp de 12 luni după încheierea tratamentului. După oprirea administrării 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 (raport de risc 0,61 [ÎI 95%: 0,42, 0,88], p=0,0082).

Tabelul 24: Analiza criteriilor finale principale și secundare de evaluare a eficacității (TEV este un criteriu compus reprezentat de TVP și/sau EP) până la finalul perioadei post-tratament pentru studiul RE-SONATE.

	Dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi	Placebo
Pacienți tratați	681	662
TEV simptomatică recurentă și decese asociate	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Raportul de risc comparativ cu placebo (interval de încredere 95%)	0,08 (0,02, 0,25)	
Valoare p pentru superioritate	<0,0001	
Criterii de evaluare secundare de eficacitate		
TEV simptomatică recurentă și decese de orice cauză	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Interval de încredere 95%	0,09, 1,28	3,97, 7,62
TVP simptomatică	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
Interval de încredere 95%	0,04, 1,06	2,21, 5,17
PE simptomatică	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
Interval de încredere 95%	0,00, 0,82	1,16, 3,52
Decese asociate TEV	0 (0)	0 (0)
Interval de încredere 95%	0,00, 0,54	0,00, 0,56
Decese neexplicate	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 profilaxia tromboemboliei la pacienți cu proteză valvulară cardiacă

Un studiu de fază II a evaluat administrarea de dabigatran etexilat și warfarină la un număr de 252 de 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 cardiace cu o proteză mecanică (adică în ziua 3) (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Profilaxia accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice la pacienții 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 Wasedoc la toate subgrupele de copii și adolescenți în indicația de profilaxie a accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice la pacienții cu FANV (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Tratamentul TEV și profilaxia TEV recurente la 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 copii și adolescenți începând de la naștere și până la mai puțin de 18 ani. Studiul a fost conceput ca un studiu de noninferioritate deschis, randomizat, cu grupuri paralele. Pacienții înrolați au fost randomizați conform unei scheme de 2:1 pentru a li se administra fie o formă farmaceutică 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 TEV. Criteriile de excludere au inclus meningită activă, encefalită și abces intracranian.

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

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

Sângerările majore 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. Treizeci și opt de pacienți (21,6%) din grupul cu dabigatran etexilat și 22 de pacienți (24,4%) din grupul cu standardul de îngrijire au avut evenimente de sângerare 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 siguranță prospectiv de cohortă, de fază III, deschis, multicentric, cu un singur braț (1160.108) a fost desfășurat pentru a evalua siguranța dabigatranului etexilat în profilaxia TEV recurente la copii și adolescenți începând de la naștere și până la mai puțin de 18 ani. Pacienților care necesitau anticoagulare suplimentară din cauza prezenței unui factor de risc clinic după finalizarea tratamentului inițial pentru TEV confirmată (timp de cel puțin 3 luni) sau după finalizarea studiului DIVERSITY li s-a permis includerea în studiu. Pacienții eligibili au primit doze ajustate în funcție de vârstă și greutate dintr-o formă farmaceutică adecvată vârstei (capsule, granule drajefiate sau soluție orală) de dabigatran etexilat până la rezolvarea factorului de risc clinic sau timp de maximum 12 luni. Criteriile de evaluare finale principale ale studiului au inclus recurența TEV, evenimentele de sângerare majoră și minoră și mortalitatea (de orice cauză și asociată cu evenimentele trombotice sau trombembolice) la 6 și 12 luni. Evenimentele rezultate au fost adjuocate de către un comitet independent de adjuocare în regim orb. În ansamblu, 214 pacienți au fost înscrși în studiu; dintre aceștia, 162 de pacienți în stratul de vârstă 1 (de la 12 la mai puțin de 18 ani), 43 de pacienți în stratul de vârstă 2 (de la 2 la mai puțin de 12 ani) și 9 pacienți în stratul de vârstă 3 (de la naștere la mai puțin de 2 ani). În timpul perioadei de tratament, 3 pacienți (1,4%) au avut un TEV recurent confirmat prin 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 de pacienți (22,5%) în timpul primelor 12 luni. Majoritatea evenimentelor de sângerare au fost minore. La 3 pacienți (1,4%), un eveniment de sângerare majoră confirmat prin adjuocare a apărut în primele 12 luni. La 3 pacienți (1,4%), un eveniment de SNMRC confirmat prin adjuocare a fost raportat în primele 12 luni. Nu au avut loc decese în timpul tratamentului. În timpul perioadei de tratament,

3 pacienți (1,4%) au manifestat sindrom posttrombotic (SPT) sau o agravare a SPT în decursul primelor 12 luni după începerea tratamentului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea orală, dabigatranul etexilat este transformat rapid și complet în dabigatran, care este forma activă la nivel plasmatic. Scindarea precursorului dabigatran etexilat, prin hidroliză catalizată de esterază, în principiul activ dabigatran, este reacția metabolică predominantă.

Biodisponibilitatea absolută a dabigatranului după administrarea orală de Wasedoc a fost de aproximativ 6,5%.

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

Absorbție

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

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

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

Biodisponibilitatea după administrarea orală poate fi crescută cu 75% după administrarea unei doze unice și cu 37% la starea de echilibru față de forma farmaceutică de referință – capsulă, când granulele sunt administrate fără învelișul de hidroxipropilmetilceluloză (HPMC) al capsulei. 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 principal prin urină (85%). În excrețiile fecale s-a regăsit 6% din doza administrată. 88-94% din radioactivitatea totală a dozei administrate a fost regăsită în decurs de 168 de ore de la administrarea dozei.

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

Eliminare

Concentrațiile plasmatice ale dabigatranului prezintă o scădere biexponențială, cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 11 ore la voluntarii sănătoși vârstnici. După administrarea de doze multiple a fost observat un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 12-14 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost independent de doză. Timpul de înjumătățire plasmatică este prelungit în caz de insuficiență renală, așa cum se prezintă în tabelul 25.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

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

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

Tabelul 25: Timpul de înjumătățire total al dabigatranului la subiecți sănătoși și la pacienți cu funcția renală afectată.

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

În plus, expunerea la dabigatran (la momentul concentrației minime și maxime) a fost evaluată într-un studiu farmacocinetic randomizat prospectiv, în regim deschis, efectuat la pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) cu insuficiență renală severă (definită drept o valoare a clearance-ului creatininei [ClCr] cuprinsă în intervalul 15-30 ml/minut), cărora li se administra dabigatran etexilat 75 mg de două ori pe zi.

Această schemă de tratament a dus la o medie geometrică a concentrațiilor minime de 155 ng/ml (gCV de 76,9%), măsurată imediat înainte de administrarea următoarei doze și la o medie geometrică a concentrațiilor maxime de 202 ng/ml (gCV de 70,6%), măsurată la două ore după administrarea ultimei doze.

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

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 între >50 și <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 între >50 și <80 ml/minut) și 4,5% dintre pacienți au avut 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 cei 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 între >50 și <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

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

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

Insuficiență hepatică

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

Greutate corporală

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

Sex

În cazul pacienților cu fibrilație atrială, femeile au avut concentrații plasmatice minime și după administrarea dozei în medie cu 30% mai mari. Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2).

Origine etnică

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

Copii și adolescenți

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

Interacțiuni farmacocinetice

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale

farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

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

Un efect asupra fertilității feminine a fost observat sub forma unei scăderi a implantărilor și a unei creșteri a pierderii preimplantare la 70 mg/kg (de 5 ori valoarea expunerii plasmatică la pacient). La doze maternotoxice (reprezentând o expunere plasmatică de 5-10 ori mai mare decât expunerea la pacienți) a fost observată o scădere a greutateii corporale și a viabilității fetale, precum și o creștere a malformațiilor fetale la șobolan și iepure. În studiul pre- și post-natal a fost observată o creștere a mortalității fetale la doze care au fost toxice pentru femelele gestante (o doză corespunzătoare unei valori de expunere plasmatică de 4 ori mai mare decât expunerea la pacienți).

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

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

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

Învelișul capsulei

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

Cerneală neagră de inscripționare

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

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Wasedoc 150 mg capsule este ambalat în cutii care conțin 10, 30 sau 60 de capsule, un ambalaj multiplu care conține 2 cutii a câte 50 de capsule (100 de capsule) și un ambalaj multiplu care conține 3 cutii a câte 60 de capsule (180 de capsule) în blistere din OPA-Al-PE/Al perforate, cu desicant.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia SA
Str. Fabricii nr. 124, Cluj Napoca
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14575/2022/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2023